

Mayor mortalidad en la angioplastia primaria en la mujer. ¿Sigue el enigma del sexo?

Jaume Figueras

Unidad Coronaria. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Es un hecho bien establecido que el infarto agudo de miocardio (IAM) es más prevalente entre la población masculina que en la femenina, con una proporción de 3 a 1. Este predominio es sobre todo aparente entre los pacientes < 60 años y se acompaña de diferencias en la incidencia de los factores de riesgo, con una mayor incidencia del tabaquismo entre los varones jóvenes, y de diabetes e hipertensión arterial entre las mujeres > 60 años. Esta relación es especialmente cierta para el infarto con elevación del segmento ST y algo menos para los síndromes coronarios sin elevación del segmento ST. En la mujer, la cardiopatía isquémica se manifiesta a partir de los 50-60 años, esto es, con un retraso de unos 10-20 años con respecto a la población masculina¹ y, contrariamente a lo que sucede en los varones, la presentación inicial es la angina y no el IAM². Esta observación traduce una mayor variedad de causas de angina en la mujer, especialmente de las relacionadas con alteraciones funcionales de los vasos coronarios.

Mortalidad y factores de riesgo

En estos últimos años asistimos a un creciente interés por el estudio de las diferencias en la prevalencia, la morbilidad y la mortalidad en los síndromes coronarios agudos relacionados con el sexo. Se ha demostrado de forma consistente que, entre los pacientes con IAM, las mujeres presentan una mayor mortalidad^{3,4} y que en gran parte parece atribuible a una mayor acumulación de factores de riesgo que en los varones: una edad más avanzada y una mayor incidencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus^{5,6}. En efecto, Vaccarino et al⁵, en una revisión de 27 estudios realizada desde 1966 hasta 1994, pudieron relacionar la mayor mortalidad con la mayor incidencia de diabetes, hipertensión, insuficiencia cardíaca y edad, tanto en la era prefibrinolítica como en la fibrinolítica⁵. Esta mayor carga de potencial

arterioesclerótico parece traducirse en una mayor extensión de la enfermedad coronaria que en varones de edad comparable. No obstante, otros investigadores sostienen que la mayor mortalidad entre las mujeres persistiría a pesar de corregir por la mayor edad y por la incidencia de diabetes e hipertensión⁷⁻¹⁰. En un análisis reciente, la mortalidad en las mujeres seguía siendo superior a la de los varones en 14 de 19 registros de IAM, después de corregir por la edad¹¹.

En el número actual de la Revista, Hurtado-Martínez et al¹² describen los resultados de un registro realizado en Murcia sobre las posibles diferencias de sexo en relación con el tratamiento con angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) primaria en 838 pacientes con IAM con elevación del segmento ST¹². El interés de este trabajo reside en investigar si la mayor mortalidad de las mujeres con IAM podría modificarse con el uso de la ACTP primaria. En este sentido, los estudios precedentes son escasos y poco concluyentes^{10,13,14}. En este artículo, las mujeres tratadas con ACTP primaria presentan, de nuevo, mayor mortalidad que los varones, pero en el análisis multivariable no aparecen los factores de riesgo como elementos determinantes, a excepción del factor «protector» del hábito tabáquico entre los varones. Este efecto «protector», sin embargo, no debe considerarse como tal, puesto que esta menor mortalidad se relaciona directamente con la menor edad de los pacientes fumadores y no con el tabaco, cuyos efectos protrombóticos y vasoconstrictores coronarios han sido elocuentemente objetivados. El trabajo también revela que las mujeres presentan mayor edad y mayor incidencia de hipertensión arterial y diabetes que los varones, así como una tendencia hacia un mayor número de vasos afectados. No obstante, cuando se corrigen por estas variables, la *odds ratio* sigue apuntando hacia una mayor mortalidad relacionada con el sexo femenino, aunque las causas no sean claramente aparentes. Sin embargo, la mayor edad de las mujeres explicaría en parte su mayor mortalidad y también condicionaría un menor éxito de la ACTP primaria, especialmente en las > 65 años. El hecho de que la hipertensión arterial y la diabetes no aparezcan en el análisis multivariable como elementos de mayor mortalidad podría relacionarse quizá con el número relativamente reducido de mujeres incluidas en el estudio. Lo mismo sucedería con la extensión de la enfer-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1113-22

Correspondencia: Dr. J. Figueras.
Unidad Coronaria. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: 5751jfb@comb.es

Full English text available from: www.revespcardiol.org

medad coronaria, que tiende a ser mayor en las mujeres pero cuya diferencia no alcanza significación estadística. De aquí que los autores indiquen la presencia de factores intrínsecamente relacionados con el sexo para explicar la mayor mortalidad entre las mujeres.

Retraso en la hospitalización y shock cardiogénico

La mortalidad de la ACTP primaria en el registro de Hurtado-Martínez et al es relativamente elevada para el conjunto de pacientes¹², a pesar de que el tiempo de su aplicación y la edad media de los pacientes fuesen comparables con los de estudios previos relevantes^{15,16}. En general, la mortalidad en la ACTP primaria suele ser del 6-7% y, si se excluye a los pacientes con shock, puede ser < 5%^{15,16}. En un registro multicéntrico de 2.291 casos, la mortalidad en pacientes ≥ 70 años era del 12%, y en mujeres era del 9%, frente al 4,4% de los varones¹⁵. Es probable, sin embargo, que la mayor proporción de pacientes con shock en el presente registro, especialmente entre las mujeres, justifique en parte cifras de mortalidad más elevadas. Otra posible explicación podría ser el menor diámetro de los vasos revascularizados en las mujeres.

Un aspecto también relevante en relación con la mayor mortalidad en las mujeres podría ser el mayor retraso que se produjo en el ingreso y la realización de la ACTP, una observación realizada ya en estudios precedentes^{5,8,10,13,14}. Es probable que dicho retraso tuviera como principal repercusión una menor eficacia de la reperfusión, lo que condicionaría un mayor tamaño de infarto y afección de la función sistólica¹⁷. Recientemente, De Luca et al¹⁸, en un análisis de 1.791 pacientes han puesto de manifiesto que por cada 30 min de retraso en la aplicación de la ACTP primaria, la mortalidad al año se incrementaba 1,08 veces¹⁸. Este mayor retraso se refleja parcialmente en la mayor incidencia de shock cardiogénico en las mujeres antes de la realización de la ACTP. La mayor mortalidad entre estos pacientes con shock es consistente con la hallada en estudios previos^{7-10,13} y se relaciona con el menor éxito de recanalización (flujo TIMI III) de la arteria causante, ya que ésta se consigue tan sólo en la mitad de los casos¹⁷.

Para comprender mejor las diferencias de mortalidad hubiera resultado de interés conocer la extensión del infarto y el estado de la función ventricular, así como el mecanismo de muerte hospitalaria, puesto que es posible que la incidencia de rotura septal y de pared libre fueran mayores entre las mujeres¹³, especialmente entre las que tuvieron un mayor retraso en el tratamiento recanalizador.

Elementos diferenciales adicionales

Se ha documentado que la menor incidencia de IAM en las mujeres podría relacionarse con una menor ten-

dencia a presentar trombosis arterial^{19,20}. De hecho, algunas peculiaridades anatómicas y fisiopatológicas podrían en parte explicar tales diferencias. Por ejemplo, entre los pacientes del registro CASS (Coronary Artery Surgery Survey) que recibieron tratamiento médico y que presentaban enfermedad coronaria de 1 o 2 vasos, la mortalidad a los 12 años fue menor en las mujeres, lo que fue atribuido a una menor progresión de la enfermedad coronaria²¹. En este sentido, las placas arterioescleróticas en la arteria carótida de mujeres²² –y también en las arterias coronarias²³– se describen como más «jóvenes» que en los varones y contienen una menor proporción de tejido fibroso, que es un componente de los estadios tardíos del desarrollo de la placa²³.

Además de estos factores «intravasculares», otros elementos que afectan a la pared vascular pueden contribuir a diferenciar las manifestaciones anginosas entre varones y mujeres. La menor incidencia de IAM en las mujeres se produce a pesar de una mayor incidencia de angina, lo cual se relaciona con una mayor prevalencia de lesiones coronarias no significativas o de ausencia de lesiones^{9,21,24}. Efectivamente, la incidencia de estenosis coronarias significativas es inferior en las mujeres, en los pacientes con angina inestable (el 31 frente al 14% en el GUSTO IIb)⁹ o con angina estable²⁴. En el estudio CASS, por ejemplo, la incidencia de lesiones coronarias no significativas en 23.467 pacientes con angina o infarto previo fue del 29%²⁴. Sin embargo, en el subgrupo con angina estable se apreció que el 73% de las 2.810 mujeres no presentaba estenosis significativas, y el 55% presentaba estenosis inferiores al 30%, mientras que ello tan sólo sucedía en el 38 y el 23% de los varones, respectivamente²⁴. No obstante, la incidencia de factores de riesgo en estas distintas presentaciones de angina no es muy distinta. Así, en una reciente serie de 176 pacientes con síndrome X, únicamente el 19% no tenía ningún factor de riesgo, y el 40% tenía dos o más²⁵.

Asimismo, las mujeres también presentan una menor incidencia de angina variante –en parte por la menor incidencia de tabaquismo– y su evolución se acompaña de una menor incidencia de IAM que en los varones²⁶. Por el contrario, el fenómeno de discinesia apical transitoria (síndrome de tako-tsubo) que también parece atribuible a vasoconstricción coronaria aunque en este caso más relacionable con el estrés emocional, se presenta con mayor frecuencia en las mujeres²⁷.

Estas particularidades ciertamente apuntan a que la enfermedad coronaria adopta presentaciones comunes pero también distintas en las mujeres y los varones. Sin embargo, se desconocen en gran medida las causas y los mecanismos que explican tales diferencias. El estudio de Hurtado-Martínez et al¹² abundaría en la línea de estas diferencias, aunque la falta de información so-

bre la extensión del infarto, el estado de la función ventricular y las causas de muerte constituyen limitaciones metodológicas en la interpretación de sus resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Wilson PWF. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med.* 1995;155:57-61.
2. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J.* 1986;111:383-90.
3. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Willich SN, Davis VG, Poole WK, et al. Effect of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9:473-82.
4. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, Franzosi MG, Mauri F, Santoro E, et al. Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarction treated with thrombolysis. *N Engl J Med.* 1993;329:1442-8.
5. Vaccarino V, Kumbholz HM, Berjman LF, Horwitz RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women. *Circulation.* 1995;91:1861-71.
6. Heer T, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M, et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *Am J Cardiol.* 2002;89:511-7.
7. Becker MC, Terrin M, Ross R, Knatterud GL, Desvigne-Nickens P, Gore GM. Gender-related difference in clinical outcome following acute myocardial infarction: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI II-phase experience). *Ann Intern Med.* 1994;120:638-45.
8. Kober L, Toep-Pedersen C, Ottesen M, Rasmussen S, Lessing M, Skagen K. Influence of gender on short-and long-term mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996;77:1052-6.
9. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1999;341:226-32.
10. Vakili B, Kaplan R, Brown D. Sex based differences in early mortality of patients undergoing primary angioplasty for first acute myocardial infarction. *Circulation.* 2001;104:3034-8.
11. Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la mujer. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:264-74.
12. Hurtado-Martínez J, Pinar-Bermúdez E, Teruel-Carrillo F, Gimeno-Blanes JR, Lacunza-Ruiz J, Valdesuso R, et al. Mortalidad a corto y largo plazo en mujeres con infarto de miocardio tratado con angioplastia primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1113-22.
13. Cheng CI, Yeh KH, Chang HW, Yu TH, Chen YH, Chai HT, et al. Comparison of baseline characteristics, clinical features, angiographic results, and early outcomes in men vs women with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Chest.* 2004;126:47-53.
14. Lansky A, Pietras C, Costa R, Tsuchiya Y, Brodie B, Cox D. Gender difference in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and without abciximab for acute myocardial infarction. *Circulation.* 2005;111:1611-8.
15. Hannan EL, Racz MJ, Arani DT, Ryan TJ, Walford G, McCallister BD. Short- and long-term mortality for patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1194-201.
16. 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.
17. De Luca G, Van't Hof AWJ, De Boer MJ, Hoorntje JCA, Gosselink M, Dambrink JHE, et al. Impaired myocardial perfusion is a major explanation of the poor outcome observed in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment-elevation myocardial infarction and signs of heart failure. *Circulation.* 2004;109:958-61.
18. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction. Every minute of delay counts. *Circulation.* 2004;109:1223-5.
19. Robinson K, Conroy RM, Mulcahy R, Hickey N. The 15-year prognosis of a first acute coronary episode in women. *Eur Heart J.* 1992;13:67-9.
20. Ridker PM, Cook NR, Lee I, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1293-304.
21. Edmond M, Mock MB, Davis KB, Fisher KKD, Holmes DR, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation.* 1994;90:2645-57.
22. Schulz UGR, Rothwell PM. Sex differences in carotid bifurcation anatomy and the distribution of atherosclerotic plaque. *Stroke.* 2001;32:1521-31.
23. Mautner SL, Lin F, Mautner GC, Roberts WC. Comparison in women versus men of composition of atherosclerotic plaques in native coronary arteries and in saphenous veins used as aortocoronary conduits. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1312-8.
24. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation.* 1981;64:360-7.
25. Lichtlen PR, Bargheer K, Wenzlaff P. Long-term prognosis of patients with anginalike chest pain and normal coronary angiographic findings. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1013-8.
26. Figueras J, Cortadellas J, Barrabés J, Domingo E, Hermosilla E. Long-term cardiac events in men and women with angina at rest and transient ST segment elevation. *Heart.* En prensa. 2006.
27. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352:539-48.