

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN LA
MUJER. DIFERENCIAS DE GÉNERO**

Lorena Olivencia Peña
Granada 2011

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Lorena Olivencia Peña
D.L.: GR 1715-2012
ISBN: 978-84-9028-074-4

*Memoria conducente a la obtención del grado de doctor,
presenta la licenciada en Medicina Dña. Lorena Olivencia Peña*

SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN LA MUJER. DIFERENCIAS DE GÉNERO.

Dirigida por:

Dra. Aurora Bueno Cavanillas, Catedrática del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Granada.

Codirectores:

Dr. José Manuel Soto Blanco, doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, Médico especialista en Medicina Intensiva y Facultativo Especialista del Área de Medicina Intensiva del Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Dra. Maria Eugenia Yuste Ossorio, doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, Médico especialista en Medicina Intensiva y Facultativo Especialista del Área de Medicina Intensiva del Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Realizada en el:

Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario San Cecilio de Granada

Dra. Aurora Bueno Cavanillas, Catedrática del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Granada.

Dr. José Manuel Soto Blanco, doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, Médico especialista en Medicina Intensiva y Facultativo Especialista del Área de Medicina Intensiva del Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Dra. Maria Eugenia Yuste Ossorio, doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, Médico especialista en Medicina Intensiva y Facultativo Especialista del Área de Medicina Intensiva del Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

CERTIFICAN:

Que bajo su dirección y coodirección, Dña. Lorena Olivencia Peña, ha realizado el trabajo: SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN LA MUJER. DIFERENCIAS DE GÉNERO, y que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa para poder optar al GRADO DE DOCTOR en Medicina. Y para que conste a efectos legales firman la presente en Granada a 19 de Diciembre de dos mil once.

Fdo Dra. Aurora Bueno Cavanillas

Fdo Dr. José Manuel Soto Blanco Fdo Dra.Mª Eugenia Yuste Ossorio

“A todos los que tanto me han enseñado”

AGRADECIMIENTOS

Es mi deseo como sencillo gesto de agradecimiento, dedicarle mi Trabajo de Tesis, en primera instancia a mi familia, quienes permanentemente me apoyaron con espíritu alentador, contribuyendo incondicionalmente a lograr las metas y objetivos propuestos.

A la Dra. Aurora Bueno Cavanillas, Catedrática del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Granada y directora de ésta Tesis; porque sin su ayuda, apoyo y colaboración este trabajo no hubiera sido posible.

Al Dr. José Manuel Soto Blanco y a la Dra. María Eugenia Yuste Ossorio, codirectores de ésta Tesis, por sus constantes muestras de interés y apoyo.

A Alberto Fernández Carmona y Ana Rayo Bonor, residentes del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, por su gran dedicación e inestimable apoyo en todo momento en la recogida de datos.

Al Dpto. de Medicina Preventiva y Salud Pública por admitirme como doctorando permitiéndome la realización de éste estudio.

Al Hospital Universitario San Cecilio por facilitarme los datos necesarios para la realización de éste trabajo. Y en particular a los Servicios de Medicina Intensiva y de Medicina preventiva.

Por último, mi especial agradecimiento “a todos los que tanto me han enseñado” brindándome siempre su orientación con profesionalismo ético en la adquisición de conocimientos y afianzando mi formación como médico interno residente.

Dadas las circunstancias adecuadas, sin más base que los sueños, la determinación y la libertad de intentarlo, personas muy corrientes hacen constantemente cosas extraordinarias

(Dee Ward Hock)

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

ACC/AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
ACTP	Angioplastia coronaria transluminal percutánea
AI	Angina Inestable
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos.
ARA-II	Antagonista de los receptores de aldosterona
Apo-A	Apolipoproteína A
BRIHH	Bloqueo de rama izquierda
CABG	Cirugía de bypass aortocoronario.
CI	Cardiopatía isquémica
DM	Diabetes mellitus
EC	Enfermedad coronaria
ECG	Electrocardiograma.
EEC	Extensión de la enfermedad coronaria
ESC	Sociedad Europea de Cardiología.
FV	Fibrilación ventricular
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HDL	Lipoproteína de alta densidad.
HNF	Heparina no fraccionada
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IAMEST	Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST	Infarto Agudo de Miocardio sin elevación del segmento ST
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
ICP	Intervención coronaria percutánea
IECA	Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteína de baja densidad
NYHA	New York Heart Association.
OR	Odds ratio.
SCA	Síndrome coronario agudo
SCAEST	Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
TnI	Troponina I
TnT	Troponina T
TIMI	Trombo lisis en el infarto de miocardio.
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad

ÍNDICE

1. Introducción	19
1.1.- Definición y clasificación del síndrome coronario agudo	21
1.2.- Fisiopatología del síndrome coronario agudo	22
1.2.1.- La placa vulnerable	22
1.2.2.- Trombosis coronaria.....	24
1.2.3.- El paciente vulnerable	24
1.2.4.- Disfunción endotelial vasodilatadora.....	25
1.2.5.- Aterosclerosis acelerada	25
1.2.6.- Mecanismos secundarios.....	26
1.3.- Factores de riesgo de la enfermedad coronaria	26
1.3.1.- Edad y sexo	26
1.3.2.- Hipertensión arterial	26
1.3.3.- Dislipemias.....	27
a) <i>Hipercolesterolemia</i>	27
b) <i>Hipertrigliceridemia</i>	28
c) <i>Lipoproteína A</i>	29
1.3.4.- Tabaquismo	29
1.3.5.- Diabetes mellitus	30
1.3.6.- Obesidad.....	31
1.3.7.- Menopausia.....	31
1.3.8.- Anticonceptivos orales	32
1.3.9.- Hiperhomocisteinemia.....	33
1.3.10.- Hiperandrogenismo	33
1.4.- Diagnóstico del síndrome coronario agudo	34
1.4.1.- Signos y síntomas en el síndrome coronario agudo	34
1.4.2.- Electrocardiograma de 12 derivaciones	35
1.4.3.- Biomarcadores	35
1.5.- Tratamiento del síndrome coronario agudo	36
1.5.1.- Tratamiento farmacológico del síndrome coronario agudo	37
a) <i>Tratamiento sintomático del síndrome coronario agudo</i>	37
b) <i>Tratamiento antiagregante: Inhibidores de la agregación plaquetaria</i>	39

c) <i>Tratamiento anticoagulante: Antitrombinas</i>	40
1.5.2.- <i>Tratamiento de re perfusión del síndrome coronario agudo</i>	41
a) <i>Tratamiento de re perfusión del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST): fibrinólisis frente a ICP primaria</i>	41
b) <i>Tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST): estrategia invasiva frente a estrategia conservadora</i>	44
1.5.3.- <i>Prevención secundaria</i>	46
2.- Justificación y objetivos	47
2.1.- Justificación	49
2.2.- Objetivos	51
3.- Material y métodos	53
3.1.- Diseño de estudio	55
3.2.- Población de estudio	55
3.3.- Ámbito de estudio	55
3.4.- Periodo de estudio	55
3.5.- Variables de estudio	55
3.5.1.- <i>Características demográficas y factores de riesgo</i>	55
3.5.2.- <i>Comorbilidades</i>	56
3.5.3.- <i>Presentación clínica al ingreso</i>	56
3.5.4.- <i>Insuficiencia Cardíaca al ingreso</i>	56
3.5.5.- <i>Procedimientos diagnósticos realizados</i>	57
3.5.6.- <i>Procedimientos terapéuticos de re perfusión o revascularización: fibrinólisis y/o intervención coronaria percutánea (ICP)</i>	57
3.5.7.- <i>Éxito de la intervención coronaria percutánea (ICP)</i>	57
3.5.8.- <i>Extensión de la enfermedad coronaria (EEC)</i>	57
3.5.9.- <i>Complicaciones de la intervención coronaria percutánea (ICP)</i>	58
3.5.10.- <i>Tratamiento médico administrado</i>	58
3.5.11.- <i>Pronostico corto plazo: insuficiencia cardíaca intrahospitalaria o muerte intrahospitalaria</i>	58
3.5.12.- <i>Pronostico a largo plazo: estado vital al año</i>	58
3.6.- Fuentes de información	58
3.7.- Análisis estadístico	59
4.- Resultados	61
4.1- Relación de figuras incluidas en el texto	67

4.1.1.- Figura 1. Factores de riesgo cardiovascular: edad	69
4.1.2.- Figura 2. Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y tabaquismo.....	70
4.1.3.- Figura 3. Comorbilidad: cardiopatía isquémica previa, insuficiencia cardíaca previa e insuficiencia renal previa.....	71
4.1.4.- Figura 4. Presentación clínica: con/sin elevación de ST y con/sin insuficiencia cardíaca al ingreso.....	72
4.1.5.- Figura 5. Procedimientos diagnósticos realizados durante la hospitalización.....	73
4.1.6.- Figura 6. Complicaciones del intervencionismo coronario	74
4.1.7.- Figura 7. Eventos ocurridos durante la hospitalización (insuficiencia cardíaca y muerte intrahospitalaria) y mortalidad al año	75
4.2.- Relación de tablas incluidas en el texto.....	77
4.2.1.- Tabla 1. Características demográficas, clínicas, factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y comorbilidad de la población de estudio.....	79
4.2.2.- Tabla 2. Características demográficas, clínicas, factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y comorbilidad diferenciando entre SCACEST y SCASEST.....	80
4.2.3.- Tabla 3. Tratamiento de re perfusión o revascularización y extensión de la enfermedad coronaria (EEC)	81
4.2.4.- Tabla 4. Tratamiento de re perfusión o revascularización y extensión de la enfermedad coronaria (EEC) diferenciando entre SCACEST y SCASEST	82
4.2.5.- Tabla 5. Tratamiento médico administrado durante la hospitalización	83
4.2.6.- Tabla 6. Eventos ocurridos durante la hospitalización (insuficiencia cardíaca y muerte intrahospitalaria) y mortalidad al año, diferenciando entre SCACEST y SCASEST	84
4.2.7.- Tabla 7. Modelo de regresión logística con carácter predictivo de mortalidad hospitalaria de la población de estudio.....	85
5.- Discusión.....	87
6.- Conclusiones.....	95
7.- Bibliografía	99

1.- INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN.

1.1.- Definición y clasificación del síndrome coronario agudo.

El término síndrome coronario agudo (SCA) engloba tres diferentes entidades dentro de las manifestaciones de la enfermedad coronaria: el infarto de miocardio con elevación del ST (IMCEST), el infarto de miocardio sin elevación del ST (IMSEST), y la angina inestable (AI). El IMSEST y la AI se denominan conjuntamente con el término de SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST). La fisiopatología común en el SCA es la rotura o erosión de una placa aterosclerótica¹. Según las características electrocardiográficas (presencia o ausencia de elevación del ST), se puede encontrar dos categorías de pacientes:

- Pacientes con dolor torácico agudo típico y elevación persistente (mayor de 20 minutos de duración) del segmento ST. Esta entidad se denomina **SCA con elevación del segmento ST (SCACEST)** y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total. En la mayoría de estos pacientes se desarrollará en último término un IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST). El objetivo terapéutico es una re perfusión rápida, completa y sostenida de la arteria coronaria responsable mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico.

- Pacientes con dolor torácico agudo pero sin elevación persistente del segmento ST. Esta entidad se denomina **SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST)** y suelen tener una depresión persistente o transitoria del segmento ST o una inversión de las ondas T, ondas T planas, seudonormalización de las ondas T o ausencia de cambios en el ECG cuando se presentan los síntomas. La estrategia inicial en estos pacientes es aliviar la isquemia y los síntomas, monitorizar al paciente con ECG seriados y repetir las determinaciones de los marcadores de necrosis miocárdica. En el momento de la aparición de los síntomas, el diagnóstico del SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) se concretará, según el resultado obtenido a partir de la determinación de las troponinas, en **IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o angina inestable (AI)**.

Los síndromes coronarios agudos (SCA) son la causa más común de arritmias malignas que derivan en muerte súbita de origen cardíaco. Los objetivos terapéuticos consisten en el tratamiento de las situaciones potencialmente

mortales, como la fibrilación ventricular (FV) o la bradicardia extrema, y preservar la función ventricular izquierda y prevenir la aparición de una insuficiencia cardiaca minimizando la extensión del daño miocárdico. Estas recomendaciones hacen referencia a las primeras horas tras el inicio de los síntomas.

1.2.- Fisiopatología del síndrome coronario agudo.

La aterosclerosis es una enfermedad fibroproliferativa, inmunoinflamatoria y multifocal crónica de las arterias de tamaño mediano o grande, causada principalmente por una acumulación lipídica. La enfermedad arterial coronaria incluye dos procesos distintos: un proceso constante y apenas reversible que produce un estrechamiento luminal (aterosclerosis) gradual y lento, en décadas, y un proceso dinámico y potencialmente reversible que modifica la progresión lenta hacia una forma súbita e impredecible y causa una rápida oclusión coronaria parcial o completa (trombosis, vasospasmo o ambos). Por lo tanto, las lesiones coronarias sintomáticas contienen una mezcla variable de aterosclerosis crónica y trombosis aguda. Puesto que la naturaleza exacta de esta mezcla no se conoce en cada paciente, a menudo se utiliza el término aterotrombosis. Generalmente la aterosclerosis predomina en las lesiones que originan la angina estable crónica, mientras que la trombosis es el componente esencial de las lesiones que desencadenan los SCA^{2,3}.

Los SCA son una manifestación de la aterosclerosis que pone en riesgo la vida del paciente y normalmente se precipita por la aparición de una trombosis aguda, inducida por la rotura o la erosión de una placa aterosclerótica, con o sin vasoconstricción concomitante, que produce una reducción súbita y crítica del flujo sanguíneo. En el complejo proceso de rotura de una placa, se ha demostrado que la inflamación es un elemento fisiopatológico clave. En casos esporádicos, los SCA pueden tener una etiología no aterosclerótica, como en la arteritis, el traumatismo, la disección, la tromboembolia, las anomalías congénitas, la adicción a la cocaína y las complicaciones del cateterismo cardiaco.

1.2.1.- La placa vulnerable.

La aterosclerosis no es un proceso lineal y continuo, sino más bien una enfermedad con fases alternativas de estabilidad e inestabilidad. Los síntomas súbitos e imprevistos parecen estar relacionados con la rotura de la placa. Las

placas que tienen mayor propensión a la inestabilidad y la rotura tienen un núcleo lipídico grande, baja densidad de células musculares lisas, alta concentración de células inflamatorias y una delgada cápsula fibrosa que recubre el núcleo lipídico, en contraste con las placas estables⁴. La vulnerabilidad de la placa puede depender también del estrés circunferencial de la pared, la localización y el tamaño de la placa y el impacto del flujo contra la superficie luminal de la placa. Además de la rotura de la placa, la erosión de la placa es otro de los mecanismos subyacentes en los SCA. Cuando ocurre la erosión, el trombo se adhiere a la superficie de la placa, mientras que en los casos de rotura de la placa el trombo afecta a las capas más profundas que se encuentran bajo el núcleo lipídico. Este fenómeno puede contribuir al crecimiento y la progresión rápida de la placa cuando el trombo queda modificado por el remodelado positivo.

Normalmente, la cápsula fibrosa contiene una alta concentración de colágeno de tipo I y puede resistir grandes tensiones sin llegar a romperse. A pesar de esto, se trata de una estructura dinámica, que se encuentra en un equilibrio continuo entre la síntesis de colágeno modulada por factores de crecimiento y su degradación por proteasas procedentes de los macrófagos activados. La apoptosis de las células musculares lisas también puede debilitar el tejido capsular y favorecer la rotura de la placa. Está bien demostrada en estudios anatomopatológicos la infiltración de macrófagos; la proporción de macrófagos en las placas rotas es 6-9 veces mayor que en las placas estables y se caracteriza por la presencia de linfocitos T activados en el lugar de la rotura de la placa, que pueden liberar diversas citocinas capaces de activar los macrófagos y promover la proliferación de las células musculares lisas⁵. Estas células pueden producir proteasas que digieren la matriz extracelular. In vitro, los macrófagos inducen la digestión del colágeno obtenido a partir de cápsulas fibrosas humanas, y los inhibidores de las proteasas han demostrado ser capaces de bloquear este proceso.

El riesgo de rotura de la placa depende de su composición y su vulnerabilidad (tipo de placa) y del grado de estenosis (tamaño de la placa)⁶. Alrededor de tres cuartas partes de los trombos relacionados con el infarto se desarrollan en placas que causan una estenosis leve o moderada. Algunos segmentos del árbol coronario de apariencia normal según criterios angiográficos pueden

albergar una carga aterosclerótica importante. En particular, las placas con un remodelado exterior importante o «agrandamiento compensatorio» pueden presentar capas finas y fibrosas y grandes depósitos de lípidos sin invasión de la luz del vaso. Sin embargo, la estenosis grave puede producir alteraciones de la placa que causen infarto tanto como la estenosis leve.

1.2.2.- Trombosis coronaria.

El papel fundamental de la trombosis en el desarrollo de los SCA se ha demostrado ampliamente a partir de datos de autopsias^{7,8} y por detección angiográfica y angioscópica de los trombos en el lugar de la lesión causal. Además, la detección de marcadores de la generación de trombina y de la activación plaquetaria y la evidencia de mejoría con los tratamientos antitrombóticos han contribuido a nuestra comprensión del papel de la trombosis en los SCA.

La trombosis coronaria en los SCA se suele desarrollar en el lugar de la placa vulnerable. El núcleo lipídico expuesto tras la rotura de la placa es muy trombogénico y tiene una elevada concentración de factor tisular. La trombosis se induce en el lugar de la rotura o erosión de la placa y puede conducir a cambios rápidos en el grado de estenosis que pueden causar una oclusión total o subtotal del vaso. El trombo es rico en fibrina y completamente oclusivo en los casos de IAMCEST, mientras que es rico en plaquetas y parcial o intermitentemente oclusivo en los SCASEST.

La trombolisis espontánea puede explicar la intermitencia de episodios de oclusión/suboclusión vascular trombótica y la consecuente isquemia transitoria. Un trombo rico en plaquetas en el lugar de la rotura de la placa puede fragmentarse en partículas pequeñas que, a su vez, pueden embolizar y ser arrastradas hasta ocluir arteriolas y capilares. Estos émbolos plaquetarios pueden causar pequeñas áreas de necrosis en el miocardio irrigado por el vaso de origen, con lo que produce la liberación de marcadores de necrosis miocárdica^{7,8}.

1.2.3.- El paciente vulnerable.

Hay cada vez más evidencia tanto experimental como clínica de la naturaleza difusa de las placas inestables en los pacientes con SCA. En este tipo de pacientes se ha documentado la existencia de múltiples sitios de rotura de la placa con o sin trombosis intracoronaria, junto con concentraciones elevadas

de varios marcadores sistémicos de inflamación y trombosis, así como una activación del sistema de coagulación^{9,10,11}.

Se ha descrito que la hipercolesterolemia, el tabaquismo y el aumento de la concentración de fibrinógeno contribuyen a la inestabilidad en estos pacientes, lo que conduce a las complicaciones trombóticas.

El concepto de inestabilidad generalizada tiene implicaciones terapéuticas importantes porque, más allá de las estrategias de revascularización focales, estos pacientes deberían recibir tratamiento sistémico para estabilizar el perfil de alto riesgo que puede causar episodios isquémicos recurrentes.

1.2.4.- Disfunción endotelial vasodilatadora.

Cambios menores en el tono coronario pueden afectar de forma importante al riego sanguíneo miocárdico y causar un flujo insuficiente durante el ejercicio o el reposo. El vasospasmo ocurre sobre todo en el lugar donde se encuentran las placas ateroscleróticas, en las que las plaquetas y los trombos intracoronarios liberan localmente sustancias vasoconstrictoras como la serotonina, el tromboxano A2 y la trombina. Se ha demostrado que el endotelio es un órgano multifuncional cuya integridad es esencial para la modulación normal del tono. La disfunción endotelial está ligada al pronóstico y se desenmascara por la vasoconstricción inducida por acetilcolina y metacolina^{12,13}. El prototipo de obstrucción coronaria dinámica como causa de SCA es la angina variante de Prinzmetal, en la que el vasospasmo coronario es el principal determinante de una abrupta reducción del flujo. Esto suele ocurrir en los puntos de estenosis crítica o subcrítica¹⁴.

1.2.5.- Aterosclerosis acelerada.

El daño endotelial severo parece ser el episodio crítico inicial que causa la proliferación de las células musculares lisas en la aterosclerosis acelerada. Este fenómeno va seguido por una intensa activación de las plaquetas y la formación de un trombo que conduce a un estrechamiento coronario de progresión rápida. Un estudio angiográfico de pacientes que estaban en la lista de espera para revascularización coronaria percutánea ha demostrado que la progresión rápida de estenosis aterosclerótica preexistente es relativamente común, y que el riesgo derivado de las estenosis complicadas es mayor que el de las lesiones no complicadas¹⁵.

1.2.6.- Mecanismos secundarios.

Diversos mecanismos extracardiacos pueden causar un aumento crítico en el consumo miocárdico de oxígeno por encima del umbral de suministro, lo que facilitaría la aparición de un episodio de SCA con o sin estenosis coronaria preexistente. Los mecanismos relacionados con un aumento del consumo miocárdico de oxígeno son la fiebre, la taquicardia, la tirotoxicosis, el estado hiperadrenérgico, la aparición de un estrés emocional súbito y el aumento de la poscarga ventricular izquierda (hipertensión, estenosis aórtica), mientras que los relacionados con una disminución de la liberación de oxígeno en el miocardio son la anemia, la metahemoglobinemia y la hipoxemia. Se ha demostrado que algunos desencadenantes, como el estrés, el ejercicio físico vigoroso, la falta de sueño o comer en exceso, pueden precipitar el inicio de un SCA¹⁶.

1.3.- Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular.

Los mayores factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (alta presión sanguínea, altos niveles de colesterol sanguíneo, y hábito de fumar), están asociados positivamente con el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cardiovascular, y causa de mortalidad en hombres y mujeres¹⁷. Estos factores de riesgo además tienden a presentarse en combinación, no de forma aislada.

1.3.1.- Edad y sexo

Aunque la incidencia de enfermedad coronaria aumenta conforme aumenta la edad¹⁸, existe un rango de edad para el desarrollo de coronariopatía en la mujer. Después de los 60 años de edad la enfermedad coronaria constituye la principal causa de muerte entre las mujeres¹⁸. En este grupo de edad, una de cada cuatro mujeres (al igual que uno de cada cuatro hombres) fallecen por enfermedad coronaria. En promedio, la enfermedad se presenta en las mujeres de ocho a diez años después que en los hombres¹⁹. La edad promedio para el primer IAM es a los 52 años en los hombres mientras que en las mujeres es a los 64 años²⁰.

1.3.2.- Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es el mayor factor de riesgo para la enfermedad coronaria y está asociada con un aumento del riesgo de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Las mujeres con síndromes coronarios agudos

tienen mayor incidencia de HTA que los hombres (54,6% vs 45,9%, $p < 0,001$)²¹. La cardiopatía hipertensiva, en conjunto con la aterosclerosis coronaria, es capaz de condicionar insuficiencia cardíaca, arritmias malignas y muerte súbita.

Aunque la etiología de la HTA no obedece a una causa única, en su fisiopatología intervienen diversos factores: la producción de agentes vasoactivos por parte del endotelio, el sistema renina-angiotensinaaldosterona, las cininas y prostaglandinas, la resistencia a la insulina y las hormonas sexuales²². La mayor frecuencia de hipertensión arterial en las mujeres después de la menopausia se ha relacionado con una menor producción endotelial de óxido nítrico²³.

1.3.3.- Dislipemias

a) Hipercolesterolemia

El colesterol se transporta en la sangre unido a las lipoproteínas. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se denominan también lipoproteínas aterogénicas, porque favorecen el desarrollo de la aterosclerosis, mientras que las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se consideran “antiaterogénicas” porque previenen dicho desarrollo. Esta función antiaterogénica incluye su papel en el transporte inverso del colesterol y sus propiedades antioxidantes²⁴. Tanto en hombres como en mujeres existe una asociación directa entre los niveles séricos de colesterol y el riesgo de cardiopatía isquémica: a mayores niveles de colesterol total existe un mayor riesgo de desarrollar coronariopatía.

El perfil lipídico en las mujeres es distinto al que presentan los hombres. Las mujeres tienen unos niveles de HDL superiores a los de los hombres en todos los periodos de la vida, y estas concentraciones se reducen solo mínimamente a partir de la menopausia. Según los datos del estudio Framingham²⁵, un aumento de 10 mg/dl en el colesterol HDL comporta una reducción del 50% al 41% del riesgo coronario en las mujeres. Al diferenciar a las mujeres menores y mayores de 65 años, se observó en ambos grupos un aumento del riesgo relativo para la mortalidad por EC cuando las cifras de colesterol total superaban 240 mg/dl, en comparación con valores inferiores a 200 mg/dl. Los valores de HDL inferiores a 50 mg/dl se asociaban a un riesgo mayor que los superiores a 60 mg/dl. En las mujeres de menos de 65 años, las cifras de LDL

por encima de 160 mg/dl, predecían el riesgo de EC frente a las cifras inferiores de 140 mg/dl, pero no ocurría igual en las mujeres menores de 65 años²⁵.

Los niveles de colesterol total aumentan conforme aumenta la edad. Sin embargo, en las mujeres existen cambios específicos en los niveles de colesterol y de sus subfracciones en relación a la menopausia. Así, el nivel de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) es menor en las mujeres premenopáusicas en relación a las mujeres de la misma edad pero postmenopáusicas, y menor también que en los hombres de la misma edad²⁶. Los niveles de LDL aumentan después de la menopausia al mismo tiempo que disminuyen los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), lo cual indudablemente contribuye al desarrollo de enfermedad coronaria²⁷.

Aunque durante mucho tiempo se creía que las mujeres no necesitaban de tratamiento hipocolesterolémico, actualmente se considera que las mujeres con cardiopatía coronaria e hipercolesterolemia deben recibir un tratamiento para reducir colesterol tan intensivo como los hombres, sobre todo cuando se trata de mujeres postmenopáusicas. Este tratamiento retrasa la progresión de las lesiones coronarias, evita la formación de nuevas lesiones y reduce complicaciones coronarias futuras²⁸.

b) Hipertrigliceridemia

El papel de los niveles elevados de triglicéridos como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular aún está sometido a controversia a pesar de que las investigaciones llevan ya más de 30 años. La mayoría de los estudios epidemiológicos que valoran la asociación entre los niveles elevados de triglicéridos y el desarrollo de enfermedad coronaria han revelado una correlación positiva. Esta asociación parece ser más significativa en las mujeres que en los hombres²⁹. Por otra parte, hay estudios³⁰ que indican que los niveles elevados de triglicéridos acompañados de niveles bajos de c-HDL, son un fuerte predictor del riesgo de padecer enfermedad coronaria. En la mujer los niveles altos de triglicéridos se presentan como un factor de riesgo coronario en mujeres postmenopáusicas y especialmente cuando las concentraciones son superiores a 400 mg/dl.

c) Lipoproteína A

La lipoproteína A es una molécula que viaja en la sangre y que consiste en un núcleo de colesterol, fosfolípidos y apoproteína B-100. Este núcleo tiene la misma estructura que las LDL; la única diferencia entre la lipoproteína A y las LDL es que la primera tiene, además de la ApoB-100, otra apolipoproteína denominada apolipoproteína A (Apo-A). Esta molécula de Apo-A tiene una gran similitud con el plasminógeno, por ello se ha propuesto que uno de los principales mecanismos a través del cual se incrementa el riesgo de enfermedad coronaria es por interferir con la generación de plasmina, necesaria para el proceso de fibrinólisis⁶⁰. Los niveles de lipoproteína-A están determinados genéticamente³¹.

Los niveles de lipoproteína-A se relacionan de forma directamente proporcional con la incidencia del IAM³². El riesgo relativo de IAM se eleva en aquellos individuos que tienen niveles elevados de lipoproteína-A y LDL. Sin embargo, aún no se ha demostrado el papel de las concentraciones altas de lipoproteína-A en pacientes con niveles normales de lípidos³². La lipoproteína-A es un contribuyente de EC en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas menores de 65 años.

1.3.4.- Tabaquismo.

El tabaquismo constituye la principal causa modificable de enfermedad arterial coronaria en la mujer, aunque tal vez la más difícil de eliminar. En los EEUU más del 50% de los infartos de miocardio en mujeres de mediana edad son atribuibles al tabaquismo³³. El riesgo de enfermedad arterial coronaria es particularmente más elevado en mujeres que fuman en relación a los hombres que lo hacen: las mujeres fumadoras tienen diez veces mayor riesgo de padecer un IAM que los hombres fumadores³⁴. El tabaquismo multiplica por más de dos la incidencia de coronariopatía y aumenta la mortalidad secundaria de EC aproximadamente un 70%. En los fumadores activos existe una clara relación dosis-respuesta entre el número de cigarrillos fumados actualmente y el riesgo de coronariopatía, así el riesgo de IAM aumenta 2,5 veces en las mujeres que fuman de 1 a 4 cigarrillos/día.

El riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres mayores que toman anticonceptivos orales se incrementa de forma muy importante si se asocia al tabaquismo, inclusive ante niveles normales de colesterol y sin ningún otro

factor de riesgo asociado³⁵. También se ha observado que el consumo de tabaco reduce la edad de la menopausia en una media de 1.5 a 2 años y la mayor duración del estado menopáusico puede aumentar el riesgo coronario. El riesgo de enfermedad coronaria (EC) desciende rápidamente después de abandonar el tabaco.

1.3.5.- Diabetes mellitus

La Diabetes Mellitus es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo de enfermedad coronaria (EC). Las mujeres diabéticas tienen tasas de EC similares a las de los hombres con la misma enfermedad. A menudo, pacientes con DM pueden tener una EC asintomática y, el primer signo puede ser un IAM o la muerte cardíaca³⁶.

La DM es un potente predictor de riesgo cardiovascular en las mujeres e incrementa las posibilidades de presentar una enfermedad coronaria de 3-7 veces³⁷. Las mujeres mayores de 45 años tienen el doble de probabilidad que los hombres de sufrir DM. La mortalidad entre las mujeres diabéticas que sufren un IAM es más alta que las no diabéticas³⁶.

La American Heart Association, le concede el doble de importancia a la DM en las mujeres a la hora de calcular el riesgo de EC³⁸. Aproximadamente del 75% al 80% de las personas con DM tipo II morirán de enfermedad cardiovascular^{36,39}.

Lundberg y col⁴⁰ encontraron un riesgo relativo de IAM de 2,9 en hombres diabéticos y de 5,0 en mujeres, mientras que en el estudio Framingham⁴¹, el riesgo de un evento coronario en una mujer diabética era de 5,4 veces superior que en una mujer no diabética. La mortalidad total fue cuatro veces mayor en los hombres con DM y siete veces mayor en las mujeres con DM cuando se compararon con la población no diabética⁴⁰. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se observa lo anterior.

También existen diferencias en cuanto a los predictores de coronariopatía entre los sujetos diabéticos dependiendo del sexo. Lloyd y col⁴² encontraron que para la enfermedad arterial coronaria son diferentes entre hombres y mujeres con DM insulino-dependientes. La actividad física, la relación cintura/cadera y la sintomatología depresiva fueron predictores de riesgo de EC solo en mujeres, mientras que la nefropatía diabética solo lo fue de EC en hombres⁴².

1.3.6.- Obesidad

La prevalencia de obesidad se ha incrementado tanto en hombres como en mujeres en la última década; de hecho, más del 30% de las mujeres blancas son obesas. La obesidad en las mujeres se iguala a la masculina en la quinta década de vida y la supera a partir de la sexta³⁸. La obesidad, particularmente con adiposidad central, es un factor de riesgo importante de cardiopatía coronaria en la mujer.

Con la finalidad de establecer un criterio más objetivo en el diagnóstico de la obesidad se ha diseñado el índice de masa corporal o índice de Quetelet (peso en kg dividido por la altura en metros al cuadrado (kg/m²). Los estudios de la National Health and Nutricional Examination Survey (NHANES I) han definido el sobrepeso como el índice de masa corporal igual o superior a 27,8 para los hombres y de 27,3 en las mujeres.

La obesidad empeora diversos factores de riesgo coronario, como la hipertensión, la DM y la hipercolesterolemia, y es un predictor de episodios de EC tanto en hombres como en mujeres⁴³. La obesidad por sí misma se asocia con niveles más elevados de triglicéridos séricos y de colesterol unido a LDL, así como con niveles disminuidos de colesterol unido a HDL. Además la obesidad se asocia con aumento de las cifras de presión tanto sistólica como diastólica. Se ha demostrado que los cambios en el peso corporal se asocian significativamente con el riesgo de desarrollar hipertensión arterial, sobre todo en mujeres menores de 45 años de edad⁴⁴.

1.3.7.- Menopausia

La menopausia se define como la desaparición definitiva de la menstruación durante un año de amenorrea, como resultado de la pérdida de la función ovárica⁴⁵. La menopausia rara vez ocurre antes de los 35 años de edad o después de los 55; el promedio de edad durante la cual sobreviene la menopausia es de 50 años⁴⁶.

La incidencia de enfermedad coronaria en las mujeres premenopáusicas es mucho menor que en las mujeres postmenopáusicas de la misma edad. Sin embargo esta incidencia se incrementa considerablemente después de los 50 años, lo que sugiere una relación directa entre la disminución de estrógenos endógenos y el desarrollo de la enfermedad coronaria. No obstante, algunos investigadores no están de acuerdo con esta explicación ya que señalan que el

riesgo de CI se incrementa por efecto de la edad, no por efecto de la menopausia⁴⁷.

En mujeres premenopáusicas con angina inestable se ha observado una variación cíclica en la frecuencia de la isquemia miocárdica y la función endotelial. Esta variación está asociada con la alteración de las hormonas, especialmente estrógenos, durante el ciclo menstrual⁴⁸.

La incidencia de HTA sistémica se incrementa en las mujeres postmenopáusicas⁴⁹ con los consecuentes efectos sobre la aterosclerosis. La convergencia de diversos hechos sirvió para destacar el interés del tratamiento hormonal postmenopáusico como medida preventiva coronaria en las mujeres, aunque en la actualidad no es muy recomendable por provocar un aumento de efectos adversos, según el ensayo clínico Women's Health Initiative (WHI, Iniciativa para la Salud de las Mujeres)⁵⁰. Dicho ensayo se diseñó únicamente para establecer los beneficios y riesgos a largo plazo del tratamiento hormonal sustitutivo con respecto a la prevención de enfermedad cardiovascular, debiéndose suspender por la presentación frecuente de acontecimientos adversos graves en las mujeres tratadas, recomendándose, por tanto que la terapia hormonal sustitutiva no debe utilizarse para la prevención a largo plazo de la enfermedad cardiovascular.

1.3.8.- Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos hormonales orales producen diversos efectos que pudieran estar relacionados con un mayor riesgo para la enfermedad arterial coronaria en la mujer, ya que elevan los niveles de c-LDL, disminuyen los niveles de c-HDL, provocan alteraciones en la resistencia a la insulina, disminuyen la tolerancia a la glucosa, elevan los niveles de angiotensinógeno, tienen un efecto trombogénico importante y producen una elevación moderada de la presión arterial, aunque generalmente dentro de rangos normales.

Estos preparados son más trombogénicos que aterogénicos y en la actualidad no constituyen un factor de riesgo para la enfermedad coronaria⁵¹, excepto cuando los toma una mujer añosa y fumadora, ya que en este grupo de mujeres el riesgo de enfermedad arterial coronaria se eleva hasta en 20,8 veces⁵². Es más, existe un aumento del riesgo de IAM cuando los contraceptivos se combinan con el hábito tabáquico, principalmente en mujeres mayores de 35 años. Por el contrario, no existe evidencia de que una baja

dosis oral de contraceptivos incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres por debajo de los 30 años o en fumadoras sin otros factores de riesgo cardiovascular. También se ha observado que las mujeres hipertensas sin tratamiento incrementan su riesgo de enfermedad arterial coronaria si fuman y toman anticonceptivos hormonales⁵².

1.3.9.- Hiperhomocisteinemia

Los niveles plasmáticos elevados de homocisteína constituyen un factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria⁵³. La homocisteinuria se refiere a un grupo de defectos raros de nacimiento del metabolismo de homocisteína que da lugar a concentraciones elevadas circulantes (mayor de 100 $\mu\text{mol/l}$) y de homocisteína urinaria, producto del metabolismo de la metionina. Una característica de los pacientes con esta condición es la enfermedad vascular prematura⁵³.

1.3.10.- Hiperandrogenismo

Birdsall y col.⁵⁴ encontraron una relación directa entre las mujeres con ovarios poliquísticos y la enfermedad arterial coronaria, al encontrar en este grupo de mujeres lesiones coronarias de mayor gravedad. En estas mujeres se observan niveles más elevados de testosterona libre, péptido C, y triglicéridos, con cifras más bajas de c-HDL y cierto grado de resistencia a la insulina.

1.4.- Diagnóstico y estratificación del riesgo en el síndrome coronario agudo.

Se han publicado guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento del SCA con y sin elevación del ST por la Sociedad Europea de Cardiología⁵⁵ y el Colegio Americano de Cardiología (ACC) conjuntamente con la Sociedad Americana de Cardiología (AHA)^{56,80,81}. Las recomendaciones diagnósticas que exponemos a continuación están de acuerdo con estas guías.

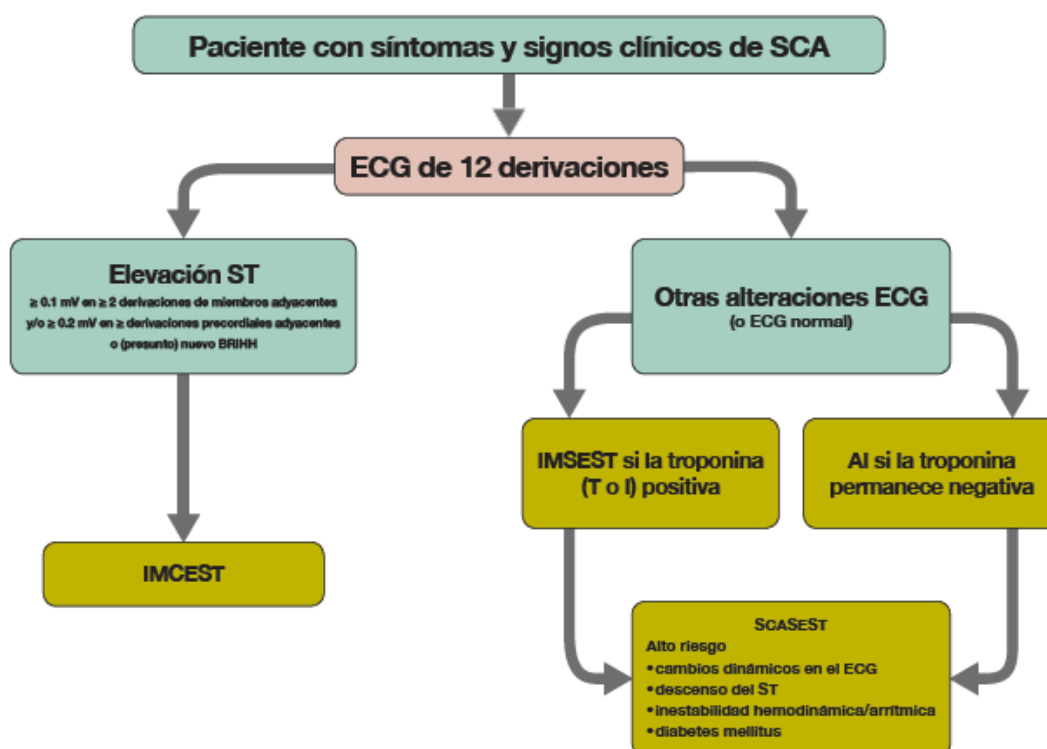


Figura 1. Diagnóstico del SCA con y sin elevación del segmento ST.

1.4.1.- Signos y síntomas en el síndrome coronario agudo.

La presentación clínica típica de los SCA es la presión retroesternal o pesadez («angina») que irradia hacia el brazo izquierdo, el cuello o la mandíbula y puede ser intermitente (normalmente dura varios minutos) o persistente. Este tipo de dolencia se puede acompañar de otros síntomas como diaforesis, náuseas, dolor abdominal, disnea y síncope. No obstante, no son infrecuentes las presentaciones atípicas de los SCA, como dolor epigástrico, indigestión de aparición reciente, dolor torácico transfixiante, dolor torácico con características pleuríticas o disnea creciente. Los síntomas atípicos se observan más

frecuentemente en los pacientes ancianos, en las mujeres y en los pacientes con diabetes^{57,58}. La ausencia de dolor torácico puede conducir a que no se diagnostique la enfermedad o a un tratamiento insuficiente.

La taquicardia, la hipotensión o la insuficiencia cardiaca durante la presentación indican un mal pronóstico y requieren un diagnóstico y un tratamiento rápidos. Es importante identificar las circunstancias clínicas que pueden exacerbar o precipitar la aparición de SCASEST, como anemia, infección, inflamación, fiebre y trastornos metabólicos o endocrinos (sobre todo tiroideos).

Cuando el paciente está sintomático, hay varias características clínicas que aumentan la probabilidad de un diagnóstico de enfermedad coronaria y, por lo tanto, de SCA, como la edad avanzada, el sexo masculino y la aterosclerosis conocida en territorios no coronarios, como en el caso de la enfermedad periférica o la enfermedad arterial carotídea. La presencia de factores de riesgo, en especial diabetes mellitus e insuficiencia renal, así como manifestaciones previas de enfermedad coronaria, por ejemplo IM previo, intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía de derivación aortocoronaria, también aumentan la probabilidad de SCA. No obstante, todos estos factores son no específicos, de manera que no se debe sobrestimar su valor diagnóstico.

1.4.2.- Electrocardiograma de 12 derivaciones

Un electrocardiograma de doce derivaciones es clave en la evaluación de un SCA. En el caso de un IMCEST, indica la necesidad de una terapia de reperfusión inmediata [intervención coronaria percutánea primaria (ICP primaria) o fibrinólisis extrahospitalaria]. Ante la sospecha de un SCA, un ECG de 12 derivaciones debe realizarse y ser interpretado lo antes posible tras el primer contacto con el paciente, para facilitar un diagnóstico precoz y establecer las medidas oportunas.

1.4.3.- Biomarcadores

En presencia de una historia sugestiva, la ausencia de elevación del ST en el ECG y unas concentraciones elevadas de biomarcadores (troponina T, troponina I, CK, CK-MB y mioglobina) caracterizan el IMSEST y lo distinguen del IMCEST y de la angina inestable (AI) respectivamente. Es de elección la determinación de troponinas específicas del miocardio. Las concentraciones

elevadas de troponinas son particularmente útiles para identificar a los pacientes con riesgo aumentado de eventos adversos⁵⁹.

1.5.- Tratamiento del síndrome coronario agudo.

El objetivo clínico del tratamiento en el SCA consiste en disminuir la isquemia y evitar o al menos disminuir la muerte, el infarto del miocardio, la reiteración de los dolores isquémicos y las complicaciones derivadas de la isquemia miocárdica. El objetivo fisiopatológico es mejorar la perfusión miocárdica, y realizar la apertura de la arteria lo antes posible, así como disminuir las necesidades de oxígeno del miocardio. Para esto, combatiremos el trombo que obstruye parcialmente la arteria, trataremos la lesión aterosclerótica subyacente y realizaremos el tratamiento antiisquémico indicado en cada caso.

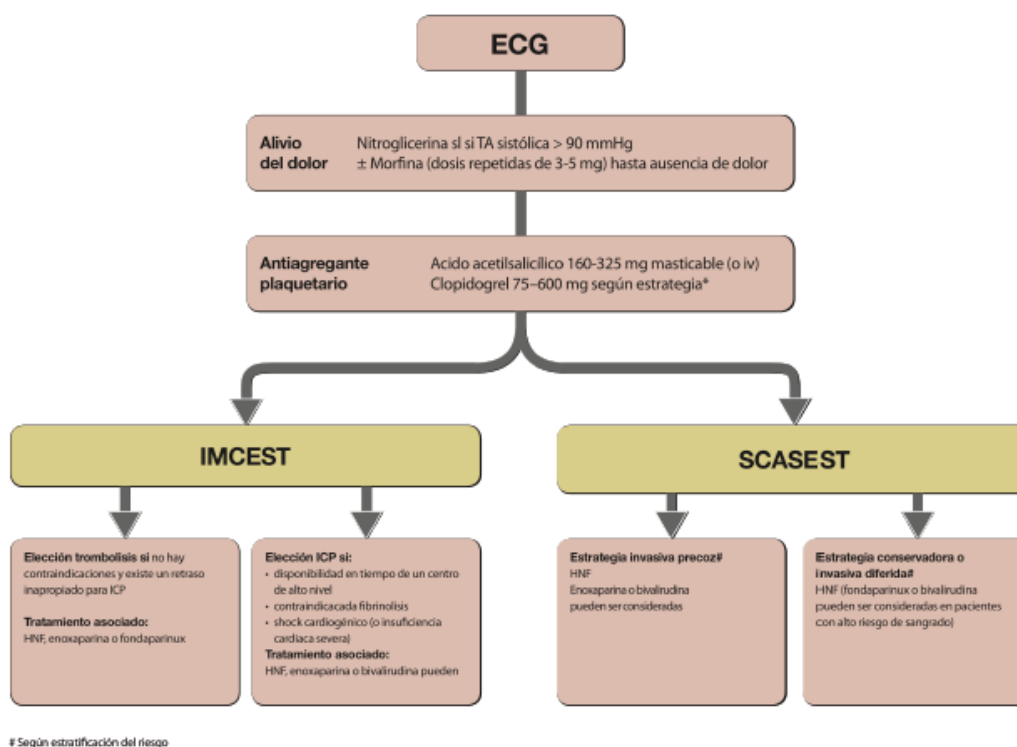


Figura 2. Algoritmo de tratamiento del SCA con y sin elevación del ST.

**Prasugrel, dosis de carga de 60 mg, puede ser una alternativa al clopidogrel en pacientes con IMCEST e ICPP programada, comprobada no historia de ACVA o accidentes isquémicos transitorios. En el momento de la realización de éste estudio, ni prasugrel y ticagrelor todavía no habían sido aprobados como una alternativa al clopidogrel.*

1.5.1.- Tratamiento farmacológico del síndrome coronario agudo.

El tratamiento farmacológico tiene dos pilares: el anti-isquémico, dirigido fundamentalmente a eliminar el dolor (nitratos, morfina, oxígeno, B-bloqueantes...) y anti-trombótico (incluye los fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes), dirigido a permeabilizar la arteria coronaria, y que la libera del componente obstructivo trombótico. Este trombo, formado tanto de plaquetas como de trombina, exige un tratamiento con un doble objetivo. Por un lado, evitar la formación de nuevo trombo y prevenir el crecimiento o la progresión y, por otro lado, incluso disolver el ya formado. El objetivo es, por tanto, prevenir la formación de trombina, evitar la agregación plaquetaria y “anticoagular” el trombo ya formado. El tratamiento antitrombótico, salvo raras excepciones, es un componente principal para el tratamiento no sólo de la fase aguda, en donde puede existir una rotura de placa, sino para estabilizar la fase crónica de la enfermedad.

a) Tratamiento sintomático o antiisquémico del síndrome coronario agudo:

- *Nitratos.*

La nitroglicerina es un tratamiento efectivo frente al dolor isquémico y posee efectos hemodinámicos. El principal beneficio terapéutico probablemente esté relacionado con los efectos venodilatadores, que producen una reducción en la precarga miocárdica y el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, lo que da lugar a una disminución en el consumo miocárdico de oxígeno. Además, los nitratos producen dilatación tanto de las arterias coronarias normales como de las ateroscleróticas y aumentan el flujo coronario colateral. La nitroglicerina puede considerarse si la presión arterial sistólica es superior a 90 mmHg y el paciente continua con dolor torácico. También es útil la nitroglicerina en el tratamiento del edema agudo de pulmón. Los nitratos no deben usarse en pacientes con hipotensión (presión sistólica < 90 mmHg), en particular si se combina con bradicardia, ni en pacientes con infartos de localización inferior y sospecha de afectación del ventrículo derecho. El uso de nitratos en estas circunstancias puede disminuir la tensión arterial y el gasto cardiaco.

- *Morfina*

La morfina es el analgésico de elección para el dolor refractario a los nitratos y también posee efectos tranquilizantes, haciendo innecesarios en la mayoría de

los casos los sedantes. Dado que la morfina es un venodilatador, aporta beneficio adicional en los pacientes con congestión pulmonar. La dosis inicial de 3-5 mg intravenosos, puede ser repetida cada pocos minutos hasta el alivio del dolor. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) deben evitarse como analgésicos debido a sus efectos protrombóticos⁶⁰.

- *Oxígeno*

Monitorizar la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) mediante un pulsioxímetro guiará la necesidad de suplementos de oxígeno. Estos pacientes no necesitan oxígeno suplementario si no están hipoxémicos. Datos limitados sugieren que el oxígeno a alto flujo puede ser dañino en pacientes con infarto de miocardio no complicado^{61,62,63}. El objetivo es alcanzar una saturación de oxígeno del 94-98%, o del 88-92% en los pacientes con riesgo de insuficiencia respiratoria hipercapnica⁶⁴.

- *Bloqueadores beta*

Los bloqueadores beta inhiben de forma competitiva los efectos miocárdicos de las catecolaminas circulantes. En los SCA, los principales beneficios de los bloqueadores beta están relacionados con sus efectos en los receptores β_1 , que producen una disminución del consumo miocárdico de oxígeno. Los bloqueadores beta están recomendados en los SCA en ausencia de contraindicaciones y, normalmente, son bien tolerados⁶⁵. En la mayoría de los casos, el tratamiento oral es suficiente. La frecuencia cardiaca diana para un buen efecto del tratamiento debe estar entre 50 y 60 lat/min. Los pacientes con una alteración significativa de la conducción auriculoventricular, historia de asma o disfunción ventricular izquierda aguda no deben recibir bloqueadores beta.

- *Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAS)*

El uso de IECA está ahora claramente establecido en pacientes con la fracción de eyección (FEVI) afectada ($\leq 40\%$) o que han sufrido insuficiencia cardiaca en la fase inicial. El uso de IECA en la fase inicial del IAMCEST indica que este tratamiento es seguro, se tolera bien y está asociado a una pequeña pero significativa reducción de la mortalidad a los 30 días, beneficio que se observa especialmente durante la primera semana⁶⁶. La administración de IECA debe iniciarse en las primeras 24 h siempre que no haya contraindicaciones. Hay

diversidad de opiniones en cuanto a si deben administrarse a todos los pacientes o sólo a los pacientes con alto riesgo.

b) Tratamiento antiagregante: Inhibidores de la agregación plaquetaria

- *Ácido acetilsalicílico (AAS)*

Grandes estudios controlados aleatorizados han demostrado un descenso de la mortalidad con la administración de AAS (75-325 mg) en pacientes hospitalizados con un SCA. Algunos han sugerido una reducción de la mortalidad si su administración se realiza precozmente^{67,68}. Por lo tanto, debe administrarse AAS tan pronto como sea posible en todos los pacientes con sospecha de SCA salvo constancia de una alergia conocida al AAS. El AAS puede ser administrado por el primer sanitario que le asista, por un testigo o por los teleoperadores de los SME según los protocolos locales de actuación. La dosis inicial de AAS masticable es de 160-320 mg. Otras formas de AAS (soluble, i.v.) pueden ser tan efectivas como los comprimidos masticables.

- *Inhibidores de los receptores ADP plaquetarios*

Las *tienopiridinas* (*clopidogrel, prasugrel*) y la *ciclopentiltriazolopirimidina* (*ticagrelor*) inhiben el receptor de ADP de manera irreversible, lo que reduce aún más la agregación plaquetaria producida por el AAS. Administrado junto con heparina y AAS en pacientes con SCASEST, el clopidogrel ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes^{69,70}. El clopidogrel debe administrarse lo antes posible junto con AAS y un fármaco con efecto antitrombina en todos los pacientes con un SCASEST. Si se opta por una estrategia conservadora, una dosis de 300 mg es la adecuada. Si se prefiere una estrategia invasiva con ICP, se recomienda una dosis de 600 mg. Prasugrel o ticagrelor pueden ser utilizados en lugar de clopidogrel. Aunque no existen grandes estudios sobre el uso del clopidogrel en pacientes con un IMCEST previamente a la realización de una estrategia invasiva (ICP primaria), es probable que sea beneficioso. Dado que el grado de inhibición de la agregación plaquetaria es más profunda con una dosis mayor, se recomienda una dosis de carga de 600 mg administrada lo antes posible en todo paciente con IMCEST en el que vaya a realizarse una ICP. Prasugrel o ticagrelor pueden usarse en sustitución del clopidogrel antes de una ICP programada. Los pacientes con un IMCEST tratados con fibrinólisis deben recibir clopidogrel (dosis de carga de 300 mg

hasta los 75 años y 75 mg sin dosis de carga, en aquellos mayores de 75 años) junto con AAS y un antitrombínico.

- *Antagonistas de la glicoproteína (Gp) IIb/IIIa*

La inhibición de los receptores de glicoproteína Gp IIb/IIIa es la vía final común de la agregación plaquetaria. Eptifibatide y tirofiban producen una inhibición reversible, mientras que el abciximab inhibe de forma irreversible el receptor de la Gp IIb/IIIa. Posteriormente en el apartado de tratamiento de reperfusión de éste síndrome explicaremos más detalladamente su uso.

c) Tratamiento anticoagulante: Antitrombinas

La heparina no fraccionada (HNF) es un inhibidor indirecto de la trombina, que en combinación con AAS es utilizado como un complemento de la terapia fibrinolítica o de la ICP primaria (ICPP) y es una parte importante del tratamiento de la angina inestable y del IMCEST. Actualmente disponemos de diferentes antitrombinas para el tratamiento de los pacientes con SCA. En comparación con la HNF, estas alternativas tienen una mayor actividad específica sobre el factor Xa [heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux] o son inhibidores directos de la trombina (bivalirudina). Con estas nuevas antitrombinas, en general, no existe la necesidad de monitorizar la coagulación y se reduce el riesgo de trombocitopenia.

En comparación con la HNF, la enoxaparina reduce el objetivo combinado de mortalidad, infarto de miocardio y la necesidad de revascularización urgente, si es administrada dentro de las primeras 24-36 horas desde el inicio de la sintomatología en un SCASEST^{71,72}. En los pacientes en los que se establezca una terapia inicial conservadora, fondaparinux y enoxaparina son alternativas razonables a la HNF. En los pacientes con un incremento del riesgo de sangrado considerar la administración de fondaparinux o bivalirudina, ya que provocan menos sangrados que la HNF^{73,74,75}. En los pacientes en los que se planifique una terapia invasiva, enoxaparina o bivalirudina son alternativas razonables a la HNF.

Varios estudios aleatorizados de pacientes con IMCEST llevados a cabo con fibrinolíticos han demostrado que el tratamiento adicional con enoxaparina en lugar de HNF resulta en una mejor evolución clínica (independientemente del fibrinolítico usado) pero asociado a un ligero incremento de la tasa de sangrado en ancianos (>75 años) y en los pacientes de bajo peso (< 60Kg)^{76,77,78}.

La enoxaparina es una alternativa segura y efectiva frente a la HNF en la ICP actual (ej. uso generalizado de tienopiridinas y/o los inhibidores de los receptores IIb/IIIa)^{79,80}. Existen insuficientes datos para recomendar alguna HBPM diferente que la enoxaparina en la ICP en el IMCEST. La bivalirudina es también una alternativa segura a la HNF en el IMCEST en el que se prevea ICP.

1.5.2.- Tratamiento de reperfusión o revascularización del síndrome coronario agudo.

a) Tratamiento del IMCEST: Fibrinolisis versus ICP primaria

La reperfusión farmacológica (fibrinolisis) o mecánica (ICP) temprana debe practicarse durante las primeras 12 h de la aparición de los síntomas en pacientes con elevación persistente del segmento ST o con un nuevo bloqueo completo de rama izquierda. El papel de las ICP durante las primeras horas del IAMCEST puede dividirse en “ICP primaria”, ICP combinada con reperfusión farmacológica llamada “ICP facilitada” e “ICP de rescate”, que se realiza tras el fracaso de la reperfusión farmacológica.

- *Fibrinolisis versus ICP primaria*

En los pacientes con IMCEST en las primeras 12 horas desde el inicio de la sintomatología, la reperfusión debe iniciarse tan pronto como sea posible independientemente del método que se elija^{81,82,83}. La reperfusión puede ser realizada con fibrinolisis o con ICP primaria. La eficacia de la terapia de reperfusión depende fundamentalmente de la duración de los síntomas. La fibrinolisis es especialmente efectiva dentro de las primeras 2 hasta 3 horas desde el inicio de los síntomas. La ICP primaria es menos sensible al tiempo. La administración prehospitalaria de fibrinolítico a los pacientes con IMCEST o con signos y síntomas de un SCA con un presunto bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) de nueva aparición es beneficiosa. La terapia fibrinolítica puede ser administrada con seguridad por paramédicos preparados, enfermeras o médicos utilizando protocolos establecidos. La eficacia es máxima dentro de las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas. Los pacientes con síntomas de SCA y evidencia electrocardiográfica de IMCEST (o presunto BRIHH de nueva aparición o un verdadero infarto posterior) que acuden directamente a los servicios de urgencias deberían recibir terapia fibrinolítica tan pronto como sea posible

salvo que se disponga de un acceso a la ICP primaria a tiempo. Los profesionales sanitarios que administren terapia fibrinolítica deben conocer sus contraindicaciones y riesgos.

La angioplastia coronaria con o sin colocación de stent se ha convertido en el tratamiento de primera línea para los pacientes con IMCEST, debido a que ha mostrado ser superior a la fibrinólisis en los objetivos combinados de muerte, accidente vascular cerebral y reinfarto en múltiples estudios y metaanálisis^{84,85}. Múltiples publicaciones y registros comparando la terapia fibrinolítica (incluyendo la administración prehospitalaria) con la ICP primaria mostraron una tendencia a mejorar la supervivencia si la terapia fibrinolítica era iniciada dentro de las dos horas desde el inicio de los síntomas y si era combinada con la ICP diferida o de rescate^{86,87,88}. Si la ICP no puede ser establecida en la franja de tiempo adecuada, independientemente de la necesidad del traslado emergente, entonces la fibrinólisis inmediata debería ser considerada salvo que haya una contraindicación. Para esos pacientes con IMCEST que se presenten en shock, la ICP primaria (o la cirugía de bypass coronaria) son las terapias de reperfusión de elección. La fibrinólisis debería ser únicamente considerada si existe un retraso significativo hasta la ICP.

- *Combinación de fibrinólisis e intervencionismo coronario percutáneo*

La terapia fibrinolítica está indicada cuando no es posible ICP-primaria. El papel de la angiografía coronaria y el tiempo realización de ICP tras tratamiento fibrinolítico ha sido muy discutido. La fibrinólisis y la ICP pueden ser aplicados en una variedad de combinaciones para restablecer el flujo coronario y la perfusión miocárdica. Históricamente han existido múltiples formas de poder combinar las dos terapias:

La **ICP facilitada** hace referencia a la ICP realizada rutinariamente en las dos primeras horas después de la fibrinólisis. Para esta indicación se ha probado la dosis completa de tratamiento lítico, media dosis de tratamiento lítico con un inhibidor de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa y únicamente un inhibidor de la GPIIb/IIIa. No hay evidencia de beneficio clínico significativo con ninguno de estos fármacos^{89,90,94}. A pesar de que las tasas de permeabilidad previas a la ICP fueron más elevadas con los tratamientos líticos, no se observaron beneficios en cuanto a la mortalidad, pero sí más

complicaciones de sangrado. Múltiples estudios y metaanálisis demuestran peores resultados con la ICP rutinaria realizada inmediatamente o tan precoz como sea posible posterior a la fibrinólisis^{89,90}. Además la ICP facilitada de rutina no es recomendada aunque en algunos subgrupos específicos de pacientes pueda ser beneficioso este procedimiento⁹¹.

La **ICP de rescate** es definida como la ICP realizada por falta de reperfusión (evidenciada por una resolución < 50% de la elevación del segmento ST de los 60 a 90 minutos después de completar el tratamiento fibrinolítico). Se asocia a una reducción significativa de la incidencia de insuficiencia cardíaca y reinfarto, con una tendencia hacia una mortalidad por todas las causas menos elevada que con la estrategia conservadora, a costa de un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares (ACV) y de complicaciones de sangrado⁹⁵. La ICP de rescate debe considerarse siempre que haya evidencia del fracaso de la fibrinólisis. El valor de la angioplastia de rescate ahora queda reforzado con la demostración de su beneficio en la prevención del reinfarto y de la insuficiencia cardíaca.

La **ICP urgente** es la realizada tan pronto como sea posible (después de las dos primeras horas de la fibrinólisis) para tratar la reoclusión (isquemia recurrente o el reinfarto) o la inestabilidad hemodinámica.

En el caso de una fibrinólisis clínicamente exitosa, el retraso de la angiografía durante varias horas posteriores a la fibrinólisis (el abordaje “fármaco-invasivo”) ha mostrado mejores resultados. El **abordaje “fármaco-invasivo”** consiste en la administración de rutina de un agente farmacológico (fibrinolítico o inhibidor de la GPIIb/IIIa) antes de la ICP complementaria, en un intento de abrir la arteria relacionada con el infarto antes de la llegada al laboratorio de hemodinámica. Se usa generalmente en pacientes con IAMCEST antes de transferirlos desde un hospital sin laboratorio de hemodinámica a un hospital con capacidad de ICP. Sin embargo el tiempo óptimo de realización de **ICP rutinaria o complementaria** no ha sido determinado, las últimas recomendaciones de 2009 de la ACC/AHA recomiendan entre las 6 y las 24h tras la fibrinólisis. Esta estrategia incluye un traslado precoz para angiografía e ICP si es necesaria tras el tratamiento fibrinolítico^{92,93}.

La **ICP electiva o programada** donde la angiografía y el intervencionismo son realizados en los días posteriores a una fibrinólisis eficaz, usualmente por isquemia recurrente o test de detección de isquemia miocárdica positivo.

- *Cirugía de bypass aortocoronario (CABG)*

El número de pacientes que requieren CABG en la fase aguda es limitado, pero la CABG puede estar indicada en caso de fracaso de la ICP, oclusión coronaria no tratable mediante ICP, presencia de síntomas persistentes tras la ICP, shock cardiogénico o complicaciones mecánicas como la rotura ventricular, la regurgitación mitral aguda o la comunicación interventricular.

Si un paciente requiere la implantación urgente de *stents* en una lesión causal en el contexto del IAMCEST pero se prevé la necesidad de una revascularización quirúrgica en el futuro próximo, debe recomendarse el uso de *stents* sin recubrir para evitar el problema de la trombosis aguda del *stent*. En pacientes en que está indicada una CABG, como por ejemplo en la enfermedad multivaso, se recomienda tratar mediante ICP la lesión que causó el infarto y realizar posteriormente la CABG en condiciones más estables.

b) Tratamiento del SCASEST: estrategia invasiva frente a tratamiento conservador

La decisión inicial en el enfermo con SCASEST, tras su diagnóstico, es establecer el riesgo y decidir qué tipo de tratamiento recibirá. Disponemos de dos estrategias terapéuticas: una con fármacos (conservadora) y otra intervencionista (invasiva). Ambas han demostrado eficacia y son complementarias.

La *estrategia farmacológica* tiene dos pilares: el antiisquémico, dirigido fundamentalmente a eliminar el dolor y antitrombótico (incluye los fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes), dirigido a que se libere de la arteria coronaria el componente obstructivo trombótico, como ya explicamos en el tratamiento general del SCA.

La *estrategia intervencionista*^{96,100}, en cambio, tiene como objetivo único el tratamiento de la lesión aterosclerótica coronaria, abrir la arteria y evitar su nueva obstrucción. Este objetivo se puede conseguir con intervención coronaria percutánea o cirugía (bypass aortocoronario).

Está indicado añadir clopidogrel a la aspirina a todos los pacientes de riesgo, independientemente de que el tratamiento posterior elegido sea invasivo o no. En ambas estrategias debe iniciarse lo antes posible. Cuando la estrategia elegida es la intervencionista, puede darse sólo o asociado a inhibidores IIb/IIIa. Si se decide tratamiento invasivo, debe iniciarse tratamiento con clopidogrel o inhibidores IIb/IIIa, inmediatamente antes del cateterismo. No existen niveles de recomendación para la utilización de inhibidores IIb/IIIa sin clopidogrel. El clopidogrel debe suspenderse 5 días antes de cirugía. En este caso no hay otro tratamiento antiagregante sustitutivo que haya demostrado eficacia. La recomendación de expertos es que puede utilizarse heparina de bajo peso molecular (HBPM), con o sin inhibidores IIb/IIIa, de vida media corta (tirofiban o eptifibatide) asociados hasta 12h antes de la cirugía.

En cuanto a los Inhibidores del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa,, si la estrategia elegida es la intervencionista, se iniciarán antes del cateterismo. La utilización de un inhibidor de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa¹⁰¹ es útil en pacientes con SCA a los que se les va a realizar angioplastia. El fármaco recomendado es abciximab si el cateterismo es inmediato y se supone de forma muy cierta (por ejemplo, anatomía ya conocida) que va a realizarse intervencionismo coronario¹⁰². Si no hay intervencionismo planeado, el uso de abciximab no está indicado. Si el cateterismo va a realizarse de forma no inmediata o se decide inicialmente la estrategia farmacológica, el fármaco de elección es tirofiban o eptifibatide. Existe una gran variabilidad en la elección de estos fármacos. Posiblemente en este momento la superioridad de abciximab es controvertida y el tratamiento y el precio de tirofiban y eptifibatide los hacen de elección en muchos centros¹⁰³. Si el tratamiento del paciente se ha decidido como farmacológico, pueden emplearse siempre como tratamiento asociado a aspirina y a clopidogrel. En estos enfermos la evidencia del beneficio de los inhibidores IIb/IIIa es menor¹⁰³, pero pueden asociarse a los enfermos de alto riesgo. Este triple tratamiento antiagregante se ha mostrado como beneficioso en múltiples estudios¹⁰⁴⁻¹⁰⁷. Si el tratamiento farmacológico no incluye inicialmente inhibidores IIb/IIIa y el paciente cursa con dolor recurrente, debería iniciarse tratamiento con tirofiban o eptifibatide antes de la realización del cateterismo. Si se utiliza bivalirudina como tratamiento anticoagulante, puede

utilizarse como fármaco único, independientemente de la estrategia inicial utilizada, sin inhibidores IIb/IIIa durante el cateterismo¹⁰⁸.

1.5.3.- Prevención secundaria

Las intervenciones preventivas en los pacientes asistidos por un SCA deben ser iniciadas precozmente después de la admisión hospitalaria y deberían ser continuadas si ya habían sido iniciadas previamente. Las medidas preventivas mejoran el pronóstico mediante una reducción del número de eventos cardiovasculares mayores. La prevención con fármacos incluye los beta-bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)/bloqueantes del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y las estatinas, así como el tratamiento con AAS y, en casos indicados, tienopiridinas.

2.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1.- JUSTIFICACIÓN.

En España, la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en mujeres, de forma similar al resto del mundo occidental. En la Unión Europea ocurre una muerte por este motivo cada 6 min (en Estados Unidos, en cambio, fallece por esta causa una mujer cada minuto) ¹⁰⁹⁻¹¹¹. Pese a la contundencia de estos datos, las propias mujeres siguen considerándola «una enfermedad de hombres». Afortunadamente, en los últimos años ha habido un giro en este sentido, debido a más sensibilidad y preocupación de los profesionales, y así sociedades científicas como la Sociedad Europea de Cardiología, la American Heart Association y otras han promovido campañas de difusión profesional y social. La publicación de guías específicas de prevención de la enfermedad cardiovascular en la mujer supone un gran avance en el reconocimiento de esta entidad.

En los últimos 20 años se han invertido enormes esfuerzos en investigación en el área cardiovascular, fundamentalmente en el estudio de la cardiopatía isquémica, con resultados muy estimulantes y alentadores, y con diferentes estrategias se han detectado descensos significativos de la morbimortalidad por esta causa, pero los espectaculares logros conseguidos no se han plasmado en un descenso significativo de la mortalidad de las mujeres cuando se compara con el obtenido en varones con el mismo problema. Precisamente los aspectos relacionados con la cardiopatía isquémica son de los que hay más información sobre las diferencias de sexo. Se han demostrado de forma repetida en estudios sobre prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, manifestaciones clínicas, utilización y rendimiento de pruebas diagnósticas y aplicación de medidas terapéuticas. También ha quedado de manifiesto el peor pronóstico general en las mujeres, debido en parte a que se trata de pacientes de más edad y con más comorbilidades, pero también al retraso en el diagnóstico y la menor utilización de algunos tratamientos ¹¹²⁻¹¹⁹. La enfermedad cardiovascular en general y la cardiopatía isquémica en particular constituyen una importante fuente de morbimortalidad en la mujer. La sintomatología más atípica, la baja percepción del riesgo por parte de las mujeres, la menor precisión diagnóstica de las pruebas no invasivas y la menor utilización de la coronariografía dificultan el diagnóstico de la cardiopatía isquémica en la mujer.

Pero no debemos olvidar que la mayor parte de la evidencia en la que se basa la actuación médica actual se ha obtenido a partir de estudios con una mayor participación masculina. Hasta hace pocos años, tanto los registros promovidos por instituciones científicas como los ensayos clínicos de intervención han incluido una mínima proporción de mujeres. Resulta, pues, imprescindible la investigación dirigida de forma específica a las mujeres, ya sea con una amplia inclusión en los estudios o con la elaboración de algunos realizados exclusivamente en población femenina.

En nuestro país, las diferentes secciones científicas de la Sociedad Española de Cardiología han promovido la realización de registros sobre diferentes aspectos de la enfermedad cardiovascular, de los que se pueden extraer datos relativos a las mujeres, pero hasta la fecha no existe ningún estudio orientado de forma específica a la población femenina. Así como en los últimos años se ha generado una amplia información de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la mujer, que abarca desde aspectos iniciales, como la presencia y las particularidades de los factores de riesgo, hasta los más avanzados métodos diagnósticos y terapéuticos en otros campos de la cardiología, aunque existen también claras diferencias, no se han estudiado en la misma profundidad. Disponemos de datos generales de estudios sobre insuficiencia cardiaca, arritmias, enfermedad valvular, miocardiopatías, etc., pero hasta la fecha no se han planteado registros dirigidos a estas patologías que nos permitan conocer si también hay características específicas de las mujeres que puedan influir en su evolución.

El mayor conocimiento de todos los factores implicados proporcionaría la base no sólo de mejores diagnósticos y tratamientos, sino también del desarrollo de recomendaciones preventivas, como ha sucedido ya con la publicación de las «Guías de Prevención Cardiovascular en la Mujer» por parte de 12 sociedades científicas, entre las que destacan la American Heart Association, el American College of Cardiology, la American Women Medical Association y la World Heart Federation¹²⁰⁻¹²³.

2.2.- OBJETIVOS

El objetivo de éste estudio es investigar las características diferenciales del síndrome coronario agudo (SCA) entre mujeres y varones en un hospital de segundo nivel español. En concreto nos interesa analizar las diferencias de género en SCA en cuanto a:

- a) Características demográficas y factores de riesgo cardiovascular
- b) Presentación clínica
- c) Procedimientos diagnósticos realizados
- d) Tratamiento administrado
- e) Pronóstico tanto a corto plazo (mortalidad intrahospitalaria) como a largo plazo (mortalidad al año).

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- Diseño de estudio.

Se llevó a cabo un estudio analítico, observacional, prospectivo de cohortes.

3.2.- Población de estudio.

Se estudió una cohorte de 396 pacientes (294 hombres y 102 mujeres) ingresados consecutivamente en una Unidad Coronaria con el diagnóstico de síndrome coronario agudo, tanto con elevación (SCACEST) como sin elevación del segmento ST (SCASEST). Dentro de éste último se incluyeron pacientes con angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST.

3.3.- Ámbito de estudio.

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, concretamente en la Unidad Coronaria dependiente de dicho servicio. En cuanto a infraestructura, debemos decir que el Hospital Universitario San Cecilio no posee sala de hemodinámica, siendo dependiente del Servicio de Hemodinámica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, con amplia experiencia en Cardiología Intervencionista.

3.4.- Periodo de estudio.

El estudio se inició en Enero de 2007, incluyéndose todos los pacientes ingresados consecutivamente en la Unidad Coronaria con el diagnóstico de SCA, durante un periodo de 18 meses (Enero 2007-Junio 2008). Se llevó a cabo un seguimiento hasta un año después del alta hospitalaria, por lo que la recogida de información se prolongó hasta Junio de 2009.

3.5.- Variables de estudio.

3.5.1.- Características demográficas y factores de riesgo: edad, sexo, diabetes, tabaquismo, dislipemia e hipertensión arterial (HTA).

- *Edad:* años cumplidos. Se trató como una variable cuantitativa discreta.
- *Sexo:* Variable cualitativa con dos categorías: 1: Varón y 2: Mujer.
- *Diabetes:* glucemia en ayunas a ≥ 126 mg/dl, o tratamiento previo con antidiabéticos orales y/o insulina. No se distinguió en función del tipo de diabetes I o II. Se recogió como una variable cualitativa dicotómica, asignando el valor 0 cuando no estaba presente o 1 en caso estar presente.
- *Tabaquismo:* se definió como tener o haber tenido previamente intoxicación crónica producida por el abuso del tabaco. Se recogió como

una variable cualitativa dicotómica, asignando el valor 0 cuando no estaba presente o 1 en caso estar presente.

- *Dislipemia*: colesterol-total elevado >200 mg/dl o colesterol-HDL bajo ≤ 40 mg/dl o colesterol-LDL elevado ≥ 160 mg/dl o triglicéridos elevados valores ≥ 150 mg/dl o tratamiento hipolipemiente. Se recogió como una variable cualitativa dicotómica, asignando el valor 0 cuando no estaba presente o 1 en caso estar presente.
- *Hipertensión*: Presión arterial sistólica superior a 140 mm de Hg o diastólica superior a 90, o tratamiento hipotensor. Se recogió como una variable cualitativa dicotómica, asignando el valor 0 cuando no estaba presente o 1 en caso estar presente.
- *Obesidad*: no se pudo incluir por no estar recogida de forma consistente en la historia clínica.

3.5.2.- *Comorbilidades: Cardiopatía isquémica previa, Insuficiencia cardíaca previa e Insuficiencia renal previa.* Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas, asignando el valor 0 cuando estaban presentes o 1 en caso de estar presentes.

3.5.3.- *Presentación clínica al ingreso (SCACEST o SCASEST).* Se recogió como una variable cualitativa dicotómica asignándose los siguientes valores:

- Valor 1: SCA con elevación del segmento ST (SCACEST), definido por dolor torácico agudo típico y elevación persistente (mayor de 20 minutos de duración) del segmento ST.
- Valor 0: SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) definido por dolor torácico agudo típico pero sin elevación persistente del segmento ST. Suelen tener una depresión del segmento ST o una elevación transitoria del segmento ST o una inversión o aplanamiento de las ondas T o ausencia de cambios en el ECG.

3.5.4.- *Insuficiencia Cardíaca al ingreso:* se recogió la presencia o no de insuficiencia cardíaca al ingreso mediante la clasificación de Killip y Kimball. En 1967, Killip y Kimball describieron la evolución de 250 pacientes con IAM en función de la presencia o ausencia de hallazgos físicos que sugirieran disfunción ventricular, diferenciando cuatro clases, que se han recogido como

una variable cualitativa de cuatro categorías, a los que se han asignado los siguientes valores.

- Valor 1: Clase I, ausencia de insuficiencia cardíaca izquierda.
- Valor 2: Clase II, insuficiencia cardíaca moderada con estertores en bases pulmonares o galope por S3 o taquicardia.
- Valor 3: Clase III, insuficiencia cardíaca grave con edema agudo de pulmón.
- Valor 4, Clase IV, shock cardiogénico.

3.5.5.- *Procedimientos diagnósticos realizados durante la hospitalización: ergometría, ecocardiograma, ecocardiograma de estrés, pruebas isotópicas de detección de isquemia y coronariografía.* Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas, asignando el valor 0 cuando no se realizaba o 1 en caso de haberse realizado.

3.5.6.- *Procedimientos terapéuticos de reperfusión o revascularización coronaria: fibrinolisis y/o intervención coronaria percutánea (ICP).* Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas, asignando el valor 0 cuando no se realizaba o 1 en caso de haberse realizado. Se recogió además el tiempo de realización de la intervención coronaria percutánea (ICP).

Los pacientes que se derivaron al hospital de referencia para cirugía de revascularización coronaria, no se incluyeron en el estudio por imposibilidad de hacer un seguimiento.

3.5.7.- *Éxito de la intervención coronaria percutánea (ICP).* Recogida como una variable cualitativa dicotómica asignando los valores: 0: Revascularización no posible o intentada sin éxito y 1: Revascularización realizada con éxito, definido por la consecución de un flujo TIMI grado 3 en la arteria responsable del infarto con una estenosis residual inferior al 50%.

3.5.8.- *Extensión de la enfermedad coronaria (EEC),* definida por la presencia de estenosis mayor del 70%, catalogándose como una variable cualitativa de tres categorías asignando los siguientes valores:

- Valor 0: pacientes con coronarias normales
- Valor 1: pacientes con enfermedad de uno o dos vasos
- Valor 3: pacientes con enfermedad de tres vasos y/o tronco coronario izquierdo (TCI).

3.5.9.- *Complicaciones de la intervención coronaria percutánea (ICP)*. Se recogieron como una variable cualitativa de cuatro categorías, a la que se han asignado los siguientes valores:

- Valor 0: ausencia de complicaciones.
- Valor 1: complicaciones isquémicas (dissección trombotosis, IAM)
- Valor 2: complicaciones hemorrágicas locales (hematoma, pseudoaneurisma)
- Valor 3: muerte.

3.5.10.- *Tratamiento médico administrado durante la hospitalización: ácido acetil salicílico (AAS), clopidogrel, heparina de bajo peso molecular (HBPM), inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (Inh GpIIb/IIIa), bloqueadores beta (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), estatinas, diuréticos e inotrópicos*. Se recogieron como variables cualitativas dicotómicas, asignando el valor 0 cuando no se administraban o 1 en caso de haberse administrado.

3.5.11.- *Pronóstico corto plazo: insuficiencia cardíaca o muerte intrahospitalarias*. Se recogió como una variable cualitativa con tres categorías, a la que se asignaron los siguientes valores:

- Valor 0: Mejoría/Curación
- Valor 1: Insuficiencia cardíaca intrahospitalaria
- Valor 2: Muerte intrahospitalaria

3.5.12.- *Pronóstico a largo plazo: estado vital al año*. Se recogió como una variable cualitativa dicotómica:

- Valor 0: Vivo al año
- Valor 1: Muerto al año

3.6.- Fuentes de información.

La información se recogió directamente de la historia clínica, la mayor parte de ella durante el ingreso del paciente en la UCI y posteriormente en sala de cardiología hasta el alta hospitalaria. Se llevó a cabo un seguimiento hasta un año después del alta hospitalaria citando a los pacientes para revisión en las consultas externas de cardiología y mediante llamada telefónica de los que no acudieron. Dos pacientes no contestaron, por lo que se excluyeron del estudio.

Los fallecimientos al año fueron informados por familiares y/o cuidadores en el caso de pacientes institucionalizados en residencias de ancianos.

3.7.- Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS versión 14.0 y Stata 10.0. Se realizó una comparación de todas las características de los pacientes en función de su género. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de la Chi-cuadrado, mientras que las variables continuas se compararon mediante las pruebas t-Student o ANOVA. El umbral de significación estadística utilizado fue $\alpha = 0,05$. Se analizaron las variables asociadas mortalidad hospitalaria. Para ello se estimaron las odds ratios crudas y ajustadas mediante análisis de regresión logística multivariante. Se construyó un modelo paso a paso hacia delante, con p de entrada $< 0,20$ y p de salida $>0,25$. En el modelo de regresión se incluyeron, además del sexo, las variables clínicas que podían estar relacionadas con la mortalidad o influir en su ajuste. La variable dependiente fue la mortalidad hospitalaria y se tomaron como variables independientes los principales factores pronósticos de mortalidad: edad, hipertensión arterial (HTA), diabetes, dislipemia, tabaquismo, cardiopatía isquémica previa, insuficiencia renal previa, presentación clínica (SCACEST o SCASEST), extensión de la enfermedad coronaria (enfermedad de 3 vasos y/o TCI) y los tratamientos que podrían ser factores protectores: la fibrinólisis y la revascularización coronaria percutánea (ICP).

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité ético del hospital.

4.- RESULTADOS

4.- RESULTADOS

Las características demográficas, clínicas, factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y comorbilidad de la población de estudio se resumen en la **tabla 1**.

Las mujeres tenían una edad media significativamente más elevada, eran 6,5 años mayores que los varones (**figura 1**). La hipertensión y la diabetes predominaban de forma significativa en el grupo de las mujeres, mientras que el tabaquismo fue más frecuente en los hombres (**figura 2**). No se aprecian diferencias significativas en cuanto a la proporción de varones o de mujeres con dislipemia. En cuanto a la presencia de comorbilidades (**figura 3**), no hubo diferencias significativas de género en la proporción de cardiopatía isquémica o insuficiencia renal previa, pero las mujeres presentaron más insuficiencia cardíaca previa de forma significativa (20,59% de las mujeres frente al 9,18% de los varones; $p=0,002$). En cuanto a la presentación clínica (**figura 4**), en el grupo de SCACEST predominaban los varones y en el de SCASEST las mujeres de forma significativa y las mujeres tuvieron una tendencia no significativa a presentar más insuficiencia cardíaca al ingreso.

Se analizaron también las características demográficas, clínicas, factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y comorbilidad diferenciando entre SCACEST y SCASEST, mostrándose los resultados de ambos grupos en la **tabla 2**. En el grupo de SCACEST las mujeres presentaban más HTA previa y Shock cardiogénico al ingreso (Killip 4) de forma significativa (17,5% de las mujeres frente al 6,9% de los hombres; $p=0,037$), mientras que en el grupo de SCASEST presentaban más insuficiencia cardíaca previa.

En cuanto a los **procedimientos diagnósticos** realizados durante la hospitalización (**figura 5**), no hubo diferencias significativas de género en cuanto a la realización de coronariografías (65,9% de los hombres y 64,7% de las mujeres), ergometría (10,9% de los hombres y 2,1% de las mujeres), pruebas isotópicas de detección de isquemia (17,9% de los hombres y 22,1 % de las mujeres) y el ecocardiograma de estrés (6,6% de los varones versus 1% de las mujeres).

Se analizaron los **tratamientos de reperfusión o revascularización y la extensión de la enfermedad coronaria (EEC)** de los pacientes con diagnóstico de SCA durante la hospitalización, resumidos en la **tabla 3**. Se

diferenció, entre los pacientes con SCACEST y los pacientes con SCASEST y los análisis se realizaron en función del sexo. Los tratamientos fibrinolíticos administrados, las intervenciones coronarias percutáneas (ICP) realizadas y la extensión de la enfermedad coronaria (EEC) diferenciando entre SCASEST y SCACEST se resumen en la **tabla 4**.

De forma general, no hubo diferencias entre ambos sexos en el patrón de acceso a la angiografía coronaria, pero los hombres presentaron mayor frecuencia de revascularización coronaria percutánea con éxito (50,8% versus 34,6%; $p < 0,01$). Los hallazgos de las angiografías mostraron una proporción de enfermedad de tres vasos similar en ambos sexos, pero con la diferencia de mayor tasa de arterias coronarias sin lesiones angiográficamente significativas en mujeres (20% versus 5,6%; $p = 0,001$).

En el grupo de SCACEST el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento fibrinolítico superó el 70%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de mujeres y varones que recibieron tratamiento fibrinolítico (74,84% de los varones y 76,32% de las mujeres). Ninguna mujer se sometió a angioplastia primaria frente al 3,14% de los varones, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la angioplastia de rescate. Se realizó ICP urgente en once varones y dos mujeres, no siendo la diferencia estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la realización de ICP programada. Los hallazgos de las angiografías mostraron una proporción de enfermedad de tres vasos similar a la de los varones, pero con la diferencia de mayor tasa de arterias coronarias sin lesiones angiográficamente significativas. Además la revascularización coronaria con éxito se llevó a cabo en el 56,0% de los varones frente al 33,3% de las mujeres, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,028$). En el grupo de SCASEST no hubo diferencias significativas entre sexos en cuanto a la EEC y realización y éxito de las ICP.

En cuanto a las **complicaciones derivadas de la intervención coronaria percutánea (figura 6)**, se detectaron en el 11,2% de los varones y en el 7,8% de las mujeres y no hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Las más frecuentes fueron las isquémicas (15 casos) y hemorrágicas (10 casos). Se registró una única muerte en mujeres.

El **tratamiento farmacológico administrado durante la hospitalización** tanto para el SCACEST como para el SCASEST, se resume en la **tabla 5**. El ácido acetilsalicílico, el clopidogrel, la heparina de bajo peso molecular y las estatinas fueron los fármacos más empleados, ya que se administraron al 100% de los pacientes, tanto en el grupo de SCACEST como en el de SCASEST. Otros antiagregantes como los inhibidores de la GpIIb/IIIa con indicación en las guías de práctica clínica para el tratamiento del SCASEST se administraron al 20% de los hombres y al 24,19% de las mujeres, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. En los resultados obtenidos sobre otros grupos de fármacos (beta-bloqueantes, IECAS y diuréticos) no se detectaron diferencias en función del género, salvo en el uso de inotropos, más frecuentemente empleados en mujeres tanto en grupo de SCACEST (25% en mujeres frente a 6,92% en varones; $p < 0,001$) como en el grupo de SCASEST (12,9% en mujeres frente a 3,7% en varones; $p = 0,016$).

Se recogieron y analizaron los **eventos ocurridos durante la hospitalización (insuficiencia cardíaca y muerte intrahospitalaria)**, para determinar el pronóstico a corto plazo y además se efectuó un seguimiento hasta el año del alta hospitalaria para determinar la **mortalidad al año y el pronóstico a largo plazo**. Los resultados están recogidos en la **figura 7** para SCA, y en la **tabla 6** diferenciando entre ambos grupos (SCACEST y SCASEST).

Para el SCA de cualquier tipo, las mujeres presentaron con más frecuencia IC intrahospitalaria (32,6% versus 25,9%; $p < 0,05$) y muerte intrahospitalaria (17,6% versus 4,7%; $p < 0,001$).

En el grupo de SCACEST la insuficiencia cardíaca ocurrió significativamente con más frecuencia en el grupo de las mujeres que en el de los varones (en el 48,1% de las mujeres frente al 25,1% de los varones; $p = 0,016$), mientras que en el grupo de SCASEST, no hubo diferencias estadísticamente significativas. La mortalidad intrahospitalaria en el grupo de SCACEST fue alta, del 9,54%. El análisis según el sexo muestra que la mortalidad de las mujeres fue porcentualmente mayor que la de los varones (25% versus 5,66%; $p < 0,001$). La mortalidad al año para el conjunto de la muestra de SCACEST fue también alta, del 30,15%, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en el

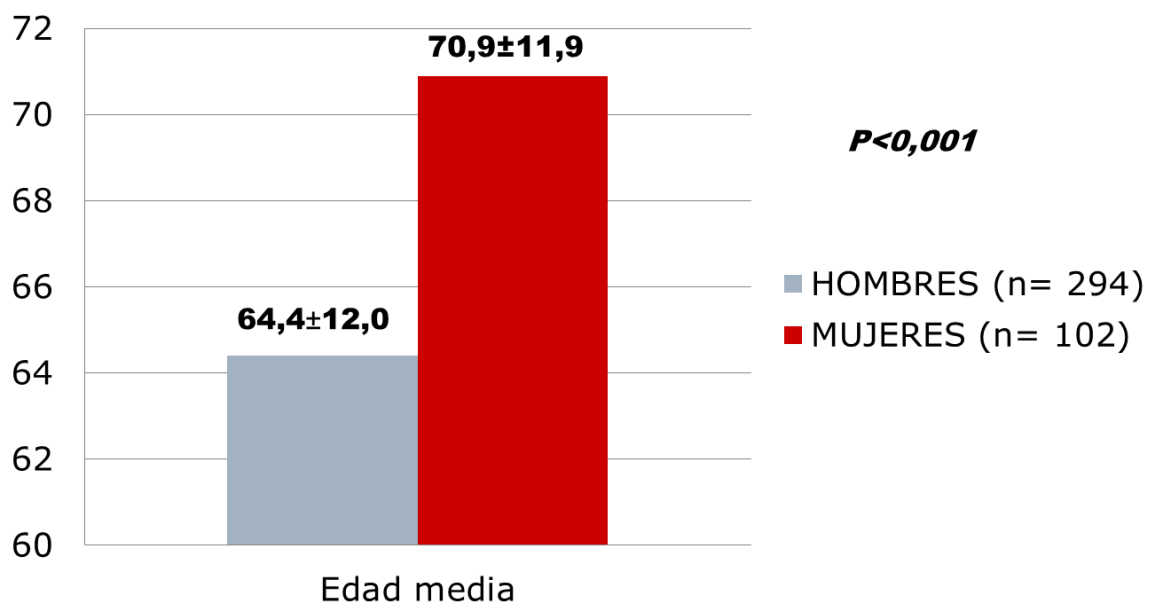
análisis por género, aunque sí una tendencia no significativa a una mayor mortalidad en mujeres. La mortalidad hospitalaria para los pacientes con SCASEST fue del 6,59% y con grandes diferencias entre sexos al igual que ocurría con los pacientes con SCACEST (12,9% en mujeres, frente a 3,7% en varones; $p=0,016$). La mortalidad al año para el SCASEST fue del 33,50%, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en el análisis por género.

Se llevó a cabo un **modelo de regresión logística** con carácter predictivo con objeto de determinar que variables del paciente podrían influir en su evolución. Se evaluaron las distintas variables y su efecto en la mortalidad hospitalaria (**tabla 7**).

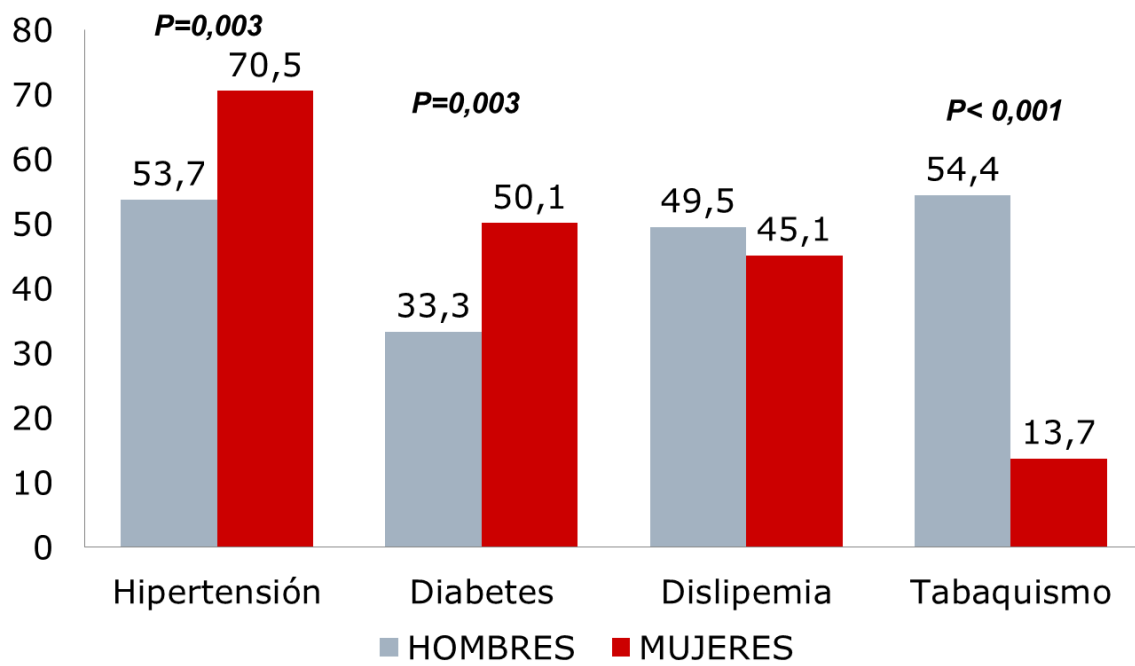
Entre las variables que favorecen en mayor medida la posibilidad de una muerte hospitalaria por síndrome coronario agudo se encuentran ser mujer OR 3.14 (1.27-7.74), tener más edad OR 1.07 (1.01-1.13) y tener insuficiencia cardíaca al ingreso OR 8.98 (3.29-24.47), ya que fueron predictores independientes de mortalidad. Tener hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica previa, insuficiencia renal previa, presentación clínica como SCACEST y una peor anatomía coronaria (enfermedad de 3 vasos y/o TCI) no influyeron significativamente en la mortalidad hospitalaria, aunque tanto la diabetes como la insuficiencia renal presentan Odds Ratios superiores a 2. En cuanto al tratamiento de reperfusión o revascularización coronaria, la revascularización mediante ICP aparece en la regresión como variable protectora, que disminuye la probabilidad de muerte durante el ingreso hospitalario por síndrome coronario agudo, mientras que la fibrinólisis no influye en la mortalidad.

4.1.- Relación de figuras

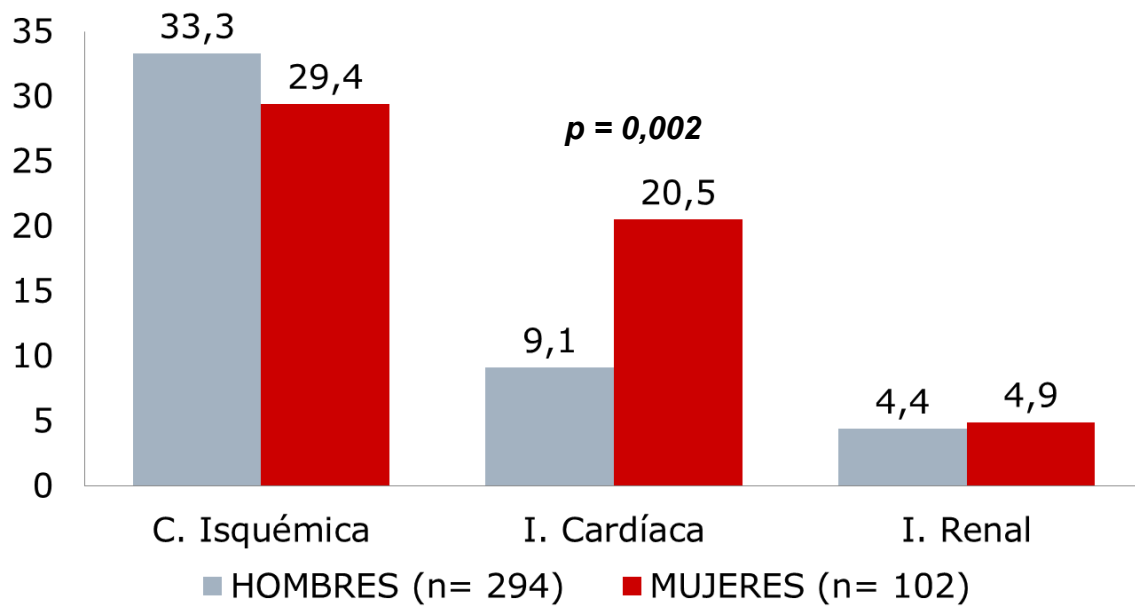
4.1.1.- Figura 1. Factores de riesgo cardiovascular: edad.



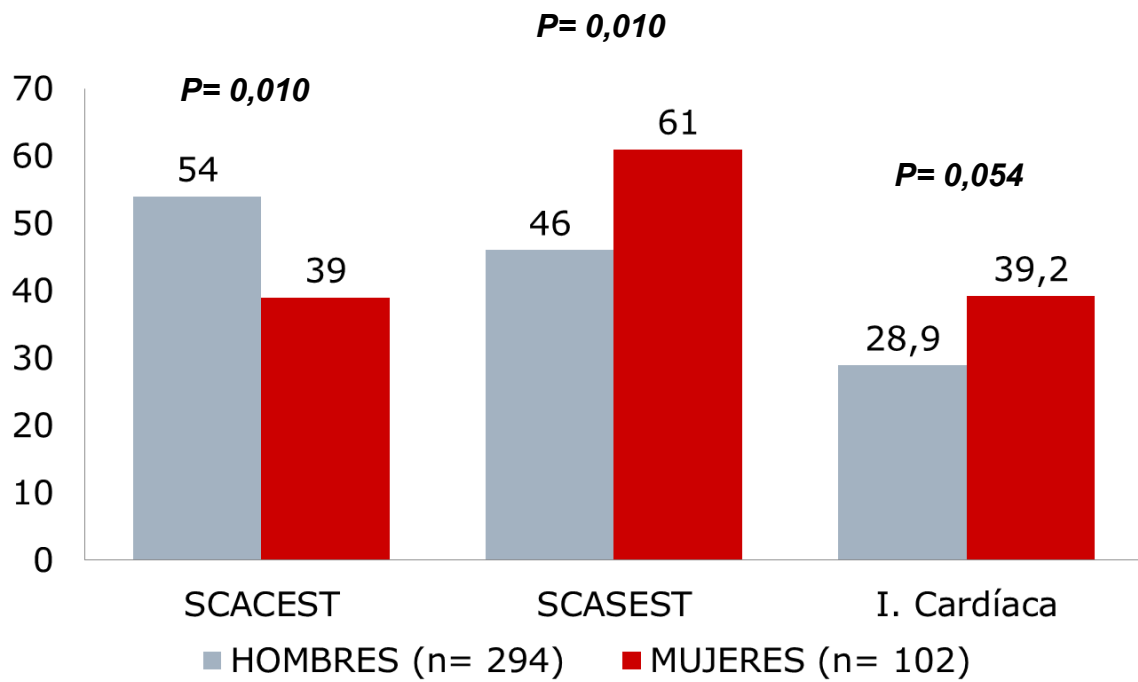
4.1.2.- Figura 2. Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y tabaquismo.



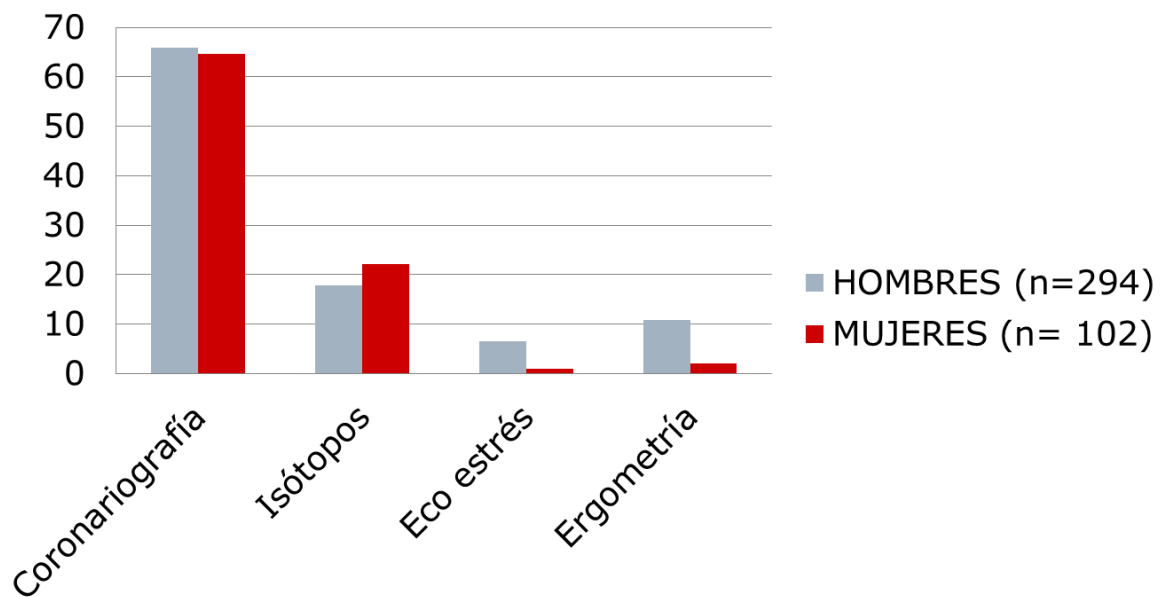
4.1.3.- Figura 3. Comorbilidad: cardiopatía isquémica previa, insuficiencia cardíaca previa e insuficiencia renal previa.



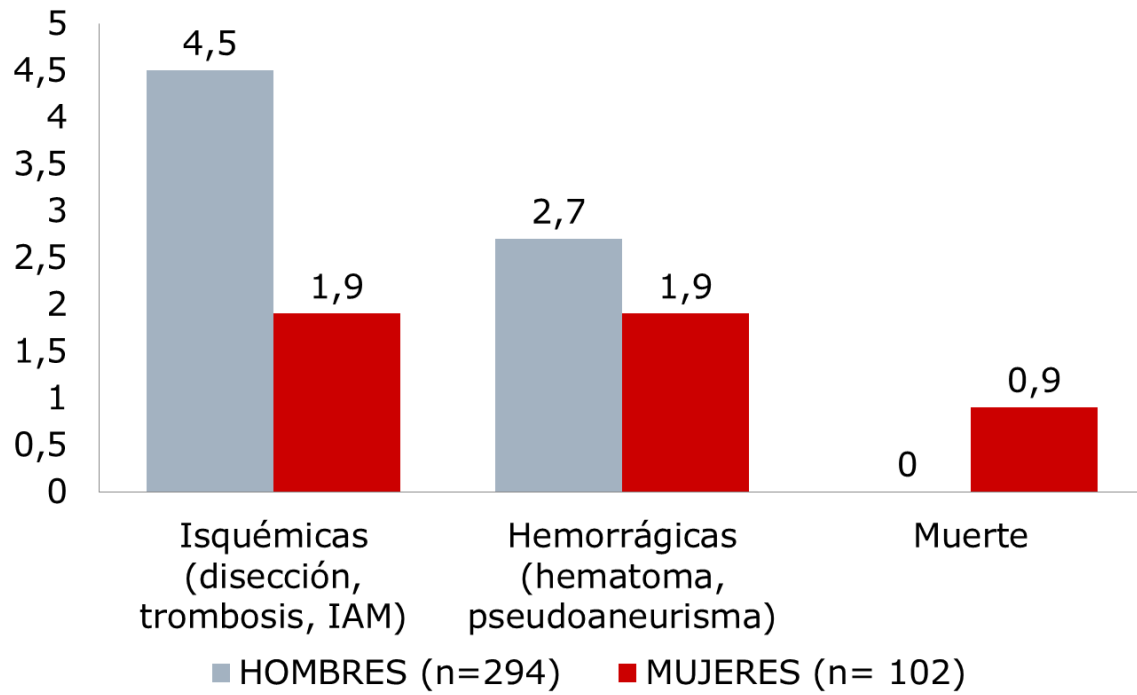
4.1.4.- Figura 4. Presentación clínica: con/sin elevación de ST y con/sin insuficiencia cardíaca al ingreso.



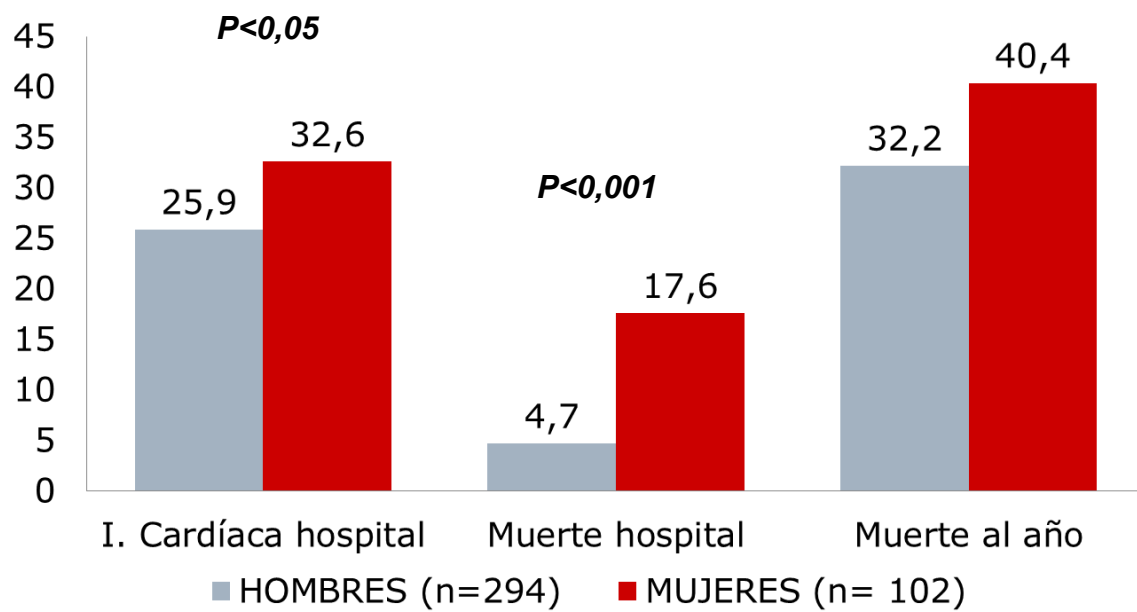
4.1.5.- Figura 5. Procedimientos diagnósticos realizados durante la hospitalización.



4.1.6.- Figura 6. Complicaciones del intervencionismo coronario.



4.1.7.- Figura 7. Eventos ocurridos durante la hospitalización (insuficiencia cardíaca y muerte intrahospitalaria) y mortalidad al año.



4.2.- Relación de tablas

4.2.1.- Tabla 1. Características demográficas, factores de riesgo cardiovascular, comorbilidad y presentación clínica de la población de estudio.

Tabla 1			
Pacientes (n= 396)	VARONES (n= 294)	MUJERES (n= 102)	P
FRCV y comorbilidad			
Edad media \pm 2DE	64,4 \pm 12,0	70,9 \pm 11,9	p< 0,001
Hipertensión	53,7% (n= 158)	70,5% (n= 72)	p= 0,003
Diabetes	33,3% (n= 98)	51,0% (n= 50)	p= 0,003
Dislipemia	45,9% (n= 135)	45,1% (n= 46)	p= 0,886
Tabaquismo	54,4% (n= 160)	13,7% (n= 14)	P< 0,001
Cardiopatía Isquémica	33,3% (n= 98)	29,4% (n= 30)	p= 0,466
Insuficiencia Cardíaca	9,1% (n= 27)	20,5% (n= 21)	p= 0,002
Insuficiencia Renal	4,4% (n= 13)	4,9% (n= 5)	p= 0,841
Presentación Clínica	SCACEST 54% (n=159) SCASEST 46% (n=135)	SCACEST 39% (n=40) SCASEST 61% (n=62)	p=0,010
Insuficiencia Cardíaca al ingreso	28,9% (n=85)	39,2% (n= 40)	p= 0,054

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; DE: desviación estándar; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

4.2.2.-Tabla 2. Características demográficas, clínicas, factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad diferenciando entre SCACEST y SCASEST.

Tabla 2						
(n= 396)	SCACEST VARONES (n=159)	SCACEST MUJERES (n=40)	p	SCASEST VARONES (n=135)	SCASEST MUJERES (n=62)	p
Edad media	62,6±12,7	70,5±14,5	p< 0,001	66,6±10,8	71,1±10,0	p<0,01
FRCV y comorbilidad						
HTA	44,0%(n=70)	65,0%(n=26)	p< 0,05	65,1%(n=88)	74,1%(n=46)	NS
DM	33,3%(n=53)	50,0%(n=20)	p=0,051	33,3%(n=45)	50,0%(n=31)	p<0,05
Dislipemia	43,4%(n=69)	35,0%(n=14)	NS	48,8%(n=66)	51,6%(n=32)	NS
Tabaquismo	54,7%(n=87)	20,0%(n=8)	p<0,001	54,0%(n=73)	9,6%(n=6)	p<0,01
C.Isquémica	19,5%(n=31)	15,0%(n=6)	NS	49,6%(n=67)	38,7%(n=24)	NS
I.Cardíaca	5,6%(n=9)	2,5%(n=1)	NS	13,3%(n=18)	32,2%(n=20)	p<0,01
I.Renal	2,5%(n=4)	2,5%(n=1)	NS	6,6%(n=9)	6,4%(n=4)	NS
I.Cardíaca al ingreso						
Killip I	69,1%(n=110)	55,0%(n=22)	NS	73,3%(n=99)	64,5%(n=40)	NS
Killip II	15,0%(n=24)	20,0%(n=8)	NS	19,2%(n=26)	25,8%(n=16)	NS
Killip III	8,8%(n=14)	7,5%(n=3)	NS	4,4%(n=6)	6,4%(n=4)	NS
Killip IV	6,9%(n=11)	17,5%(n=7)	p=0,037	2,9%(n=4)	3,2%(n=2)	NS

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DE: desviación estándar; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; NS: no significativo; C.Isquémica: cardiopatía isquémica; I.Cardíaca: insuficiencia cardíaca; I.Renal: insuficiencia renal.

4.2.3.- Tabla 3. Tratamiento de reperfusión o revascularización y extensión de la enfermedad coronaria en el total de los pacientes con SCA.

Tabla 3	VARONES (n= 294)	MUJERES (n= 102)	P
Fibrinólisis	74,84% (n=116)	76,32% (n=29)	NS
ICP éxito	50,8% (n=147)	34,6% (n=35)	p=0,010
EEC			
Coronarias normales	5,6% (n=11)	20,0% (n=13)	p=0,001
1 o 2 vasos	58,6% (n=115)	43,0% (n=28)	NS
3 vasos y/o TCI	35,7% (n=79)	36,9% (n=24)	NS

ICP: intervención coronaria percutánea; EEC: extensión de la enfermedad coronaria; TCI: tronco coronario izquierdo; NS: no significativo.

4.2.4.- Tabla 4. Tratamiento de reperfusión o revascularización y extensión de la enfermedad coronaria diferenciando entre SCACEST y SCASEST.

Tabla 4			
Grupo SCACEST	VARONES (n=159)	MUJERES (n=40)	p
Fibrinólisis	74,8% (n=116)	76,3% (n=29)	NS
ICP	67,0% (n=106)	57,5% (n=23)	NS
ICP Primaria	3,14% (n=5)	0,0% (n=0)	NS
ICP de Rescate	13,8% (n=22)	12,5% (n=5)	NS
ICP urgente	6,9% (n=11)	5,0% (n=2)	NS
ICP programada	42,7% (n=68)	37,5% (n=15)	NS
EEC			
Coronarias normales	0,9% (n=1)	26,0% (n=6)	p=0.001
1 o 2 vasos	65,4% (n=70)	43,4% (n=10)	NS
3 vasos y/o TCI	33,6% (n=36)	30,4% (n=7)	NS
Éxito ICP	56,0% (n=88)	33,3% (n=13)	p=0.028
Grupo SCASEST	VARONES (n=135)	MUJERES (n=62)	p
ICP	64,6% (n=86)	69,3% (n=43)	NS
ICP ≤ 24h	9,6% (n=13)	6,4% (n=4)	NS
ICP >24h y <72 h	10,3% (n=14)	17,7% (n=11)	NS
ICP ≥ 72h	43,7% (n=59)	45,1% (n=28)	NS
EEC			
Coronarias normales	11,2% (n=10)	16,6% (n=7)	NS
1 o 2 vasos	50,5% (n=45)	42,8% (n=18)	NS
3 vasos y/o TCI	38,2% (n=34)	40,4% (n=17)	NS
Éxito ICP	45,4% (n=60)	40,3% (n=25)	NS

ICP: intervención coronaria percutánea; EEC: extensión de la enfermedad coronaria; TCI: tronco coronario izquierdo; NS: no significativo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST;

4.2.5.- Tabla 5. Tratamiento médico administrado durante la hospitalización tanto para el SCACEST como para el SCASEST.

Tabla 5						
(n= 396)	SCACEST VARONES (n=159)	SCACEST MUJERES (n=40)	p	SCASEST VARONES (n=135)	SCASEST MUJERES (n=62)	p
AAS	100% (n=159)	100% (n=40)	NS	100% (n=135)	100% (n=62)	NS
Clopidogrel	100% (n=159)	100% (n=40)	NS	100% (n=135)	100% (n=62)	NS
HBPM	100% (n=159)	100% (n=40)	NS	100% (n=135)	100% (n=62)	NS
BB	69,1% (n=110)	55,0% (n=22)	NS	73,3%(n=99)	64,5% (n=40)	NS
IECAS	84,2% (n=134)	75,0% (n=30)	NS	92.5% (n=125)	90.3% (n=56)	NS
Estatinas	100% (n=159)	100% (n=40)	NS	100% (n=135)	100% (n=62)	NS
Diuréticos	30,8% (n=49)	45,0% (n=18)	NS	26,6% (n=36)	35,5% (n=22)	NS
Inotropos	6,9% (n=11)	25,0% (n=10)	p<0,001	3,7% (n=5)	12,9% (n=8)	p=0,016
InhGpIIb/IIIa				20,0% (n=27)	24,1% (n=15)	NS

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; AAS: ácido acetilsalicílico; HBPM: heparina de bajo peso molecular; BB: beta-bloqueantes; IECAS: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; inhGPIIb/IIIa: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; NS: no significativo.

4.2.6.- Tabla 6. Insuficiencia cardíaca intrahospitalaria, muerte intrahospitalaria y mortalidad al año, diferenciando entre SCACEST y SCASEST.

Tabla 6				
Grupo SCACEST				
	VARONES (n=159)	MUJERES (n=40)	P	TOTAL (n=199)
Insuficiencia Cardíaca intrahospitalaria	25,1%(n=36)	48,1%(n=13)	p= 0,016	24,6%(n=49)
Muerte intrahospitalaria	5,6%(n=9)	25,0%(n=10)	p<0,001	9,5%(n=19)
Muerte al año	30,8%(n=46)	46,6%(n=14)	p= 0,095	30,1%(n=60)
Grupo SCASEST				
	VARONES (n=135)	MUJERES (n=62)	P	TOTAL (n=197)
Insuficiencia Cardíaca intrahospitalaria	27,6%(n=36)	33,3%(n=18)	p=0,44	27,4%(n=54)
Muerte intrahospitalaria	3,7% (n=5)	12,9%(n=8)	p=0,016	6,5%(n=13)
Muerte al año	35,9% (n=20)	37,0% (n=46)	p=0,888	33,5%(n=66)

SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

4.2.7.- Tabla 7. Variables asociadas a la mortalidad hospitalaria de la población de estudio (Análisis de regresión logística multivariante).

Tabla 7		
Mortalidad hospitalaria	p	OR (IC del 95%)
<i>Sexo</i>	0.019	3.14 (1.20-8.21)
<i>Edad</i>	0.016	1.07 (1.01-1.13)
<i>Hipertensión arterial</i>	0.860	0.90 (0.30-2.68)
<i>Diabetes Mellitus</i>	0.102	2.17 (0.85-5.51)
<i>Dislipemia</i>	0.389	0.62 (0.21-1.83)
<i>Tabaquismo</i>	0.926	1.05 (0.33-3.36)
<i>Cardiopatía Isquémica previa</i>	0.573	0.73 (0.24-2.15)
<i>Insuficiencia Cardíaca previa</i>	0.088	0.31 (0.08-1.18)
<i>Insuficiencia Renal previa</i>	0.213	2.48 (0.59-10.35)
<i>SCACEST</i>	0.887	1.10 (0.01-11.30)
<i>Insuficiencia Cardíaca al ingreso</i>	<0.001	8.72 (3.08-24.68)
<i>Fibrinólisis</i>	0.611	1.44 (0.34-6.00)
<i>Revascularización ICP</i>	0.003	0.08 (0.01-0.41)
<i>Enf de 3 vasos y/o TCI</i>	0.803	1.16 (0.34-4.01)

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ICP: intervención coronaria percutánea; TCI: tronco coronario izquierdo

5.- DISCUSIÓN

5.- DISCUSIÓN

Para saber que le confiere el peor pronóstico a las mujeres con SCA, nos hacemos una serie de preguntas a las que intentaremos dar respuesta en el presente trabajo: ¿tienen mayor edad y peor perfil de riesgo cardiovascular? ¿tienen más comorbilidad asociada? ¿desarrollan cuadros clínicos más graves? ¿tienen peor abordaje diagnóstico-terapéutico? ¿hay características específicas no conocidas de la de la cardiopatía isquémica en la mujer?

Desde el punto de vista fisiopatológico se han considerado también aspectos diferenciales asociados al sexo para justificar este peor pronóstico. Así, se ha sugerido que las mujeres pueden tener arterias coronarias de menor calibre y menor circulación colateral que los hombres en relación a su menor superficie corporal. Además, los estados de hipercoagulabilidad y el espasmo coronario, mecanismos descritos en mujeres jóvenes, así como una mayor susceptibilidad genética, también pueden desempeñar un papel en este peor pronóstico asociado al género femenino^{132,136}.

Nuestro estudio muestra que las mujeres tenían una edad media superior a la de los varones (un promedio de 6,5 años) y un perfil de riesgo cardiovascular mucho más desfavorable, con mayor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes e insuficiencia cardiaca previa, sin embargo los hombres tuvieron mayores tasas de tabaquismo. Estos hallazgos son similares a los de otros estudios tanto internacionales¹²⁰⁻¹²¹ como nacionales¹²⁵⁻¹³⁰. La mayor presencia de comorbilidades en las mujeres se ha propuesto como justificación de su peor pronóstico a corto plazo, sin embargo, la elevada mortalidad intrahospitalaria en el grupo de mujeres se mantuvo tras el ajuste por estas variables, lo que sugiere que dichas comorbilidades asociadas, sólo contribuirían parcialmente a este peor pronóstico tras un SCA y apoyaría la condición del sexo femenino como predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria en el SCA^{125,132,136,137}. En el análisis se ha demostrado que las características clínicas y los factores de riesgo cardiovascular de las mujeres les conferían un perfil general más desfavorable, pero esto es incapaz de justificar el exceso de mortalidad observado en las mujeres con respecto a los varones.

Por otro lado, se siguen publicando trabajos que recogen que el abordaje terapéutico de la cardiopatía isquémica en las mujeres difiere negativamente

del de los hombres, con tasas menores de empleo de tratamientos antiagregantes, terapia con betabloqueantes y estrategias de reperfusión^{127,132,138-141}, lo que podría influir en su peor pronóstico. Los estudios WISE¹²¹ y CRUSADE¹²⁰, desarrollados en Estados Unidos han proporcionado datos similares en algunos aspectos; las mujeres reciben con menor frecuencia las intervenciones farmacológicas recomendadas (AAS, heparina, Inhibidores de la GpIIb/IIIa, IECA y estatinas) y en ellas se indican menos cateterismos diagnósticos y terapéuticos. El SCACEST en mujeres ancianas continúa siendo una patología con elevada morbimortalidad y estas pacientes reciben escaso tratamiento revascularizador en fase aguda a pesar de su aparente beneficio en la reducción de la mortalidad¹⁴².

En nuestro estudio cabe destacar que no hubo diferencias estadísticamente significativas de género, en cuanto a los procedimientos diagnósticos realizados, la indicación de cateterismos y los tratamientos administrados, tanto farmacológico como de reperfusión o revascularización (fibrinolisis e ICP realizadas). La utilización de antiagregantes plaquetarios, heparina, estatinas, beta-bloqueantes, IECAS y diuréticos fue igual en ambos sexos. Los inotropos fueron más frecuentemente empleados en mujeres, probablemente en relación con la mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico durante el ingreso en el grupo femenino.

En nuestro estudio, desde luego, la mortalidad no puede justificarse por una discriminación en el tratamiento farmacológico o invasivo en las mujeres, como ocurre en otros registros como el CRUSADE¹²⁰ y el Registro Canadiense del Síndrome Coronario Agudo I y II¹⁴³.

El tratamiento con antagonistas de la aldosterona no está recogido en nuestro trabajo. En el momento en el que nosotros realizamos el diseño se planteaba si era necesario un ensayo prospectivo, aleatorizado, para determinar la seguridad y efectividad del uso de los antagonistas de la aldosterona más precozmente aún en el momento de la reperfusión, durante su estancia en UCI, es por esto y por no estar todavía muy extendido su uso en UCI cuando nosotros diseñamos nuestro trabajo por lo que no se recogió el tratamiento con éstos fármacos, aunque hubiese resultado interesante.

Ningún paciente de nuestra serie fue sometido a cirugía de revascularización ya que el estudio se llevó a cabo en un hospital de segundo nivel en el que no

se realiza cirugía cardíaca. Los pacientes que fueron derivados al hospital de referencia para cirugía cardíaca que fueron pocos (tres hombres y dos mujeres), no se incluyeron en nuestra serie por imposibilidad de hacer un seguimiento.

En cuanto al resultado de las coronariografías e ICP, la presencia de enfermedad de tres vasos fue similar en mujeres y varones, con mejor resultado de la revascularización percutánea en los varones, pero con mayor tasa de arterias coronarias sin lesiones angiográficamente significativas en mujeres. Éste resultado podría explicarse porque la mujer tiene en general, arterias coronarias de menor calibre, más rígidas y con más componente inflamatorio, así como más tendencia a la hemorragia¹⁴⁴. Otras justificaciones serían también una menor circulación colateral, el espasmo coronario y estados de hipercoagulabilidad. Por otro lado sabemos que el pronóstico de las mujeres sin enfermedad coronaria obstructiva, aunque clásicamente se interpretó como benigno, no parece serlo tanto. Actualmente se sabe que el 30% de las mujeres con dolor torácico, coronarias normales y disfunción endotelial desarrollan enfermedad coronaria obstructiva a los 10 años¹⁴⁵.

El análisis de los registros y estudios que analizan la mortalidad hospitalaria del infarto de miocardio resulta complejo porque sus diseños hacen difícil establecer comparaciones. Marrugat et al¹³², en su revisión de la epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la mujer –que analiza los principales estudios existentes–, detectan que las mujeres hospitalizadas IAM son una media de 10 años mayores que los varones, llegan al hospital una hora más tarde, presentan más comorbilidad y desarrollan cuadros clínicos más graves. Pero aun ajustando por varios de los factores de riesgo mencionados, continúan teniendo mayor riesgo de muerte a los 28 días. Dos estudios^{126,127} muestran que la mortalidad es mayor entre las mujeres hospitalizadas por un primer IAM, incluso pese a ajustar los resultados por las variables que pudieran producir confusión, pero no consiguen demostrarlo en las demás formas de presentación de la cardiopatía isquémica.

El último de los estudios que analiza la mortalidad diferencial entre varones y mujeres en el contexto de SCA es un estudio español¹²⁵, que aporta información de un periodo concreto que abarca desde el año 1994 en el que se reclutó a los pacientes del estudio PRIAMHO I¹³¹, a 2002, cuando se desarrollaron los estudios DESCARTES Y TRIANA 1 y 2^{117,134,135}. Incluyó a

48369 pacientes (13405 con SCASEST y 34334 con SCACEST). El análisis de los pacientes con SCASEST mostró una mortalidad y una incidencia de efectos adversos (IAM, insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico) durante la fase hospitalaria un 50% superior en las mujeres que en los varones. La mortalidad a los 28 días fue alta (9%) en los pacientes con SCASEST; ésta fue significativamente mayor entre las mujeres y alcanzó una tasa de 12% a los 28 días (un 50% superior a la de los varones). Pero el análisis multivariable mostró que el sexo no es un factor predictor independiente de mortalidad hospitalaria ni a los 28 días en el SCASEST. El exceso de mortalidad se explicó por otros factores que con frecuencia se relacionan con el sexo femenino. Así fueron factores predictores de mortalidad la diabetes, haber tenido antes un infarto agudo de miocardio y la edad. La situación fue diferente al evaluar a los pacientes con SCACEST. Como en los pacientes con SCASEST, la mortalidad tanto hospitalaria como a los 28 días y las complicaciones hospitalarias fueron significativamente mayores en las mujeres. Pero al contrario que en el grupo con SCASEST, entre los pacientes con SCACEST ser mujer se comportó como un factor predictor independiente de mortalidad hospitalaria y a los 28 días.

En nuestro estudio se recogieron y analizaron los eventos ocurridos durante la hospitalización (insuficiencia cardíaca y muerte intrahospitalaria). En el grupo de SCACEST la insuficiencia cardíaca ocurrió con más frecuencia en el grupo de las mujeres que en el de los varones (en el 48,1% de las mujeres frente al 25,1% de los varones), con diferencias estadísticamente significativas y las mujeres presentaron más shock cardiogénico al ingreso. La mortalidad intrahospitalaria en el grupo de SCACEST fue alta, del 9,5%. El análisis según el sexo muestra que la mortalidad de las mujeres fue porcentualmente mayor que la de los varones (25% en mujeres frente a 5,6% en varones), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La mortalidad al año para el conjunto de la muestra de SCACEST fue también alta, del 30,15%, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en el análisis por género, aunque sí una tendencia no significativa a una mayor mortalidad en mujeres. En el grupo del SCASEST no hubo diferencias significativas en el evento de insuficiencia cardíaca intrahospitalaria entre varones y mujeres. La mortalidad hospitalaria para los pacientes con SCASEST fue del 6,5% y con grandes diferencias entre sexos (12,9% en mujeres, frente a 3,7% en varones), al igual que ocurría con

los pacientes con SCACEST. La mortalidad al año para el SCASEST fue del 33,5%, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en el análisis por género.

En nuestro estudio fueron predictores independientes de mortalidad hospitalaria por síndrome coronario agudo tener insuficiencia cardíaca al ingreso OR 8.98 (3.29-24.47), tener más edad OR 1.07 (1.01-1.13) y el sexo femenino OR 3.14 (1.27-7.74). La revascularización mediante ICP aparece en la regresión como variable protectora. Tener hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica previa, insuficiencia renal previa, presentación clínica como SCACEST, una peor anatomía coronaria (enfermedad de 3 vasos y/o TCI) y el tratamiento fibrinolítico no influyeron significativamente en la mortalidad hospitalaria. Aunque la diabetes mellitus y la insuficiencia renal previa presentaron odds ratios superiores a 2, lo cual tiene relevancia clínica.

Es posible que la cardiopatía isquémica en la mujer tenga características específicas, todavía no bien conocidas fundamentalmente debido a la insuficiente inclusión de mujeres en los ensayos clínicos y otros estudios¹³¹. Si analizamos la evidencia científica disponible, comprobamos la menor participación de las mujeres en los ensayos clínicos, con un promedio del 30%, y sólo el 50% de los estudios presentan análisis por género¹⁴⁶.

Estos hallazgos, junto al emergente interés que vuelve a cobrar el tema de la cardiopatía isquémica en la mujer en muchos aspectos, hacen que creamos necesario volver a profundizar en éste tema. Sería necesario diseñar estudios multicéntricos con mayor número de pacientes y con estrategias terapéuticas homogéneas para ambos sexos, para establecer definitivamente cuáles son los aspectos diferenciales del género en relación al pronóstico tras un SCA.

La principal limitación del presente estudio se debe a que los pacientes se han reclutado en un solo hospital. Parte de las diferencias observadas podrían deberse a la organización sanitaria en un área concreta, con unos servicios muy delimitados, entre los que no se incluye la cirugía cardíaca. Sin embargo, la elevada consistencia de los resultados obtenidos con los previamente publicados en la bibliografía sugiere que nuestros datos son igualmente válidos.

No hemos utilizado ninguna variable relacionada con el sobrepeso, la obesidad o el tipo de dieta. Esta información no se pudo incluir por no estar recogida de forma consistente en la historia clínica. Sin duda es un factor importante que podría actuar como confusor, tanto entre los factores etiológicos como entre los factores pronósticos, la ausencia de esta información en la historia clínica podría revelar el escaso interés que se presta a factores relacionados con el estilo de vida, y la necesidad de insistir en la relevancia de ellos, tanto en prevención primaria como secundaria.

El tamaño muestral también podría constituir una limitación, en particular por el escaso número de mujeres con SCESEST. A pesar de ello, gran parte de las diferencias alcanzan significación estadística, lo que no es óbice para que se plantee la prolongación prospectiva de la recogida de datos.

6.- CONCLUSIONES

6.- CONCLUSIONES

En definitiva, y a tenor de nuestros resultados, podemos concluir que el síndrome coronario agudo (SCA) se manifiesta y se comporta de forma diferente en varones y mujeres, en concreto pueden destacarse las principales características diferenciales:

1. Las mujeres presentaron mayor edad que los varones (un promedio de 6,5 años) y un perfil de riesgo cardiovascular mucho más desfavorable: más hipertensión arterial, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca previa.
2. La forma de presentación más frecuente en mujeres fue como SCASEST, mientras que en hombres predominó la presentación como SCACEST. Las mujeres con IAMCEST, presentaron mayor frecuencia de Shock cardiogénico al ingreso que los varones.
3. No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a los procedimientos diagnósticos realizados.
4. No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto al tratamiento administrado tanto farmacológico como de reperfusión o de revascularización (fibrinolisis o ICP realizadas).
5. La presencia de enfermedad de tres vasos y/o TCI fue similar en mujeres y varones, con mejor resultado de la revascularización percutánea en los varones, pero con mayor tasa de arterias coronarias sin lesiones angiográficamente significativas en mujeres.
6. El sexo femenino se asoció de forma independiente y significativa con mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca durante el ingreso y con mayor mortalidad hospitalaria. Una vez ajustado el efecto de las restantes variables que influyen sobre la mortalidad, ser mujer supuso un riesgo de muerte intrahospitalaria tres veces superior al de los varones.

7.- BIBLIOGRAFÍA

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.
2. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83:361-6.
3. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365-72.
4. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
5. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002;91:281-91.
6. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:937-54.
7. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985;71:699-708.
8. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*. 1986;73:418-27.
9. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1139-47.
10. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuszi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417-24.
11. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2002;106:804-8.
12. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the 'vulnerable' patient. *Circulation*. 2004;110:1926-32.

13. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899-906.
14. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005;293:477-84.
15. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katriotis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation*. 1995;92: 2058-65.
16. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation*. 2006;114:1863-72.
17. Lowe LP, Greenland P, Roth KJ, Dyer AR, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 2007-2014.
18. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med*. 1993; 329: 247-256.
19. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1995; 265: 1861-1867.
20. Rotberg T, Segovia E, Gorodezky M. Reinfarto del miocardio en el sexo masculino y femenino. *Arch Inst Cardiol Méx*. 1978; 48: 631-652.
21. Beshansky J, Selker H. Hospital mortality in women and men with acute cardiac ischemia: a prospective multicenter study. *JACC*. 1997; 29: 1490-1496.
22. Rubio-Guerra AF, Lozano JJ, Vargas G, Rodríguez L, Sánchez AR. Aspectos recientes en la fisiopatología de la hipertensión arterial. *Med Int Méx*. 1997; 13: 294-300.
23. Vargas G, Rubio-Guerra AF, Lozano JJ, Rodríguez L, Torres A. El óxido nítrico: más que un factor relajante endotelial. *Med Int Méx*. 1996; 12: 110-116.
24. Senti M, Masía R, Pena A, Elosua R, Aubó C, Bosch M, Sala J, Marrugat J. Determinantes antropométricos y dietéticos de la concentración sérica del colesterol y de las lipoproteínas de alta densidad en un estudio de base poblacional. El estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 1998; 51: 979-987.

25. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA*.1986; 256: 2835-2838.
26. Matthews KA, Meilahn E, Keller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1989; 321: 641-646.
27. Jacobs DR, Meban IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipids Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol*. 1990; 131: 32-47.
28. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Boccuzzi SJ, Cook Th, Lespérance J, et al. Effects of cholesterol lowering on the progression of coronary atherosclerosis in women: a Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) substudy. *Circulation*.1995; 92: 2404-2410.
29. Brunzell JH, Austin M. Plasma triglyceride levels and coronary disease. *N Engl J Med*. 1989; 320:1273-1274.
30. Lewis B, Assmann G, Tikkanen M, Mancini M, Pometta, Stein Y, et al. Prevention of coronary heart disease. Scientific background and new clinical guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis society prepared by the International Task Force for the prevention of coronary heart disease. En: Assmann G, ed. *Lipid metabolism disorders and coronary heart disease*. 2ª ed. Munich: MMV Medizin Verlag; 1993. p. 98-126.
31. Rainwater DL. Genetic basis for multimodal relationship between apolipoprotein (a) size and lipoprotein (a) concentration in Mexican-Americans. *Atherosclerosis*. 1995; 115: 165-171.
32. Utermann G. The mysteries of lipoprotein (a). *Science*.1989; 246: 904-910.
33. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1303-1309.
34. Verschuren WMM, Kromhout D. Total cholesterol concentration and mortality at relatively young age: do men and women differ? *BMJ*. 1995; 311: 779-783.
35. Lewis B, Assmann G, Tikkanen M, Mancini M, Pometta, Stein Y, et al. Prevention of coronary heart disease. Scientific background and new clinical

- guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis society prepared by the International Task Force for the prevention of coronary heart disease. En: Assmann G, ed. Lipid metabolism disorders and coronary heart disease. 2ª ed. Munich: MMV Medizin Verlag, 1993: 74-81.
36. Heller GV. Evaluation of the patient with diabetes mellitus and suspected coronary artery disease. *Am J Med.* 2005; 118 Suppl 2: 95-145.
37. Murga Eizagaechearria N, Pedreira Pérez, M, Mazón Ramos P, Alonso García, A. Temas de actualidad en cardiología clínica y extrahospitalaria. Un nuevo proyecto: enfermedad cardiovascular en la mujer. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59 (supl 1): 99-104.
38. Gruñid SM, Pasternak R, Greenland P. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 1999; 100: 1481.
39. Beller GA. The epidemics of obesity and type 2 diabetes: implications for noninvasive cardiovascular imaging. *J Nucl Cardiol.* 2004; 11: 105-6.
40. Lundberg V, Stegmayr B, Asplund K, Eliasson M, Huhtasaari F. Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives. *J Intern Med.* 1997; 241: 485-492.
41. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hipertensión in the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1988; 676-679.
42. Lloyd CE, Kuller LH, Ellis D, Becker DJ, Wing RR, Orchard TJ. Coronary artery disease in IDDM. Gender differences in risk factors but not risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 720-726.
43. Kuczmarski RJ, Flegal KM; Campbell SM. Increasing prevalence of overweight among US adults: The Nacional Health and Nutrition Examination Surveys, 1960-1991. *JAMA.* 1994; 272: 205-211.
44. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speixer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hipertension in women. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 81-88.
45. Wren BG. The menopause. En: Hacker NF, MooreJG, ed. *Essentials of obstetrics and gynecology.* 2ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1992:543-550.
46. Khaw KT. Epidemiology of the menopause. *Br Med Bull.* 1992; 48: 249-261.

47. Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet*. 1998; 351: 1425-1427.
48. Kawano H, Motoyama T, Ohgushi M. Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. *Ann Intern Med*. 2001; 35: 977-981.
49. Kittler ME. Differences in men and women in coronary artery disease, systemic hypertension and their treatment. *Am J Cardiol*. 1992; 70: 1077-1080.
50. Ministerio de Sanidad y Consumo. Nota informativa para usuarias de tratamientos hormonales sustitutivos con estrógenos asociados a progestágenos. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento. 2004/01.
51. Stampfer MJ, Willet WC, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 1988;319:1313-1317.
52. Spitzer WO. Balance view of risks of oral contraceptives. *Lancet*. 1997; 350:1566-1567.
53. Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers F, Ueland P, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation*. 1998; 97:437-443.
54. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med*. 1997; 126:32-35.
55. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of STSegment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
56. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to

- Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
57. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996;334:1311-5.
58. Solomon CG, Lee TH, Cook EF, et al. Comparison of clinical presentation of acute myocardial infarction in patients older than 65 years of age to younger patients: the Multicenter Chest Pain Study experience. *Am J Cardiol* 1989;63:772-6.
59. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.
60. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.
61. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J* 1976;1:1121-3.
62. Wijesinghe M, Perrin K, Ranchord A, Simmonds M, Weatherall M, Beasley R. Routine use of oxygen in the treatment of myocardial infarction: systematic review. *Heart* 2009;95:198-202.
63. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD007160.148
64. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008;63 Suppl 6:vi1-68.
65. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730-7.
66. ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1995;345:669-85.

67. Freimark D, Matetzky S, Leor J, et al. Timing of aspirin administration as a determinant of survival of patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 2002;89:381-5.
68. Barbash IM, Freimark D, Gottlieb S, et al. Outcome of myocardial infarction in patients treated with aspirin is enhanced by pre-hospital administration. *Cardiology* 2002;98:141-7.
69. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST- segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
70. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
71. TIMI-11B Investigators, Antman EM, McCabe CH, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593-601.
72. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:447-52.
73. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-76.
74. Mehta SR, Boden WE, Eikelboom JW, et al. Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an individual patient-level combined analysis of the Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. *Circulation* 2008;118:2038-46.
75. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-63.

76. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
77. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, Turpie AG, Menown IB, Yusuf S. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation* 2005;112:3855-67.
78. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:135-42.
79. Zeymer U, Gitt A, Junger C, et al. Efficacy and safety of enoxaparin in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2008;99:150-4.
80. Zeymer U, Gitt A, Zahn R, et al. Efficacy and safety of enoxaparin in combination with and without GP IIb/IIIa inhibitors in unselected patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention* 2009;4:524-8.
81. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
82. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American

- Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007;116:e148-304.
83. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120:2271-306. Erratum in: *Circulation*. 010 Mar 30;121(12):e257. Dosage error in article text.
84. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
85. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108:1809-14.
86. 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;108:2851-6.
87. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30:1598-606.
88. Kalla K, Christ G, Karnik R, et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398-405.
89. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-78.
90. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579-88.

91. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758-68.
92. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for STsegment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute STElevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268-76.
93. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-18.
94. Ellis SG, Tendera M, De Belder MA, Van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al, FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2205-17.
95. Wijeyesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamotheu BK, Foody JM, Krumholz HM, Phillips CO, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for STsegment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:422-30.
96. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISCII prospective randomized multicenter study. Fragmin and fast revascularization duringin stability in coronary artery disease investigators. *Lancet*. 1999;354:708–15.
97. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. for the CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the CRUSADE quality improvement initiative. *JAMA*.2004;292: 2096–104.
98. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, A Collaborative Meta-analysis of Randomized Trials. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*.2005;293:2908–17.
99. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, De Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction. A metaanalysis. *JAMA*. 2008;300:71–80.

100. De Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. For the Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005;353:1095–104.
101. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definition and risk assessment strategies. *Circulation*. 2003;108:1664–72.
102. Simoons ML, GUSTOIV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: The GUSTO IV-ACS randomized trial. *Lancet*. 2001;357:1915–24.
103. Gurm HS, Smith DE, Collins JS, Share D, Riba A, Carter AJ, et al. The relative safety and efficacy of abciximab and eptifibatid in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. Insights from a large regional registry of contemporary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:529–35.
104. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J*. 2002;23:1441–8.
105. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: Early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 1999;100:2045–8.
106. Rasoul S, Ottervanger JP, De Boer MJ, Miedema K, Hoorntje JC, Gosselink M, et al. A comparison of dual vs. triple antiplatelet therapy in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome: Results of the ELISA-2 trial. *Eur Heart J*. 2006;27:1401–7.
107. Latour-Perez J, De Miguel-Balsa E, Alcalá-López A, Coves-Orts FJ. Efectividad y seguridad de la triple antiagregación en pacientes sometidos a intervencionismo coronario. *Med Intensiva*. 2007;31:220–30.

108. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management. One-year results from the ACUITY trial. *JAMA*. 2007;298:2497–506.
109. Instituto Nacional de Estadística. Causas de mortalidad 1999, INE 2002. Disponible en: www.ines.es
110. Murga N, Pedreira M, Mazón P. Temas de actualidad en cardiología clínica y extrahospitalaria. Un nuevo proyecto: enfermedad cardiovascular en la mujer. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59. Supl 1:99-104.
111. Petersen S, Peto V, Scarborough, Rayner M. British Heart Foundation Health Promotion Research Group. Coronary heart disease statistics 2005. London: British Heart Foundation; 2005. Disponible en: www.hearts.org/temp/CHD_2005
112. Lidon RM. Cardiovascular disease in women. *Cardiovasc Risk Factors*. 2005;14:112-21.
113. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med*. 1996; 334:1311-5.
114. Christian AH, Moctari HY, Mosca L. Coronary heart disease in ethnically diverse women: risk of perception and communication. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1593-9.
115. McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elbersen K, Moser DK, Garvin BJ, et al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:2619-23.
116. Bosch X, Verbal F, López de Sá E, Miranda F, Bohórquez E, Bethencourt A, et al. Diferencias en el tratamiento y la evolución clínica de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en función del servicio clínico de ingreso. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:283-90.
117. Bueno H, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Marrugat J, Martí H, Heras M, et al. 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- 52.
118. Batlle E, Vilacosta I, San Román JA, Peral V, Hernández M, Castillo JA, et al. Prueba no invasiva de elección para el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes de edad. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:35-42.

119. Bello N, Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women. *Prog Cardiovas Dis.* 2004;46:287-95.
120. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Tyrosky K, Dierck B, 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;45:832-7.
121. Merz NB, Bonow RO, Sopko G, Balaban RS, Cannon RO, Gordon D, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: Current Status and Future Research Directions: Report of the National Heart, Lung and Blood Institute Work shop: October 2-4, 2002: Executive Summary. *Circulation.* 2004;109:805-7.
122. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobo SN, Fabummi R, et al. Evidence-based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. *Circulation.* 2004; 109:672-93.
123. Waters DD, Gordon D, Rossoew JE, Cannon RO, Collins P, Herrington DM, et al. Womens's ischemic syndrome evaluation: current status and future research directions. *Circulation.* 2004;109:e52-5.
124. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. For the TACTICS–Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. 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;344:1879–87.
125. Alonso J, Bueno H, Bardají A, García-Moll X, Badia X, Layola M, Carreño A. Influencia del sexo en la mortalidad y el manejo del síndrome coronario agudo en España. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008;8:8D-22D.
126. Marrugat J, García M, Elosua E, Aldasoro E, Tormo MJ, Zurriaga O, et al, for the IBERICA, PRIAMHO, RESCATE, PEPA, and REGICOR Investigators. Short-term (28 days) prognosis between genders according to

- the type of coronary event (Q-wave versus non-Q-wave acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris). *Am J Cardiol.* 2004;94:1161-5.
127. Marrugat J, Sala J, Masià R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al; for the RESCATE Investigators. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. *JAMA.* 1998;280:1405-9.
128. Reina A, Colmenero M, Aguayo de Hoyos E, Arós F, Martí H, Claramonte R, et al; on behalf of the PRIAMHO II Investigators. Gender differences in management and outcome of patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2007;116:389-95.
129. Aldasoro E, Calvo M, Esnaola S, Hurtado de Caracho I, Alonso E, Audicana C, et al (en nombre del grupo IBERICA-País Vasco). Diferencias de género en el tratamiento de revascularización precoz del infarto agudo de miocardio. *Med Clin (Barc).* 2007;128:81-5.
130. Bodí V, Fácila L, Sanchos L, Llácer A, Ferrero JA, Chorro FJ. Diferencias entre los sexos en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Implicaciones en el tratamiento intervencionista. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:412-6.
131. Heras M. Cardiopatía isquémica en la mujer: presentación clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:371-81.
132. Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la mujer. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:264-74.
133. Cabadés A, Marrugat J, Arós F, López-Bescós L, Pereferrer D, De Los Reyes M, et al; en nombre de los investigadores del estudio «Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio Hospitalario» (PRIAMHO). Bases para un registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en España. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol.* 1996;49:393-404.
134. Cequier A, Bueno H, Augé JM, Bardají A, Fernández-Ortiz A, Heras M; en representación de los investigadores del Registro TRIANA. Características y mortalidad del infarto agudo de miocardio tratado con intervencionismo coronario percutáneo primario en España. Resultados del Registro TRIANA 1 (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos). *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:341-50.

135. Bardají A, Bueno H, Fernández-Ortiz A, Cequier A, Augé JM, Heras M; en representación de los investigadores del Registro TRIANA. Tratamiento y evolución a corto plazo de los ancianos con infarto agudo de miocardio ingresados en hospitales con disponibilidad de angioplastia primaria. El Registro TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos). *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:351-8.
136. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:217-25.
137. Ceniceros Rozalén I, Gastaldo Simeón R, Cabadés O'Callaghan A, Cebrián Doménech J. El sexo femenino es un factor pronóstico independiente de mortalidad en la fase aguda del infarto de miocardio. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:171-4.
138. Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Enfermedades cardiovasculares en la mujer: ¿por qué ahora? *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:259-63.
139. Gan SC, Beaver SK, Houck PM, MacLehose RF, Lawson HW, Chan L. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Engl J Med*. 2000;343:8-15.
140. Karcioğlu Ö, Ünal Aslan B, Aslan O. Gender differences in the management and survival of patients with acute myocardial infarction. *Eur J Intern Med*. 2002;13:474-9.
141. Conthe Gutiérrez P, Lobos Bejarano JM, González Juanatey JR, Gil Núñez A, Pajuelo Fernández FJ, Novials Sardá A, et al. Diferencias en la atención de las mujeres con alto riesgo cardiovascular respecto a los varones: estudio multidisciplinario. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120:451-5.
142. C. Moreno Ambroj et al. Tratamiento de revascularización en fase aguda del infarto de miocardio con elevación del segmento ST en mujeres ancianas: eficacia en la reducción de su mortalidad . *Med Clin (Barc)*. 2010;134(8):333–339
143. Bugiardini R, Yan AT, Yan RT, Fitchett D, Langer A, Manfrini O, et al.; on behalf of the Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and II Investigators. Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women. *Eur Heart J*. 2011;32:1337–44.

144. Faxon DP. Women Are Like Men. . . Sometimes. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54: 1946–8.
145. Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz CN. Women and ischemic heart disease: Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1561–75.
146. Stramba-Badiale M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: A report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project. *Eur Heart J.* 2010; 31:1677–81.