**DISPARIDADES POR GÉNERO EN EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.**

DIRECTOR DE TESIS

DR. JAIME LATOUR PÉREZ

DOCTORANDO:

EVA DE MIGUEL Balsa

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD.

UNIVERSIDAD JAUME I DE CASTELLÓN

Agradecimientos

A Jaime, por su colaboración y apoyo, y sobre todo, por su paciencia.

A Anna, por compartir las dudas y los obstáculos, así resultaron más fáciles.

A los investigadores del grupo ARIAM SEMICYUC, por su trabajo desinteresado.

Todo esto ha sido posible gracias a ellos.

Índice

1. Responsables del proyecto.
2. Principales abreviaturas utilizadas en el texto.
3. Introducción general.
4. Hipótesis y objetivos.
5. Resumen global de los resultados
6. Discusión de los principales resultados obtenidos
7. Conclusiones finales
8. Bibliografía.
9. Factor de impacto y área temática de las revistas
10. Copia de los trabajos publicados.

1.- RESPONSABLES DEL PROYECTO:

Admisión al periodo investigador: octubre de 2011.

DOCTORANDO:

Eva de Miguel Balsa.

Licenciada en Medicina y Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid

Especialista en Medicina Intensiva.

Facultativo Especialista S^º Medicina Intensiva. Hospital General Universitario de Elche.

DIRECTOR Y ASESOR DE METODOLOGÍA:

Dr. Jaime Latour Pérez

Doctor en Medicina por la Universidad de Alicante

Especialista en Medicina Intensiva

Jefe de Servicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario de Elche

Profesor Asociado (acreditado para titular por ANECA) Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. Elche

2.- PRINCIPALES ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

ABC	Área bajo la curva
ARIAM	Análisis del Retraso en el infarto Agudo de Miocardio
CI	Cardiopatía Isquémica
EIP	Estrategia invasiva precoz
DM	Diabetes mellitus
GRACE	The Global Registry of Acute Coronary Events
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
ICC	Insuficiencia cardiaca congestiva
ICP	Intervención coronaria percutánea.
PCM	Primer contacto médico
ROC (curva)	Receiver Operating Characteristic
SCA	Síndrome coronario agudo
SCACEST	Síndrome coronario agudo con elevación de ST
SCASEST	Síndrome coronario agudo sin elevación de ST
SEMICYUC	Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias

3.- INTRODUCCIÓN GENERAL

La cardiopatía isquémica (CI) es una enfermedad de alta prevalencia en la mujer en nuestro ámbito ^[1]. En las mujeres suponen la primera causa de muerte con el 34% de las defunciones, en los hombres suponen la segunda causa de muerte, después del cáncer, con el 27% de las defunciones. Sin embargo, el descenso de mortalidad entre 1991 y 2011, evaluado a través de la tasa de mortalidad ajustada por edad, fue del 51% en hombres y del 55% en mujeres. Algo más de la mitad de ese descenso se ha producido en los años transcurridos en la presente década.^[2]

Las mujeres presentan características diferenciadas de los varones respecto al síndrome coronario agudo (SCA), sobre aspectos como la expresividad, rendimiento de las pruebas diagnósticas y resultados clínicos^[3], cuyo impacto se conoce desde hace varias décadas ^[4-6]. Las mujeres con CI son, en promedio, mayores que los hombres, debido al efecto protector de los estrógenos que retrasa la aparición de la enfermedad coronaria, con mayor comorbilidad (hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM)) y una menor prevalencia de enfermedad coronaria obstructiva^[7]. Entre los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva, las mujeres tienen más síntomas atípicos y / o resultados compatibles con isquemia silente en las pruebas no invasivas y por último, una vez que las mujeres presentan enfermedad obstructiva coronaria, tienen mayor mortalidad ^[3, 5]-. Pese a estas diferencias, las guías clínicas sobre intervencionismo coronario, y tratamiento de SCASEST^[8-10] y SCACEST^[11-13] recomiendan tratar de igual manera a hombres y mujeres, tanto respecto al

tratamiento farmacológico como al tratamiento invasivo percutáneo. El tratamiento óptimo de los SCA en las mujeres no debería ser, pues, es diferente al de los varones.

Respecto a los síndromes coronarios agudos sin elevación de ST (SCASEST), las mujeres tienen mayor probabilidad de ser tratadas de forma conservadora y presentan mayor mortalidad intrahospitalaria^[4, 14]. Esta mayor propensión al tratamiento conservador puede deberse a la diferente valoración de la relación riesgo-beneficio de la estrategia invasiva precoz (EIP)^[4]. En las mujeres de bajo riesgo, sin elevación de biomarcadores esta estrategia no reduce la tasa de mortalidad o el infarto de miocardio en comparación con una estrategia invasiva selectiva, a diferencia de lo que ocurre en los varones^[15]. Esta recomendación, no obstante, se basa en el análisis de subgrupos de ensayos realizados hace una década^[16, 17] donde el exceso de riesgo se concentraba sobre todo en la necesidad de revascularización quirúrgica tras el diagnóstico y no en la estrategia de revascularización percutánea precoz^[16]. Las guías de práctica clínica actualmente vigentes^[10] recomiendan seguir el mismo tratamiento para hombres y mujeres pero mantienen la recomendación en contra de la estrategia invasiva rutinaria en mujeres de bajo riesgo (con troponinas negativas), por relación riesgo/beneficio desfavorable^[15, 18, 19].

En el síndrome coronario agudo con elevación de ST (SCACEST) también las mujeres presentan mayor mortalidad^[20, 21]. Al igual que ocurre en el SCASEST, el evento se presenta a una edad mayor,^[22, 23] y presentan de forma consistente un mayor retraso antes de la terapia de reperfusión^[24]. Persiste también un patrón de peores resultados clínicos en las mujeres con lesiones coronarias obstructivas cuando se compara con los hombres^[25, 26], sobre todo en mujeres más jóvenes^[23] atribuible a

tratamiento subóptimo, con una tendencia a menor intervencionismo y a la reperfusión^[27]. Pero cuando reciben el mismo tratamiento, presentan la misma mortalidad que los varones^[20]. Tal y como ocurre en el SCASEST, las guías de práctica clínica actualmente vigentes recomiendan que los pacientes de ambos géneros sean tratados de forma similar^[11].

En las diferencias observadas en ambos tipos de síndrome coronario agudo coexisten dos aspectos: en primer lugar el efecto de las diferencias biológicas^[5] (el termino sexo se refiere a las características biológicamente determinadas por el genotipo), en segundo lugar una red compleja de actitudes, valores y conductas sociales que diferencia a los hombres de las mujeres (género). También influye la infrautilización en este grupo de pacientes de las directrices de tratamiento recomendadas^[28], pese al reconocimiento de que la aplicación de estas recomendaciones podría reducir las diferencias de mortalidad^[29]. Por último, las propias recomendaciones que contienen estas guías de práctica clínica pueden no reflejar adecuadamente las diferencias subyacentes debido a la escasa representación de las mujeres en los ensayos clínicos^[30].

4.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En lo expuesto anteriormente, el marco conceptual de este trabajo se centró en el análisis de posibles desigualdades sanitarias^[31] en función del género/sexo en el tratamiento hospitalario del SCA (fundamentalmente se analizó su vertiente intervencionista) y su efecto en los resultados (mortalidad hospitalaria). Con este objetivo general se plantearon las siguientes hipótesis:

- La mortalidad hospitalaria de las mujeres con SCACEST es mayor que la de los varones de igual edad, comorbilidad y gravedad inicial.
- Existen diferencias significativas en el tratamiento de reperusión de los pacientes con SCACEST en función del sexo.
- En SCASEST, las diferencias de esfuerzo terapéutico (EIP) se concentran en determinados subgrupos de mujeres.
- La accesibilidad de las mujeres con SCACEST al sistema sanitario es menor que la de los varones, y esa menor accesibilidad influye en los peores resultados (mayor mortalidad hospitalaria).
- La herramienta pronóstica más utilizada en la estimación del riesgo en la cardiopatía isquémica aguda (GRACE) no considera el efecto del sexo de los pacientes. Respecto a la estimación de mortalidad hospitalaria, añadir el sexo como variable a la puntuación de riesgo GRACE puede mejorar la capacidad discriminativa de esta puntuación de riesgo.

5.- RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Los datos analizados fueron obtenidos del registro ARIAM-SEMICYUC. Es un registro voluntario, de base hospitalaria, que incluye pacientes consecutivos con sospecha de SCA ingresados en Unidades Coronarias o de Cuidados intensivos en el que participaron en 2012 hasta 57 hospitales públicos y privados españoles. Se recogen anualmente datos anonimizados de los pacientes en cortes trimestrales. También se dispone de datos de centros que mantienen el registro activo todo el año. En los tres artículos que se aportan se incluyeron pacientes desde 2010 a 2015.

El registro ARIAM cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del centro coordinador (Hospital Severo Ochoa, Leganés (Madrid), ha sido autorizado localmente por cada uno de los Directores de los Centros participantes, y cumple con la legislación española sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano (Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre). Al ser un registro anonimizado, no requiere la obtención de consentimiento informado y queda excluido del ámbito de aplicación de la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos y las medidas de seguridad previstas en el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre. En mayo de 2012 obtuvo el reconocimiento como Registro de Interés para el Sistema Nacional de Salud[32].

Las mujeres representaron aproximadamente la cuarta parte de los pacientes del registro en los sucesivos cortes, con una mayor prevalencia en el grupo de pacientes con SCASEST (tablas 1 y 2)

Tabla 1.- SCACEST. Reclutamiento de pacientes de sexo femenino

SCACEST						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Edad (años)	64	63	63	64	64	63
	(54-75)	(52-75)	(53-75)	(54-75)	(54-75)	(53-75)
Mujeres	143/734	201/921	207/988	300/1.218	301/1.315	324/1.385
	(19,5%)	(21,8%)	(21,0%)	(24,6%)	(22,9%)	(23,4%)

La edad se expresa como mediana y recorrido intercuartílico

Tabla 2.- SCASEST.- Reclutamiento de paciente de sexo femenino.

SCASEST						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Edad(años)	68	69	69	69	68	67
	(58-77)	(57-78)	(58-78)	(59-78)	(57-77)	(57-77)
Mujeres	187/675	253/928	275/1.033	335/1.186	296/1.057	317/1.130
	(27,7%)	(27,3%)	(26,6%)	(28,2%)	(28,0%)	(28,1%)

La edad se expresa como mediana y recorrido intercuartílico

RESULTADOS EN PACIENTES CON SCACEST

De manera similar a otros estudios y comparadas con los varones, las mujeres con SCACEST presentaron mayor edad (74 vs 62 años, $p < 0,0001$), y comorbilidad: hipertensión (67,2% vs 50,2%, $p < 0,0001$) diabetes (25,6% vs 20,8%, $p 0,0033$) y obesidad (25,2% vs 21,4%, $p 0,0124$)[22, 23]. Presentaron también más antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) (3,2% vs 1,5%, $p 0,0003$) y mayor gravedad inicial (medido por la puntuación GRACE).

El porcentaje global de pacientes reperfundidos fue significativamente menor en las mujeres (68,8% vs 74,7%, $p < 0,0001$). Presentaron más episodios indoloros o con síntomas atípicos (14,2% vs 11,8%, $p 0,035$), y cambios electrocardiográficamente menos evidentes (23,3% vs 19,7%, $p 0,036$).

El tiempo total de reperfusión, considerado desde el inicio de los síntomas, fue mayor en las mujeres (347 vs 255 min, $p < 0,0001$; Hazard Ratio (HR) 0,79 (IC 95% 0,73-0,87, $p < 0,0001$). Si desglosamos este periodo en sus diferentes tramos, destacan los siguientes hallazgos:

- Retraso dependiente del paciente: Pese a la mayor gravedad del episodio, las mujeres tardaron más en solicitar ayuda (90 min vs 75 min, $p = 0,0066$), sobre todo aquellas pacientes que accedieron al sistema sanitario a través de Urgencias, tanto hospitalarias (120 vs 107 min, $p 0,0371$) o de atención primaria (104 min vs 77 min, $p 0,0028$).
- Retraso dependiente del sistema sanitario: considerado desde el primer contacto médico (PMC) (o “Puerta”) hasta el momento de la reperfusión

coronaria. No se encontraron diferencias en el modo de acceso al sistema sanitario, salvo en la movilización de recursos tras el primero contacto: para las mujeres se movilizaron sobre todo unidades no medicalizadas (34,7% vs 38,4%, $p < 0,0001$).

Respecto al comportamiento del sistema sanitario, considerando ambos métodos de reperfusión por separado, no se apreciaron diferencias respecto a la reperfusión mediante ICP primaria, ni en su administración ni en la demora en su realización. Sin embargo, las mujeres recibieron menos trombolisis que los varones (24,5% vs 29,9%, $p < 0,0001$) y con mayor retraso:

- Retraso PCM- balón en pacientes reperfundidos mediante ICP primaria: 135 min en las mujeres vs 125 min en los varones, $p = 0.134$. No se encontraron diferencias en el tiempo desde el inicio de los síntomas al paso de la guía (HR 0,94 IC95% 0,84-1,06, $p = 0,3455$) en los pacientes reperfundidos mediante ICP.

Figura 1: Retraso puerta-balón, en minutos (mediana)

- Retraso PCM- aguja en pacientes reperfundidos mediante trombolisis: La probabilidad de que una mujer se trate mediante trombolisis es un 30% menor

que la de un hombre (HR 0,70, IC 95% 0,61- 0,80, $p < 0,0001$) y se produce más tarde: 85 min en las mujeres vs 70 min en los varones, $p = 0.0023$.

Figura 2.- Retraso puerta-aguja en minutos (mediana)

En el análisis univariante las mujeres presentaron mayor mortalidad al alta hospitalaria (13,8% vs 5,9%, $p < 0,0001$; OR cruda: 1,33 IC 95% 1,01 - 1,75, $p 0,0365$). Este exceso de mortalidad hospitalaria se ajustó controlando el efecto de la edad, la gravedad, el retraso dependiente del paciente y la reperusión, considerando el efecto de la trombolisis e ICP de manera independiente. Al controlar el efecto del retraso dependiente del paciente, la edad, los diferentes métodos de reperusión y la gravedad (estimada con la puntuación GRACE), persistió la asociación entre la mortalidad hospitalaria y el sexo (OR ajustada: 1,43; IC 95% (1,00- 2,06, $p 0,049$). Estas diferencias no se observaron al ajustar por TIMI (OR ajustada 1.09, 95% CI 0.77 -1.54, $p = 0.626$) o por la clasificación de Killip/Kimball (OR ajustada 1.37; 95% CI 0.89–2.10).

Estos resultados motivaron un análisis más detallado del papel del sexo en la puntuación de riesgo isquémico GRACE. Las principales guías de práctica clínica^[9, 10, 12] sobre diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo recomiendan el uso de

esta herramienta en la estratificación precoz del riesgo isquémico. La puntuación GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) se deriva de un registro multinacional y fue desarrollada en una población heterogénea y no sesgado por criterios de inclusión ^[33]. Otras puntuaciones de riesgo, como TIMI (Trombolisis In Myocardial Infarction) derivan de cohortes de ensayos clínicos en la era trombolítica ^[34]. En el desarrollo del score GRACE, que puede aplicarse tanto a pacientes con SCASEST y SCACEST, la variable sexo no fue un predictor estadísticamente significativo asociado con la mortalidad hospitalaria ^[33], pese a las características diferenciales de la cardiopatía isquémica en mujeres respecto al diagnóstico, al tratamiento y a los resultados clínicos que se han comentado con anterioridad.

También se tuvo en cuenta que, desde 2003 en que se describe esta herramienta, el tratamiento del SCA ha experimentado cambios importantes entre los que destaca la generalización de la revascularización percutánea ^[35, 36] y también en cuanto a sus resultados ^[2].

Por ello se analizaron las diferencias en la exactitud pronóstica de la puntuación GRACE en las mujeres con respecto a los varones, para determinar si la inclusión del variable sexo como predictora mejoraba la discriminación de la puntuación GRACE, en la situación actual donde el intervencionismo coronario percutáneo se ha generalizado como tratamiento de la enfermedad coronaria.

Se realizó una validación externa del score en 9781 pacientes entre 2012 y 2015, de los que se disponía de datos de mortalidad al alta hospitalaria: 4598

pacientes con SCASEST (27,66% mujeres) y 5183 pacientes con SCACEST (23,27% mujeres).

La población analizada difería con respecto a la población original sobre todo en su mayor porcentaje de SCACEST (52,99% frente a 35,3%), mayor porcentaje de reperfusión percutánea (> 65% en nuestra población, frente a 15,2%) y mayor gravedad (casi el 10% de los pacientes de esta serie presentaban $KK > 2$, frente al 4% de la población original). Pese a estas diferencias, tanto la discriminación como la calibración del score GRACE en la población de validación fueron adecuadas: área bajo la curva (ABC) ROC 0,87 (95% IC 0,85-0,88), coeficiente de correlación (r) = 0,99 (95% IC 0,98-0,99) entre la mortalidad observada y la predicha por GRACE. El score de Brier (diferencias medias entre valores predichos y observados) fue de 0,0449 con un R^2 de Nagelkerke (proporción de la variación de la mortalidad que es explicada por el GRACE) fue de 0.34, indicando un ajuste moderado. Sin embargo, como era previsible, el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow encontró diferencias significativas ($p = 0.0218$) entre los resultados observados y predichos.

En el análisis multivariante, el sexo fue factor predictor de mortalidad independiente de GRACE en pacientes con SCACEST ($p = 0,0197$) pero no con SCASEST ($p = 0,3563$) (p de interacción 0,0308). En SCACEST la capacidad discriminativa de la puntuación GRACE fue significativamente inferior en las mujeres con respecto a los varones (ABC 0,821, IC 95% 0,781-0,861 vs ABC 0,899, IC 95% 0,879-0,919, $p = 0,0006$).

Sin embargo, el poder discriminativo de GRACE no mejoró sustancialmente al añadir la variable sexo, siendo las curvas ROC superponibles en este subgrupo. Al

analizar el impacto de la adición de la variable sexo sobre la reclasificación en los pacientes con SCACEST, el índice de mejoría neta de reclasificación no se aprecian diferencias (NRI 0.0011, IC 95% [-0.0236 - 0.0258]; $p=0.92869$).

RESULTADOS EN PACIENTES CON SCACEST

Respecto a la hipótesis de la identificación de subgrupos de mujeres en los que se concentra el menor esfuerzo terapéutico (referido al intervencionismo coronario) nuestro trabajo se centró en el intervencionismo coronario precoz en mujeres con SCACEST de riesgo alto.

En nuestro estudio, los factores que se asociaron en el análisis univariante a la estrategia invasiva precoz en las mujeres fueron el tabaquismo (12,5% de pacientes fumadoras, de las cuales el 60,4% eran fumadoras activas), la disponibilidad de Unidad de Hemodinámica en el centro donde se atiende el caso y los registros electrocardiográficos de alto riesgo. La edad (sobre todo a partir de los 80 años), la DM, la insuficiencia cardíaca y el alto riesgo isquémico basal (según el sistema de puntuación GRACE) se asociaron paradójicamente con la estrategia conservadora. La presencia de lesiones coronarias conocidas, la fibrilación auricular, el tratamiento previo con acenocumarol y el riesgo hemorrágico elevado también se asociaron significativamente con la estrategia conservadora.

El análisis multivariante identificó como variables predictoras independientes asociadas al uso de una estrategia invasiva el electrocardiograma de alto riesgo (OR ajustada 2,96; IC95% 1,72-4,97; $p<0,001$) y el tabaquismo (OR ajustada 2,50; IC95% 1,20-5,19; $p=0,013$). La disponibilidad de Hemodinámica no se asoció de forma independiente a la estrategia invasiva precoz. Respecto a la estrategia conservadora,

la edad avanzada (OR ajustada 0,48; IC95% 0,27-0,82; $p=0,009$), la existencia de lesiones coronarias conocidas (OR ajustada 0,47; IC95% 0,26-0,84, $p=0,011$) y la frecuencia cardiaca (OR ajustada 0,98; IC 95% 0,97-0,99, $p=0,003$) se confirmaron como variables predictoras independiente asociadas a estrategia conservadora.

Un aspecto considerado en el análisis fue la posibilidad de que los pacientes más graves, que fallecen pocas horas tras el ingreso sin tiempo a realizar la coronariografía, estuvieran influyendo en el resultado al ser analizados en el mismo grupo que las pacientes tratadas de forma conservadora. Sin embargo, tras excluir las muertes precoces (pacientes que fallecen en las primeras 24 h (10 pacientes, 2,5%) el análisis multivariante tuvo resultados similares.

Respecto al análisis de la capacidad discriminativa del score GRACE en pacientes con SCASEST, en el análisis multivariante, el sexo no fue factor predictor de mortalidad independiente de GRACE ($p=0,3563$) (p de interacción 0,0308). No se apreciaron diferencias significativas (ABC en mujeres 0.827, IC 95% 0.780-0.875 vs ABC 0.873, IC 95% 0.847- 0.900, $p=0,096$) en la capacidad discriminativa del score en este tipo de pacientes, que tampoco presentó cambios al añadir la variable sexo.

6. DISCUSIÓN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS OBTENIDOS

SCACEST

En los pacientes con SCACEST, los resultados con respecto a la accesibilidad muestran que las mujeres con SCACEST se reperfundan menos, y más tarde, y presentan una mayor mortalidad hospitalaria (OR cruda: 1,33 IC 95% 1,01 - 1,75, p 0,0365). Este peor acceso a la reperusión coronaria se debe sobre todo al retraso que depende de las propias pacientes, y puede interpretarse más como un problema de disparidad asociada al género que a un problema de inequidad en el uso de recursos en el ámbito del sistema sanitario.

No se aprecia un mayor retraso atribuible al sistema, salvo entre las pacientes que se reperfundieron mediante trombolisis-. No sólo la probabilidad de que una mujer se reperfunda mediante trombolisis es un 30% menor que la de un hombre (HR 0.70, 95% CI 0.61–0.80, $p < 0.0001$), sino que, en aquellas que lo hacen, el tratamiento se lleva a cabo más tarde (180min vs 160min, $p = 0.0213$). Estas diferencias no se aprecian en las pacientes reperfundidas mediante ICP comparadas con los varones reperfundidos por el mismo método (44% de los pacientes en ambos sexos). Esto puede deberse a que las manifestaciones, tanto clínicas como electrocardiográficas, del infarto en las mujeres son menos evidentes, y también al mayor riesgo hemorrágico basal que presentan (puntuación CRUSADE en mujeres 51 vs 34 en varones, $p < 0.0001$).

Al ajustar el exceso de mortalidad de las mujeres con SCACEST al riesgo basal medido con la puntuación de riesgo GRACE, persiste un exceso de mortalidad no explicado por su mayor edad, retraso y por la menor tasa de reperusión. Sin embargo, al ajustar el riesgo mediante las puntuaciones de riesgo TIMI y KILLIP, este

componente de riesgo adicional desaparece. Por tanto, estos resultados sugieren que la puntuación de riesgo GRACE es capaz de capturar diferencias asociadas al sexo/género, que TIMI no detecta. probablemente porque la puntuación de riesgo TIMI está desarrollada en poblaciones tratadas con trombolisis (por tanto no representativa del espectro clínico de los pacientes analizados, sobre todo reperfundidos mediante ICP)^[37] además del hecho que una puntuación de riesgo basada en ensayos clínicos presenta el inconveniente de la infrarrepresentación de las mujeres en dichos ensayos^[30].

Por ello, con estos datos se amplió el análisis explorando las capacidades de GRACE en función del sexo como herramienta de discriminación de riesgo isquémico en la época actual, validando primero el score en una población contemporánea (derivada del registro hospitalario ARIAM-SEMICYUC entre los años 2012 y 2015).

La primera conclusión de la validación externa es un aceptable ajuste en nuestra población (Score de Brier = 0,049 y R2 de Nagelkerke= 0,34, área bajo la curva (ABC) ROC 0,87 (95% IC 0,85-0,88) y coeficiente de correlación (r) = 0,99 (95% IC 0,98-0,99) pese a más de una década de diferencia y tras la generalización de la reperfusión percutánea en el SCA, además de un mayor porcentaje de pacientes con SCACEST. La falta de ajuste medida por el test de Hosmer-Lemeshow era esperable dado el tamaño muestral, y no puede considerarse como prueba de mala calibración^[38]. Por tanto, esta validación de la puntuación de riesgo GRACE nos permite el análisis de la uniformidad de ajuste en función del tipo de SCA. Los resultados sugieren que GRACE presenta una diferente exactitud pronóstica en el subgrupo de SCACEST entre hombres y mujeres. Este hecho, sin embargo, tiene escasa relevancia clínica, ya que en estos pacientes la toma de decisiones no depende del valor del score, sino del

tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y de las características electrocardiográficas^[12]. Sin embargo, y a pesar de que el sexo es un predictor de mortalidad hospitalaria independiente de GRACE en pacientes con SCACEST (con cierta evidencia de efecto de subgrupo), la capacidad discriminativa de la puntuación no mejora sustancialmente al añadir la variable sexo y la mejoría neta en la reclasificación es irrelevante (del 1%).

SCACEST:

Las mujeres tratadas con estrategia invasiva precoz fueron significativamente más jóvenes, con menor riesgo isquémico y hemorrágico, más fumadoras, con cambios electrocardiográficos de alto riesgo y atendidas en centros con disponibilidad de realizar estudios hemodinámicos.

Por el contrario, las pacientes tratadas de forma conservadora presentaron mayor edad, mayor porcentaje de pacientes diabéticas, tratadas crónicamente con dicumarínicos, y mayor gravedad al ingreso (mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca, mayor riesgo isquémico y hemorrágico basal), confirmando la relación inversa entre el riesgo isquémico y la realización de estrategia invasiva, ya descrita en la población general^[39], y sugiere que la menor utilización de EIP en los pacientes de alto riesgo puede deberse, entre otros factores, al mayor riesgo hemorrágico de estos pacientes.

El análisis multivariante muestra que la probabilidad de recibir estrategia invasiva precoz aumenta en el subgrupo de pacientes fumadoras y en aquellas que presentan cambios electrocardiográficos indicadores de lesiones graves al ingreso. De estos dos factores, la relación de los cambios electrocardiográficos de riesgo y la

actitud intervencionista corresponde a la aplicación de las guías actuales de práctica clínica^[9, 10]. El efecto observado del tabaquismo sobre el tipo de estrategia adoptada reproduce los resultados de otros análisis^[40, 41] y sugiere que un mayor intervencionismo por sobreestimación del riesgo pueda influir en los mejores resultados que se observan en este grupo de pacientes, que objetivamente presentan menor riesgo isquémico. En el análisis desagregado de los determinantes del score GRACE las pacientes fumadoras se caracterizaron por ser significativamente más jóvenes y presentar menos insuficiencia cardiaca al ingreso. Sin embargo, el efecto del tabaquismo resultó independiente de la edad en el análisis de regresión, lo que sugiere un efecto específico de este factor de riesgo sobre el tratamiento y la evolución de los síndromes coronarios agudos

Respecto a los factores asociados de modo independiente a la estrategia conservadora, destaca la existencia de lesiones coronarias conocidas antes del episodio. El 87% de las pacientes con lesiones coronarias ya conocidas habían sido sometidas a cateterismo con anterioridad, de las cuales el 52% (12/23) tenían antecedentes de intervencionismo coronario y 12% (3/23) de revascularización quirúrgica. Una limitación de este estudio es la ausencia de datos en el registro para explorar las características de estas lesiones, ya que un factor de riesgo conocido es la IPC previa, que plantearía un nuevo ejemplo particular de la paradoja general del uso de estrategia conservadora en pacientes de alto riesgo. La edad avanzada (> 80 años), y la mayor frecuencia cardiaca al ingreso fueron también variables predictoras asociadas a de estrategia conservadora, coincidiendo con otros estudios^[4]. El aumento de la frecuencia cardiaca es un dato predictivo de mayor mortalidad a corto y largo

plazo en pacientes con SCA ^[42] y también se interpreta como dato del uso paradójico de la estrategia conservadora en los pacientes más graves ^[39].

La validez de todos estos resultados presenta una serie de limitaciones, ya que proceden de un registro hospitalario, observacional, por lo que carecemos de datos de aquellos pacientes más graves y fallecen antes de contactar con el sistema sanitario ^[43].

Pese a ello, ARIAM-SEMICYUC aporta datos de casi todo el país, y de centros de diferentes tamaños que ofrecen una muestra representativa, no seleccionada de la atención al síndrome coronario agudo en España). Otra limitación está en un posible sesgo de selección en los pacientes, ya que sólo se incluyen los pacientes que ingresan en las Unidades Coronarias que participan en el proyecto ARIAM-SEMICYUC. Nuestros resultados además pueden estar limitadas a la población analizada, con un 11,3% de datos perdidos en cuanto a mortalidad hospitalaria, lo que puede sesgar las conclusiones debido al hecho de ignorar los datos observados en los casos incompletos. Sin embargo, en otros estudios de nuestro grupo estas pérdidas han demostrado ser aleatorias y no están asociadas a la mortalidad ^[44].

7. CONCLUSIONES FINALES

Concluimos el presente trabajo con referencia a las hipótesis que planteamos al inicio:

- La mortalidad hospitalaria de las mujeres con SCACEST es mayor que la de los varones de igual edad, comorbilidad y gravedad inicial.
- La accesibilidad de las mujeres con SCA al sistema sanitario es menor que la de los varones, y esa menor accesibilidad influye en los peores resultados (mayor mortalidad hospitalaria).
- Existen diferencias significativas en el tratamiento de reperfusión de los pacientes con SCACEST en función del sexo. Sin embargo, no hemos encontrado datos de inequidad (uso no equitativo de recursos) asociada al sexo en el sistema sanitario. Las diferencias en la reperfusión se deben al mayor retraso dependiente de las pacientes, y en el caso de la trombolisis, a características inherentes al sexo femenino, como son el mayor riesgo hemorrágico y la escasa expresividad clínica y electrocardiográfica, que pueden condicionar el tratamiento trombolítico. La reperfusión mediante intervencionismo coronario percutáneo parece más resistente a la disparidad por género, y su generalización probablemente beneficie a las mujeres con síndrome coronario agudo.
- Respecto a la estimación de riesgo de muerte hospitalaria en mujeres con SCACEST, la puntuación de riesgo GRACE presenta una peor exactitud pronóstica en mujeres. Sin embargo, la adición de la variable sexo no supone mejoría en la capacidad discriminativa del score. Aunque no tiene relevancia clínica, este hallazgo pone de manifiesto la necesidad de una mayor

investigación en la comparación de las variables de los tres sistemas de puntuación de riesgo antes mencionados para aclarar los factores de riesgo de mortalidad en las mujeres más fuertes con SCACEST.

- En SCASEST, las diferencias de esfuerzo terapéutico (EIP) se concentran en determinados subgrupos de mujeres: el tabaquismo y el electrocardiograma de alto riesgo al ingreso son factores independientes asociados a la EIP. Las lesiones coronarias previas conocidas, la edad avanzada (> 80 años) y el aumento de la frecuencia cardíaca son factores independientes asociados al tratamiento conservador. Sin embargo, este uso paradójico de la estrategia conservadora no ocurre únicamente en mujeres, sino en otros mucho otros subgrupos de pacientes de alto riesgo, como ancianos y pacientes con insuficiencia renal.

8 .BIBLIOGRAFÍA.

1. Murga Eizagaechearria, N., et al., *[Current topics (2005) in clinical cardiology: cardiovascular disease in women]*. Rev Esp Cardiol, 2006. **59 Suppl 1**: p. 99-104.
2. Ministerio de Sanidad, S.S.e.I., *Indicadores de Salud 2013. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014.* 2013.
3. Gulati, M., L.J. Shaw, and C.N. Bairey Merz, *Myocardial ischemia in women: lessons from the NHLBI WISE study*. Clin Cardiol, 2012. **35**(3): p. 141-8.
4. Poon, S., et al., *Bridging the gender gap: Insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes*. Am Heart J, 2012. **163**(1): p. 66-73.
5. Shaw, L.J., et al., *Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(3 Suppl): p. S4-s20.
6. Wenger, N.K., *You've come a long way, baby: cardiovascular health and disease in women: problems and prospects*. Circulation, 2004. **109**(5): p. 558-60.
7. Paul, T.K., K. Sivanesan, and J. Schulman-Marcus, *Sex differences in nonobstructive coronary artery disease: Recent insights and substantial knowledge gaps*. Trends Cardiovasc Med, 2016.
8. Wessler, J.D., et al., *Updates to the ACCF/AHA and ESC STEMI and NSTEMI guidelines: putting guidelines into clinical practice*. Am J Cardiol, 2015. **115**(5 Suppl): p. 23a-8a.

9. Roffi, M., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2016. **37**(3): p. 267-315.
10. Amsterdam, E.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2014. **130**(25): p. 2354-94.
11. Steg, P.G., et al., *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. Eur Heart J, 2012. **33**(20): p. 2569-619.
12. O'Gara, P.T., et al., *2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2013. **127**(4): p. e362-425.
13. Levine, G.N., et al., *2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(10): p. 1235-50.
14. Blomkalns, A.L., et al., *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**(6): p. 832-7.

15. O'Donoghue, M., et al., *Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis.* Jama, 2008. **300**(1): p. 71-80.
16. *Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators.* Lancet, 1999. **354**(9180): p. 708-15.
17. Fox, K.A., et al., *Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina.* Lancet, 2002. **360**(9335): p. 743-51.
18. Dolor, R.J., et al., *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, in Treatment Strategies for Women With Coronary Artery Disease.* 2012, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD).
19. Glaser, R., et al., *Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes.* Jama, 2002. **288**(24): p. 3124-9.
20. Mehilli, J., et al., *Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention.* Jama, 2002. **287**(2): p. 210-5.

21. Champney, K.P., et al., *The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction*. Heart, 2009. **95**(11): p. 895-9.
22. Kang, S.H., et al., *Sex differences in management and mortality of patients with ST-elevation myocardial infarction (from the Korean Acute Myocardial Infarction National Registry)*. Am J Cardiol, 2012. **109**(6): p. 787-93.
23. Zhang, Z., et al., *Age-specific gender differences in in-hospital mortality by type of acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 2012. **109**(8): p. 1097-103.
24. Nguyen, H.L., et al., *Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2010. **3**(1): p. 82-92.
25. Jneid, H., et al., *Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction*. Circulation, 2008. **118**(25): p. 2803-10.
26. Vaccarino, V., et al., *Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants*. N Engl J Med, 1999. **341**(4): p. 217-25.
27. Milcent, C., et al., *Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database*. Circulation, 2007. **115**(7): p. 833-9.
28. Bugiardini, R., et al., *Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women*. Eur Heart J, 2011. **32**(11): p. 1337-44.

29. Novack, V., et al., *Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines*. Am J Med, 2008. **121**(7): p. 597-603.e1.
30. Grady, D., L. Chaput, and M. Kristof, *Results of systematic review of research on diagnosis and treatment of coronary heart disease in women*. Evid Rep Technol Assess (Summ), 2003(80): p. 1-4.
31. Braveman, P., *Health disparities and health equity: concepts and measurement*. Annu Rev Public Health, 2006. **27**: p. 167-94.
32. Available from:
<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/registros/registros.htm>.
33. Granger, C.B., et al., *Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events*. Arch Intern Med, 2003. **163**(19): p. 2345-53.
34. Antman, E.M., et al., *The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making*. Jama, 2000. **284**(7): p. 835-42.
35. Go, A.S., et al., *Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2014. **129**(3): p. 399-410.
36. Garcia Del Blanco, B., et al., *Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 24th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990-2014)*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2015. **68**(12): p. 1154-64.

37. Morrow, D.A., et al., *TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy*. Circulation, 2000. **102**(17): p. 2031-7.
38. Steyerberg, E.W. and Y. Vergouwe, *Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation*. Eur Heart J, 2014. **35**(29): p. 1925-31.
39. Latour-Perez, J., et al., *[Early invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. The paradox continues]*. Med Intensiva, 2012. **36**(2): p. 95-102.
40. Ruiz-Bailen, M., et al., *Paradoxical effect of smoking in the Spanish population with acute myocardial infarction or unstable angina: results of the ARIAM Register*. Chest, 2004. **125**(3): p. 831-40.
41. Bastos-Amador, P., et al., *The tobacco paradox in acute coronary syndrome. The prior cessation of smoking as a marker of a better short-term prognosis*. Rev Clin Esp, 2016. **216**(6): p. 301-7.
42. Kovar, D., et al., *Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes?* Clin Cardiol, 2004. **27**(2): p. 80-6.
43. Garcia, J., et al., *[Myocardial infarction. Population case-fatality in seven Spanish autonomous communities: the IBERICA Study]*. Med Clin (Barc), 2003. **121**(16): p. 606-12.
44. Latour-Perez, J., et al., *Routine invasive strategy in acute coronary syndrome patients with renal dysfunction. Results of the ARIAM-SEMICYUC registry*. Med Intensiva, 2016. **40**(5): p. 280-8.

9.-FACTOR DE IMPACTO Y ÁREA TEMÁTICA DE LAS REVISTAS

Medicina Intensiva es una publicación española, y es la revista oficial de la Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y de la Federación Panamericana e Ibérica de Sociedades de Medicina Crítica y Terapia Intensiva (FEPIMCTI). Es la publicación de referencia en castellano de la especialidad. Tiene un factor de impacto de 1,323

Journal of Women's Health es una publicación norteamericana que se centra en los desafíos de la prestación de asistencia sanitaria óptima para las mujeres. Tiene un factor impacto de 2,050.

10.- ARTÍCULOS PUBLICADOS:

1.- de Miguel-Balsa E, Baeza-Román A, Pino-Izquierdo K, Latour-Pérez J, Coves-Orts FJ, Alcoverro-Pedrola JM, Pavía-Pesquera MC, Felices-Abad F, Calvo-Embuena R; Grupo ARIAM-SEMICYUC. Predictores del uso de la estrategia invasiva precoz en mujeres con síndrome coronario agudo sin elevación de ST. Med Intensiva. 2014 Nov; 38(8):483-91.

Enlace:

Med Intensiva. 2014 Nov;38(8):483-91. doi: 10.1016/j.medin.2012.12.001. Epub 2013 Feb 14.

2.- de Miguel-Balsa E1, Baeza-Román A2, Latour-Pérez J2, Coves-Orts FJ2. Respuesta a carta al director.

Enlace:

[Med Intensiva](#). 2015 Apr;39(3):197. doi: 10.1016/j.medin.2014.12.003. Epub 2015 Feb 10.

3.- de-Miguel-Balsa E, Latour-Pérez J, Baeza-Román A, Llamas-Álvarez A, Ruiz-Ruiz J, Fuset-Cabanes MP; ARIAM-SEMICYUC group. Accessibility to Reperfusion Therapy Among Women with Acute Myocardial Infarction: Impact on Hospital Mortality. J Womens Health (Larchmt). 2015 Nov;24(11):882-8. doi: 10.1089/jwh.2014.5011. Epub 2015 Jun 29.

Enlace:

[J Womens Health \(Larchmt\)](#). 2015 Nov;24(11):882-8. doi: 10.1089/jwh.2014.5011. Epub 2015

Jun 29.

4.- de-Miguel-Balsa E, Latour-Pérez J, Baeza-Román A, Amorós-Verdú C, Fernández-Lozano JA: GRACE score validation in predicting hospital mortality. Analysis of the role of sex. J Womens Health (Larchmt). Aceptado para publicación 12 diciembre 2016.

Enlace:

[J Womens Health \(Larchmt\)](#). 2017 Jan 20. doi: 10.1089/jwh.2016.5940. [Epub ahead of print]