



Diferencias relacionadas con el sexo en pacientes con IAMCEST: análisis por puntuación de propensión

Francesco Tomassini^{a,◇}, Enrico Cerrato^{a,*,◇}, Cristina Rolfo^a, Matteo Bianco^b, Luca Lo Savio^c, Alicia Quirós^{d,e}, Mauro Echavarría-Pinto^f, Sara Giolitto^d, Emanuele Tizzani^c, Antonella Corleto^c, Giorgio Quadri^a, Rosario Tripodi^c, Davide Minniti^g y Ferdinando Varbella^a

^a Divisione di cardiologia interventistica, Ospedale degli Infermi, Rivoli and Ospedale Universitario San Luigi Gonzaga, Orbassano, Turin, Italia

^b Divisione di Cardiologia, Ospedale Universitario San Luigi Gonzaga, Orbassano, Turin, Italia

^c Divisione di Cardiologia, Ospedale degli Infermi, Rivoli, Turin, Italia

^d Unidad de Cardiología Intervencionista, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^e Departamento de Matemáticas, Universidad de León, España

^f Departamento de Cardiología, Hospital General ISSSTE, Querétaro, México

^g Direzione Sanitaria, Ospedale degli Infermi, Rivoli, Italia

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M19000073>

RESUMEN

Introducción y objetivos: El sexo femenino se considera un importante factor de riesgo de mortalidad en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) tratado con intervención coronaria percutánea primaria (ICPp).

Métodos: Se analizó a todos los pacientes consecutivos con IAMCEST tratados con ICPp dentro de las primeras 12 horas, y se compararon varones y mujeres. El objetivo principal fue la mortalidad a largo plazo en los supervivientes después del primer mes del alta, y el objetivo secundario fue la mortalidad a los 30 días.

Resultados: Desde marzo de 2006 hasta diciembre de 2016 se trató con ICPp a 1.981 pacientes, de los cuales 484 (24,4%) eran mujeres. En comparación con los varones, las mujeres tenían mayor edad (edad media 71,3 ± 11,6 frente a 62,9 ± 11,8 años, $p < 0,001$) y la frecuencia de fumadoras era más baja (26,7 frente a 72,7%; $p < 0,001$), mientras que era más alta la frecuencia de diabetes (28,0 frente a 22,3%; $p < 0,002$), hipertensión arterial (69,6 frente a 61,3%, $p < 0,001$) y *shock* al ingreso (13,2 frente a 9,0%; $p = 0,006$), y más largo el tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta la intervención con balón (5,36 ± 3,97 frente a 4,47 ± 3,67 horas; $p < 0,001$). Además, la frecuencia de tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa (59,5 frente a 71,4%; $p < 0,001$) y *stent* (79,5 frente a 86,6%, $p = 0,01$) fue inferior. Tanto a los 30 días como a largo plazo (media 4,9 ± 3,2 años), el sexo femenino se asoció con una mortalidad más alta (8,9 frente a 4,0%, $p < 0,001$, y 23,8 frente a 18,4%, $p = 0,01$, respectivamente). Se seleccionaron 379 mujeres y 379 varones emparejados por puntuación de propensión. Se mantuvo la asociación entre sexo femenino y mayor mortalidad a los 30 días (9,5 frente a 5,5%; $p = 0,039$), pero no a largo plazo (25,6 frente a 21,4%; $p = 0,170$).

Conclusiones: En comparación con los varones, las mujeres con IAMCEST tratadas con ICPp tuvieron mayor mortalidad a los 30 días. Sin embargo, entre los supervivientes, la mortalidad a largo plazo fue similar. Aunque no puede descartarse el efecto de variables residuales de confusión, las diferencias en el pronóstico podrían explicarse en parte por diferencias biológicas relacionadas con el sexo.

Palabras clave: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Angioplastia primaria. Diferencias por sexo. Pronóstico.

Gender-related differences among patients with STEMI: a propensity score analysis

ABSTRACT

Introduction and objectives: Female sex is believed to be a significant risk factor for mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary interventions (pPCI).

Methods: We collected data on all consecutive STEMI patients treated with pPCI within 12 hours and compared the males vs the females. The primary endpoint was long-term mortality one month after hospital discharge. The secondary endpoint was 30-days mortality.

* **Autor para correspondencia:** Interventional Cardiology, Infermi Hospital Rivoli and San Luigi Gonzaga Hospital, 10043 Orbassano, Turin, Italia. Correo electrónico: enrico.cerrato@gmail.com (E. Cerrato).

◇ Ambos autores han contribuido por igual al artículo.

Recibido el 11 de marzo de 2019. Aceptado el 17 de julio de 2019. Online: 02-12-2019.

Full English text available from: www.recintervcardiol.org/en.

<https://doi.org/10.24875/RECIC.M19000073>

2604-7306/ © 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

Results: From March 2006 to December 2016, 1981 patients underwent pPCI at our hospital, 484 (24.4%) were females. Compared with men, women were older (mean age 71.3 ± 11.6 vs 62.9 ± 11.8 years, $P < .001$), less smokers (26.7% vs 72.7%; $P < .001$), more diabetic (28.0% vs 22.3%; $P < .002$), more hypertensive (69.6% vs 61.3%; $P < .001$), presented more often with shock at baseline (13.2% vs 9.0%; $P = .006$), had longer symptoms-to-balloon time frames (5.36 ± 3.97 vs 4.47 ± 3.67 hours; $P < .001$). Also, women were less likely to receive glycoprotein IIb/IIIa inhibitors (59.5% vs 71.4%; $P < .001$) and stents (79.5% vs 86.6%; $P = .01$). During the 30-day and long-term follow-up (mean 4.9 ± 3.2 years) the female sex was associated with a higher mortality rate (8.9% vs 4.0%, $P < .001$ and 23.8% vs 18.4%, $P = .01$, respectively). After propensity score matching, 379 men and 379 women were selected. Female sex continued to be associated with a higher death rate at 30 days (9.5% vs 5.5%; $P = .039$) but not in the long term among survivors (25.6% vs 21.4%; $P = .170$).

Conclusions: Compared to men, women with STEMI undergoing pPCI had higher 30-day mortality rates. However, among survivors, the long-term mortality rate was similar. Even if residual confounding cannot be ruled out, this difference in the outcomes may be partially explained by biological sex-related differences.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction. Primary angioplasty. Sex differences. Outcomes.

Abreviaturas

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. **IPCp:** intervención coronaria percutánea primaria.

INTRODUCCIÓN

La angioplastia primaria (ICPp) ha demostrado ser superior al tratamiento fibrinolítico en el manejo de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)¹⁻³ y se ha convertido en el tratamiento preferido en este campo⁴. No obstante, sigue habiendo debate en torno a si hay diferencias pronósticas entre varones y mujeres. A pesar de que estudios recientes confirman que las mujeres tienen tasas de mortalidad más altas⁵, no está claro si estas diferencias se asocian a peores perfiles de riesgo o a una debilidad de género. De hecho, existen estudios que no han confirmado ninguna relación entre el género y la mortalidad en el IAMCEST, ni siquiera después de ajustar por edad y otros factores de riesgo⁶. De hecho, algunos estudios han descrito resultados de mortalidad a medio y largo plazo y diferencias en los criterios de inclusión (como por ejemplo todo el espectro del síndrome coronario agudo o solo el subgrupo IAMCEST) y en las estrategias terapéuticas (médicas o intervencionistas) que podrían explicar estos hallazgos contradictorios. El objetivo de este extenso registro de un único centro fue valorar posibles diferencias entre varones y mujeres en pacientes consecutivos con IAMCEST tratados con ICPp en cuanto a sus características clínicas, angiográficas, de la intervención y en los resultados clínicos a 30 días o a largo plazo.

MÉTODOS

Incluimos a todos los pacientes consecutivos ingresados en nuestro centro entre enero de 2006 y diciembre de 2016 con diagnóstico de IAMCEST y tratados con ICPp dentro de las 12 horas siguientes al inicio de los síntomas. Se registraron las características basales (edad, sexo, carga de factores de riesgo cardiovascular, tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la intervención) y de la intervención (vaso diana, sitio y tipo de lesión, tratamiento farmacológico, tromboaspiración y tipo de *stent*). Todas las intervenciones se realizaron bajo los estándares actuales de la ICP y el tratamiento quedó a criterio del intervencionista. Se administró ácido acetilsalicílico, de manera rutinaria, a todos los pacientes (325 mg a su llegada y posteriormente 100 mg/día indefinidamente) y un bolo intravenoso de heparina no fraccionada (5.000 UI). El uso de bivalirudina (0,75 y 1,75 mg/kg/hora al menos hasta el final de la intervención) o heparina no fraccionada

(100 o 60 U/kg si se empleó abciximab) o abciximab quedó a criterio del intervencionista. Cuando se utilizó, la infusión de abciximab se prolongó durante otras 12 horas después de la intervención. Se administró una dosis de carga de clopidogrel (600 mg), prasugrel (60 mg) o ticagrelor (180 mg) antes o inmediatamente después de la ICP, salvo que los pacientes ya estuvieran a tratamiento de mantenimiento crónico. Después una dosis de mantenimiento de clopidogrel (75 mg 1 vez/día), prasugrel (10 mg 1 vez/día) o ticagrelor (90 mg 2 veces/día) durante 12 meses siempre que fuera posible. Solo se repitió la revascularización ante la reaparición de síntomas o en presencia de isquemia confirmada asociada a la lesión tratada.

Los datos a 30 días de seguimiento de todos los pacientes estuvieron disponibles en la base de datos de nuestro centro. Transcurrido un mes, la información se recopiló mediante visitas ambulatorias, llamadas telefónicas o revisión de los historiales médicos para tener seguimientos más largos de cada paciente. Todos los datos se introdujeron en una base de datos dedicada.

Se compararon los objetivos de varones frente a mujeres antes y después del emparejamiento por puntuación de propensión. El objetivo primario fue la mortalidad a largo plazo después del alta hospitalaria. El objetivo secundario fue la tasa de mortalidad a 30 días y las hemorragias tipo $\geq 2^7$ a 30 días y a largo plazo según los criterios del *Bleeding Academic Research Consortium*. Los eventos a largo plazo se evaluaron desde el día 31 después del alta y hasta el seguimiento más largo disponible. También se registró e informó sobre el índice de eficiencia de la intervención (definido como un flujo TIMI III [*Thrombolysis in Myocardial Infarction*] y una estenosis residual $< 30\%$) y sobre la resolución del segmento ST $> 50\%$ 60-90 minutos después de la ICP.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana (Q1-Q3) según la normalidad de su distribución. Las cualitativas como frecuencias y porcentajes. Se emplearon las pruebas exacta de Fisher o X^2 para las variables cualitativas y la prueba t de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, la más conveniente en cada caso. Los datos de supervivencia se presentaron y analizaron empleando

Tabla 1. Características basales

| | Crudas | | | p | Emparejadas | | p |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------------|---------|--------------------|--------------------|------|
| | Total (n = 1.981) | Mujer (n = 484; 24,4%) | Varón (n = 1.497; 75,6%) | | Mujer (n = 379) | Varón (n = 379) | |
| Edad | 65,0 ± 12,3 | 71,3 ± 11,6 | 62,9 ± 11,8 | < 0,001 | 68,5 ± 11,9 | 69,2 ± 11,6 | 0,43 |
| Edad > 80 años | 262 (13,2) | 134 (27,7) | 128 (8,6) | < 0,001 | 69 (18,2) | 75 (19,8) | 0,58 |
| Diabetes mellitus ^a | 469 (23,7) | 135 (27,9) | 334 (22,3) | 0,002 | 63 (16,6) | 74 (19,5) | 0,29 |
| Hipertensión ^b | 1.254 (63,3) | 337 (69,6) | 917 (61,3) | 0,001 | 227 (59,9) | 240 (63,3) | 0,33 |
| Dislipemia ^c | 742 (37,5) | 182 (37,6) | 560 (37,4) | 0,93 | 134 (35,4) | 142 (37,5) | 0,54 |
| Obesidad ^d | 307 (15,5) | 113 (23,3) | 194 (13,0) | < 0,001 | 64 (16,9) | 66 (17,4) | 0,85 |
| Insuficiencia renal crónica ^e | 53 (2,7) | 17 (3,5) | 36 (2,4) | 0,19 | 23 (6,1) | 23 (6,1) | 1,00 |
| Tabaquismo (en la actualidad o en el pasado) | 1.217 (61,4) | 129 (26,7) | 1.088 (72,7) | < 0,001 | 129 (34,0) | 129 (34,0) | 1,00 |
| Shock cardiogénico al ingreso | 198 (10,0) | 64 (13,2) | 134 (9,0) | 0,006 | 56 (14,8) | 43 (11,3) | 0,16 |
| Intubación oral | 116 (5,9) | 31 (6,4) | 85 (5,7) | 0,56 | 26 (6,9) | 23 (6,1) | 0,66 |
| Reanimación cardiaca al ingreso | 21 (1,1) | 8 (1,7) | 13 (0,9) | 0,14 | 7 (1,8) | 8 (2,1) | 0,79 |
| Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%) | 48,4 ± 10,0 | 46,8 ± 10,0 | 48,5 ± 10,0 | 0,007 | 47,5 ± 9,4 | 47,3 ± 9,6 | 0,83 |
| Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35% | 202 (10,2) | 69 (14,3) | 133 (8,9) | 0,001 | 43 (11,3) | 44 (11,6) | 0,91 |
| Tiempo de isquemia total | 4,7 ± 3,8 | 5,4 ± 4,0 | 4,5 ± 3,7 | < 0,001 | 4,4 ± 3,7 | 4,6 ± 4,0 | 0,13 |
| Infarto de miocardio en la pared anterior | 877 (44,3) | 217 (44,8) | 660 (44,1) | 0,82 | 165 (43,5) | 165 (43,5) | 1,00 |

^a Definición según las guías de la *American Heart Association*.

^b Presión sistémica arterial ≥ 140/90 mmHg.

^c Niveles totales de colesterol ≥ 200 mg/dl; lipoproteínas de baja densidad ≥ 130 mg/dl; niveles de triacilglicerol ≥ 175 mg/dl.

^d Índice de masa corporal > 30.

^e Diálisis o creatinina sérica > 2 mg/dl.

Los datos expresan media ± desviación estándar o frecuencias (porcentajes).

las curvas de Kaplan-Meier y el análisis de regresión de Cox. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales. Los resultados se consideraron significativos con valores $p < 0,05$. Dadas las diferencias basales entre pacientes varones y mujeres y para reducir el sesgo de selección, empleamos el emparejamiento por puntuación de propensión. Utilizamos el modelo de regresión logística en función de las características basales y periprocedimiento. De este modo, pudimos definir valores $p < 0,20$ para incluir las variables seleccionadas en el modelo final. Las variables seleccionadas fueron: edad, tabaquismo, hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, insuficiencia renal crónica grave, shock al ingreso, reanimación cardiaca al ingreso, fracción de eyección < 35%, infarto de miocardio de la pared anterior, abordaje femoral, uso de bivalirudina, uso de inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa, angioplastia coronaria transluminal percutánea en el tronco común de la coronaria izquierda, uso de contrapulsación, tromboectomía, uso de stents farmacológicos y tiempo isquémico total. Empleando estas covariables, se calculó la puntuación de propensión de cada paciente. Cada mujer se emparejó en proporción 1:1 mediante la técnica del vecino más próximo con un varón del grupo de control con idéntica puntuación de propensión. La diferencia máxima (*caliper*) en las puntuaciones obtenidas en el emparejamiento por puntuación de propensión fue < 0,15. Las diferencias medias estandarizadas antes y después del emparejamiento y el equilibrio entre las 2 cohortes emparejadas se valoraron utilizando la prueba de T² de Hotelling. Empleando esta técnica se obtuvieron 2 grupos comparables de 379 pacientes cada uno para el análisis final. Todas las diferencias medias estandarizadas después del emparejamiento estuvieron por debajo del 10%. La calibración se evaluó con la prueba de Hosmer-

Lermeshow y la precisión usando el área bajo la curva (AUC) *receiver operating characteristic* (ROC). Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete de software estadístico SPSS 21 (propiedad de IBM). Para el emparejamiento por puntuación de propensión se empleó la librería MatchIt del software estadístico R (versión 3.0.2).

RESULTADOS

Entre marzo de 2006 y diciembre de 2016, 484 (24,4%) de los 1.981 pacientes tratados con ICPp en nuestro hospital fueron mujeres (tabla 1). Comparadas con los varones, las mujeres eran más mayores (edad media, 71,3 ± 11,6 frente a 62,9 ± 11,8 años; $p < 0,001$), menos fumadoras (26,7 frente al 72,7%; $p < ,001$), más diabéticas (28,0 frente al 22,3%; $p < 0,002$), e hipertensas (69,6 frente al 61,3%; $p < 0,001$) y más propensas a sufrir shock cardiogénico durante el ingreso hospitalario (13,2 frente al 9,0%; $p = 0,006$). También tenían tiempos síntoma-balón más largos (5,36 ± 3,97 frente a 4,47 ± 3,67 horas; $p < 0,001$) y fracciones de eyección del ventrículo izquierdo más bajas (46,8 ± 10% frente a 48,5 ± 10%; $p = 0,007$). Además, tal y como muestra la tabla 2, las mujeres eran menos propensas a recibir tratamiento con inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa (59,5 frente al 71,4%; $p < 0,001$), dispositivos de tromboaspiración (48,3 frente al 58,0%; $p < 0,001$) y stents (79,5 frente al 86,6%; $p = 0,01$). Tanto la eficiencia de la intervención como la resolución del segmento ST fueron significativamente más bajas en la cohorte femenina (93,0 frente al 97,1%, $p < 0,001$ y 60,0 frente al 65,8%, $p = 0,033$, respectivamente y tabla 3).

Tabla 2. Características angiográficas y de la intervención

| | Crudas | | | p | Emparejadas | | |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------------|---------|--------------------|--------------------|------|
| | Total (n = 1.981) | Mujer (n = 484; 24,4%) | Varón (n = 1.497; 75,6%) | | Mujer (n = 379) | Varón (n = 379) | p |
| Enfermedad multivaso | 1.055 (53,3) | 259 (53,5) | 796 (53,2) | 0,90 | 194 (51,2) | 195 (51,5) | 0,94 |
| Enfermedad del injerto | 6 (0,3) | 2 (0,4) | 4 (0,3) | 0,62 | 1 (0,3) | 2 (0,5) | 0,56 |
| Abordaje radial | 371 (18,7) | 82 (16,9) | 289 (19,3) | 0,25 | 58 (15,3) | 57 (15,0) | 0,92 |
| Uso de inhibidores GP IIb-IIIa | 1.357 (68,5) | 288 (59,5) | 1.069 (71,4) | < 0,001 | 251 (66,2) | 242 (63,9) | 0,49 |
| Bivalirudina | 210 (10,6) | 61 (12,6) | 149 (9,9) | 0,12 | 35 (9,2) | 45 (11,9) | 0,24 |
| ICP multivaso | 93 (4,7) | 25 (5,2) | 68 (4,5) | 0,57 | 20 (5,3) | 18 (4,7) | 0,74 |
| ICP en tronco común de la coronaria izquierda | 64 (3,2) | 17 (3,5) | 47 (3,1) | 0,69 | 13 (3,4) | 13 (3,4) | 1,00 |
| Contrapulsación aórtica | 251 (12,7) | 69 (14,3) | 182 (12,2) | 0,23 | 57 (15,0) | 49 (12,9) | 0,40 |
| Tromboaspiración | 1.102 (55,6) | 234 (48,3) | 868 (58,0) | < 0,001 | 203 (53,6) | 193 (50,9) | 0,47 |
| Implante de <i>stent</i> | 1.682 (84,9) | 385 (79,5) | 1.297 (86,6) | 0,01 | 314 (82,9) | 318 (83,9) | 0,58 |
| Implante de <i>stent</i> farmacológico | 832 (42,0) | 194 (40,0) | 658 (43,9) | 0,09 | 148 (39,0) | 152 (40,1) | 0,77 |

GP: glucoproteína; ICP: intervención coronaria percutánea.

Los datos expresan media ± desviación estándar o frecuencias (porcentajes).

Tabla 3. Resultados

| | Crudos | | | p | Emparejados | | |
|---|----------------------|---------------------------|-----------------------------|---------|--------------------|--------------------|-------|
| | Total (n = 1.981) | Mujer (n = 484; 24,4%) | Varón (n = 1.497; 75,6%) | | Mujer (n = 379) | Varón (n = 379) | p |
| Eficacia de la intervención | 1.903 (96,1) | 450 (93,0) | 1.453 (97,1) | < 0,001 | 342 (90,2) | 358 (94,4) | 0,039 |
| Resolución del segmento ST > 50% | 1.086 (64,4) | 243 (60,0) | 843 (65,8) | 0,033 | 180 (47,5) | 205 (54,1) | 0,07 |
| Hemorragias BARC tipo ≥ 2 a 30 días | 27 (2,1) | 22 (4,5) | 21 (1,4) | 0,002 | 16 (4,2) | 6 (1,6) | 0,007 |
| Hemorragias BARC tipo ≥ 2 a largo plazo | 41 (2,1) | 21 (4,3) | 20 (1,3) | < 0,001 | 13 (3,4) | 7 (1,8) | 0,257 |
| Tasa de mortalidad a 30 días | 103 (5,2) | 43 (8,9) | 60 (4,0) | < 0,001 | 36 (9,5) | 21 (5,5) | 0,039 |
| Mortalidad global en el seguimiento a largo plazo | 390 (19,7) | 115 (23,8) | 275 (18,4) | 0,01 | 97 (25,6) | 81 (21,4) | 0,170 |

BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*.

Los datos expresan frecuencias (porcentajes).

En el seguimiento a 30 días y a largo plazo (media $4,9 \pm 3,2$ años, completado en 1.634 pacientes, el 82,5%) el sexo femenino se asoció a una tasa de mortalidad más alta (del 8,9 frente al 4,0%, $p < 0,001$ y del 23,8 frente al 18,4%, $p = 0,01$, respectivamente) y a una incidencia de hemorragias mayores a los 30 días también más alta (del 4,5 frente al 1,4%; $p = 0,002$),

Después del emparejamiento por puntuación de propensión, se seleccionaron 379 varones y 379 mujeres. Las características basales y perioperatorias de las parejas emparejadas por puntuación de propensión fueron idénticas (tabla 1, tabla 2, figura 1, figura 2 y tabla 1 del material adicional y tabla 2 del material adicional). En esta cohorte, el sexo femenino siguió asociándose a una menor eficiencia de la intervención (94,4 frente al 90,2%; $p = 0,039$) y a una incidencia más alta de hemorragias mayores y muerte a los 30 días (9,5 frente al 5,5%, $p = 0,039$ and 4,2 frente al 1,6%, $p = 0,007$). En cambio, en la cohorte emparejada, no hubo diferencias significativas en la tasa de mortalidad a largo plazo entre los supervivientes (25,6 frente al 21,4%, $p = 0,170$, tabla 3; y prueba de *log-rank* $p = 0,23$, figura 3). El análisis de regresión

múltiple de Cox reveló que la edad (*hazard ratio* [HR] = 1,09 (1,06 – 1,12); $p < 0,001$), el *shock* cardiogénico al ingreso (HR = 6,82 (3,84 – 12,12); $p < 0,001$), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35% (HR = 1,98 (1,11 – 3,54); $p = 0,022$) y la eficacia

Tabla 4. Análisis de regresión múltiple

| | HR (IC95%) | p |
|---|---------------------|---------|
| Sexo femenino | 0,68 (0,42 – 1,09) | 0,106 |
| Edad | 1,09 (1,06 – 1,12) | < 0,001 |
| <i>Shock</i> cardiogénico en la presentación | 6,82 (3,84 – 12,12) | < 0,001 |
| Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35% | 1,98 (1,11 – 3,54) | 0,022 |
| Eficacia de la intervención | 0,46 (0,23 – 0,89) | 0,022 |

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Modelo de riesgos proporcionales de Cox para la mortalidad global en el seguimiento a largo plazo.

Distribución de puntuaciones de propensión

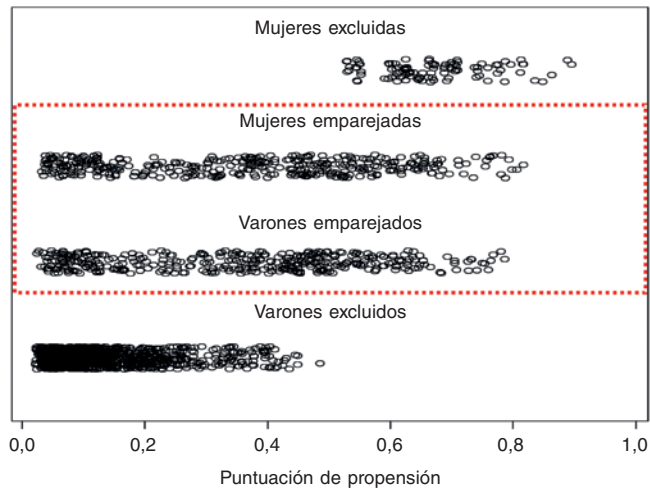


Figura 1. Distribución de las puntuaciones de propensión. La puntuación de propensión va de 0 a 1 e incluye diferentes variables durante su estimación. Sirve para medir similitudes entre pacientes. Así, pacientes femeninos y masculinos emparejados muestran distribuciones similares de puntuaciones de propensión y un amplio rango cubriendo todos los tipos de pacientes. Las unidades de puntuación de propensión no emparejadas se aplican sobre extremos opuestos, como cabe esperar.

de la intervención (HR = 0,46 (0,23 - 0,89); p = 0,022) resultaron predictores independientes, mientras que el sexo no lo fue. HR = 0,68 (0,42 - 1,09); p = 0,106) (tabla 4).

El análisis de los objetivos principales se realizó en 2 periodos (2006-2010 y 2011-2016). No se observó ninguna diferencia entre los grupos (tabla 2 del material adicional).

DISCUSIÓN

Nuestro registro de un único centro reveló que en centros con alto volumen de ICP, las mujeres ingresadas con IAMCEST tratadas con ICPp tienen una tasa de mortalidad a 30 días y a largo plazo más alta que los varones; diferencias a 30 días que se mantienen incluso después de ajustar la puntuación de propensión.

Aunque la enfermedad cardiovascular sigue siendo la causa principal de muerte entre mujeres en todo el mundo, durante las últimas décadas se viene observando un descenso de la mortalidad cardiovascular que sigue siendo más alta en mujeres que en varones⁵. Hasta la fecha, esta diferencia se ha explicado por la prevalencia más alta de los factores de riesgo tradicionales (edad media más alta, hipertensión, diabetes e insuficiencia renal) en la cohorte femenina⁶. Además, las mujeres que sufren un infarto de miocardio suelen tener síntomas atípicos de presentación tales como disnea, fatiga, náusea/vómitos y dolor torácico atípico que pueden llevar a un diagnóstico y tratamiento tardíos⁸.

Otros factores asociados a una tasa más alta de mortalidad a tener en cuenta son las hemorragias y las complicaciones mecánicas, más frecuentes en mujeres que en varones⁹⁻¹¹. Nuestro estudio confirmó todos estos datos: en nuestra población, las mujeres eran mucho más mayores, tenían más factores tradicionales de riesgo (salvo tabaquismo), tiempos isquémicos más largos y síntomas de presentación de mayor riesgo y, además, una incidencia más alta de hemorragias y complicaciones mecánicas.

Tras ajustar por puntuación de propensión, nuestro estudio confirmó que el sexo femenino se asoció independientemente a la mortalidad a 30 días pero no a largo plazo. Estos hallazgos son similares a los de un reciente y extenso metanálisis dirigido por Conrotto et al.² de 98.778 pacientes (73.559 varones y 25.219 mujeres). Estos hallazgos se explican, al menos en parte, por la distinta fisiopatología de la enfermedad coronaria en las mujeres: la rotura de la superficie de la placa, la primera causa de las

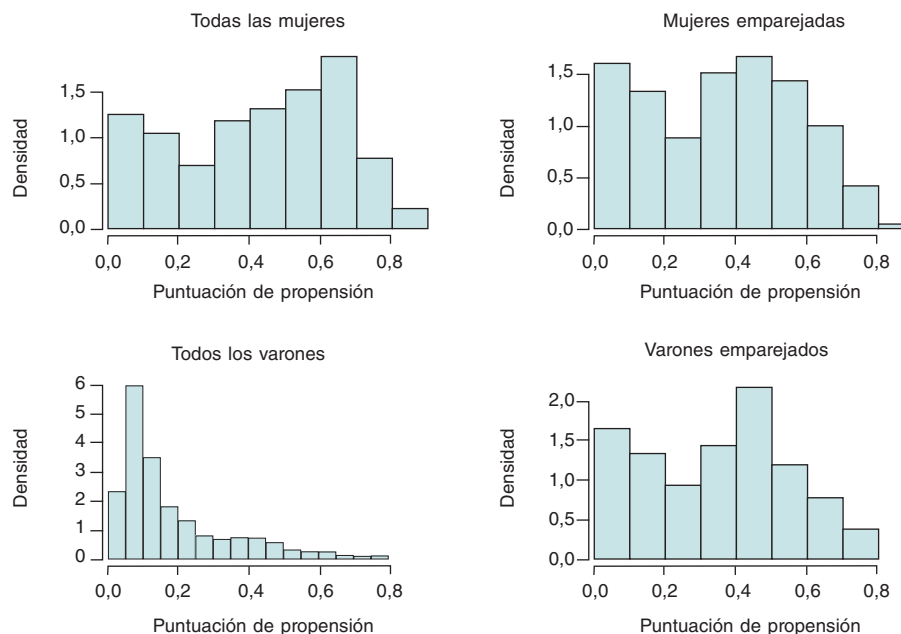


Figura 2. Distribución de las puntuaciones de propensión antes y después del emparejamiento.

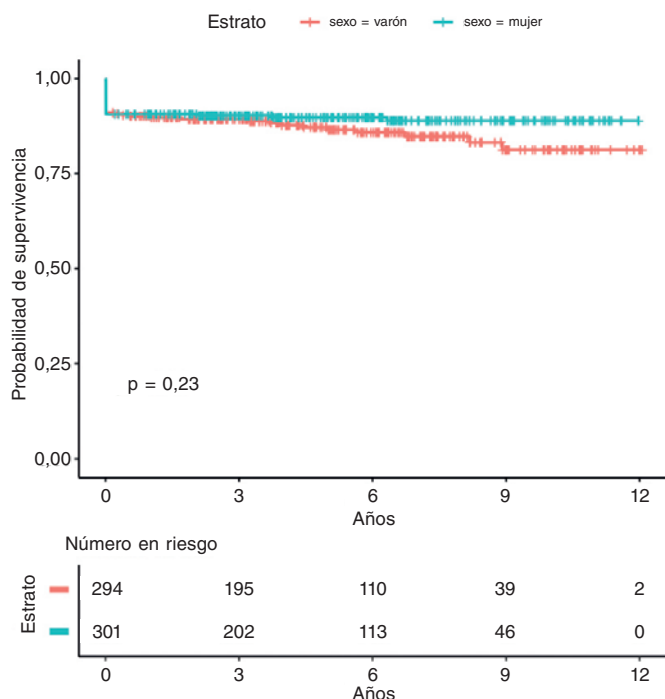


Figura 3. Curva Kaplan-Meier para la mortalidad a largo plazo basada en el sexo. No se observa diferencia en la mortalidad a largo plazo entre pacientes femeninos y masculinos en la población emparejada.

oclusiones coronarias en los varones sobreviene solo al 50% de las mujeres¹³. El porcentaje restante está representado por la erosión de la placa¹⁴, el espasmo coronario que provoca la formación de trombos¹⁵ y la disección espontánea de las coronarias¹⁶. En concreto la disección espontánea de las coronarias juega un papel importante en las mujeres más jóvenes (< 60 años) y se asocia a una incidencia alta de eventos cardiovasculares adversos mayores¹⁷. De ahí que estos hallazgos podrían explicar por qué, en nuestra población, las mujeres tenían un índice más bajo de tromboaspiración, uso de inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa e implante de *stents*. Sumado a las características clínicas todo esto explicaría el menor éxito de la intervención y resolución del segmento ST descritos en nuestro estudio. Estos factores, asociados a una incidencia más alta de hemorragias, complicaciones mecánicas y otros factores psicológicos como la depresión, más prevalente en mujeres que en varones en la población general^{18,19}, podrían ser los fenotipos de una mayor fragilidad de las mujeres y explicaría los peores resultados observados, al menos, a corto plazo. A largo plazo, otros factores como la menor incidencia de reestenosis del *stent* y la consiguiente menor necesidad de revascularización del vaso diana observados en las mujeres y descritos en algunos estudios²⁰⁻²³ explicarían los similares resultados observados en el análisis de emparejamiento por puntuación de propensión.

Limitaciones

Este estudio tiene importantes limitaciones; en primer lugar, aunque es un análisis retrospectivo, se alimenta de una base de datos prospectiva y dedicada con un análisis de emparejamiento por puntuación de propensión. En segundo lugar, los datos proceden de un único centro, lo cual limita su aplicabilidad. Por ejemplo, el uso de *stents* farmacoactivos fue menor de lo normal básicamente porque el marco temporal del estudio es amplio. En realidad, de 2006 a 2010 el porcentaje de *stents* farmacoactivos estuvo en torno al 15% mientras que, durante el segundo periodo

(2011-2016), hubo un 65% de casos con implante de *stent*. Por último, debido al marco temporal fijado para la recopilación de datos, la mayoría de las intervenciones se realizaron por abordaje femoral, pero creemos que el abordaje radial podría haber reducido la incidencia de complicaciones hemorrágicas en el sitio de acceso. No obstante, necesitamos nuevos estudios dirigidos a la población femenina antes de poder validar esta hipótesis. No obstante, esta muestra probablemente sea representativa de una población IAMCEST no seleccionada tratada con ICPp en el mundo real.

CONCLUSIONES

En conclusión, tras ajustar por la puntuación de propensión en nuestra cohorte de pacientes de un único centro, aunque las mujeres IAMCEST tratadas con ICPp tienen una tasa de mortalidad a los 30 días más alta, los resultados a largo plazo son parecidos a los de los varones después del alta hospitalaria. Aunque no se pueden descartar factores de confusión residuales, esta diferencia en los resultados vendría explicada, en parte, por las diferencias de género biológicas.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno de los autores ha declarado ningún conflicto de intereses relacionado con este artículo.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Las mujeres tienen una mortalidad asociada al SCA más alta pero no hay consenso sobre si el sexo femenino es un factor de riesgo que condiciona peores resultados. Esto se debe a que muchos autores explican esta diferencia de género por el inicio atípico de los síntomas en las mujeres y por la menor recurrencia de intervenciones y angioplastias en el laboratorio de cateterismo realizadas en mujeres. Sin embargo, solo un pequeño número de estudios han descrito resultados de mortalidad a medio y largo plazo y todavía menos estudios tienen criterios claros de inclusión (como por ejemplo todo el espectro del síndrome coronario agudo o solo el subgrupo IAMCEST) o han descrito las estrategias de tratamiento utilizadas.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Nuestro extenso registro de un único centro reveló que en un centro con alto volumen de ICP, las mujeres que ingresan con IAMCEST y son tratadas con ICPp tienen un índice más alto de mortalidad a los 30 días y a largo plazo que los varones. Diferencia que se mantuvo incluso después de ajustar la puntuación de propensión para la mortalidad a 30 días, lo cual se explicaría por la mayor fragilidad del sexo femenino y, a su vez, los peores resultados descritos, al menos, a corto plazo.

MATERIAL ADICIONAL



Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.24875/RECIC.M19000072>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1993;328:673-679.
2. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;343:385-391.
3. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials. *Lancet.* 2003;361:13-20.
4. Steg PG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569-2619.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:e29-e322.
6. Otten AM, Maas AH, Ottervanger JP, et al. Is the difference in outcome between men and women treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified on age. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2013;2:334-341.
7. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123:2736-2747.
8. Wenger NK. Angina in women. *Curr Cardiol Rep.* 2010;12:307-314.
9. Lansky AJ, Pietras C, Costa RA, et al. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and without abciximab for acute myocardial infarction: results of the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation.* 2005;111:1611-1618.
10. Yu J, Mehran R, Grinfeld L, et al. Sex-based differences in bleeding and long term adverse events after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: three year results from the HORIZONS-AMI trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85:359-368.
11. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2556-2566.
12. Conrotto F, D'Ascenzo F, Humphries KH, et al. A Meta-Analysis of Sex-Related Differences in Outcomes After Primary Percutaneous Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Intervent Cardiol.* 2015;28:132-140.
13. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013;34:719-728.
14. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation.* 1996;93:1354-1363.
15. Kawana A, Takahashi J, Takagi Y, et al. Japanese Coronary Spasm Association. Gender differences in the clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina: a report from the Japanese Coronary Spasm Association. *Circ J.* 2013;77:1267-1274.
16. Vrints CJ. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart.* 2010;96:801-808.
17. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation.* 2012;126:579-588.
18. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-952.
19. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: Mental Health Findings. 2012. Disponible en: <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/2011MHFDT/2k11MHFR/Web/NSDUHmhfr2011.htm>. Consultado 1 Jun 2019.
20. Alfonso F, Hernández R, Bañuelos C, et al. Initial results and long-term clinical and angiographic outcome of coronary stenting in women. *Am J Cardiol.* 2000;86:1380-1383.
21. Mehilli J, Kastrati A, Bollwein H, et al. Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J.* 2003;24:1523-1530.
22. Presbitero P, Belli G, Zavalloni, et al. "Gender paradox" in outcome after percutaneous coronary intervention with paclitaxel eluting stents. *Euro-Intervention.* 2008;4:345-350.
23. Regueiro A, Fernández-Rodríguez D, Brugaletta S, et al. Sex-related Impact on Clinical Outcome of Everolimus-eluting Versus Bare-metal Stents in ST-segment Myocardial Infarction. Insights From the EXAMINATION Trial. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:382-389.