

Artículo original

Complicaciones y mortalidad a 30 días y al año en pacientes con primer IAMCEST tratados en la red Codi IAM en 2010-2016: análisis del efecto del género



Helena Tizón-Marcos^{a,b,*}, Beatriz Vaquerizo^{a,b}, Jaume Marrugat^c, Albert Ariza^d, Xavier Carrillo^e, Juan-Francisco Muñoz^f, Mérida Cárdenas^g, Joan García-Picart^h, Sergio-Giovanni Rojasⁱ, Carlos Tomás-Querol^j, Mònica Massotti^k, Rosa-Maria Lidón^{l,m}, Josep Jiménezⁿ, Julio Martí-Almor^{a,b}, Núria Farré^{a,b}, Sílvia Pérez-Fernández^c, Antoni Curósⁿ y Josepa Mauri Ferré^{e,n}

^a Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Grupo de Investigación Biomédica en Enfermedades del Corazón, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

^b Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares, Grupo de Trabajo en Epidemiología y Genética Cardiovascular, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^e Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^f Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España

^h Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

ⁱ Servicio de Cardiología, Hospital Joan XXIII, Tarragona, España

^j Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

^k Servicio de Cardiología, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, España

^l Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, Barcelona, España

^m Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

ⁿ Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 25 de febrero de 2019

Aceptado el 19 de mayo de 2020

On-line el 3 de septiembre de 2020

Palabras clave:

Infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST

Mujer

Género

Reperusión

Angioplastia primaria

Mortalidad

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las redes de tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) han incrementado la tasa de reperusión y reducido los tiempos de isquemia. Nuestro objetivo fue analizar la diferencia en el pronóstico entre géneros en pacientes con un primer IAMCEST.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte multicéntrico de pacientes con primer IAMCEST durante 2010-2016 para determinar el efecto del género/sexo ajustado sobre la mortalidad, la combinación de mortalidad, fibrilación ventricular, shock cardiogénico o edema agudo de pulmón a 30 días, y sobre la mortalidad al año.

Resultados: Entre 2010 y 2016 se incluyeron 14.690 pacientes, un 24% fueron mujeres. En el periodo de estudio, la mediana [rango intercuartílico] de tiempo entre electrocardiograma y apertura de arteria descendió en ambos sexos (119 min [85-160] frente a 109 min [80-153] en 2010 en mujeres, y 102 min [81-133] frente a 96 min [74-124] en 2016 en mujeres, ambos valores $p = 0,001$). En el mismo periodo, el porcentaje de angioplastia primaria en < 120 min aumentó (50,4% frente a 57,9% en mujeres; 67,1% frente a 72,1% en varones, ambos $p = 0,001$). Tras ajustar por confusores desaparecieron las diferencias entre géneros en las complicaciones a los 30 días (OR = 1,06; IC95%, 0,91-1,22). Las supervivientes a 30 días presentaron menor mortalidad al año (HR = 0,76; IC95%, 0,62-0,95) que los varones.

Conclusiones: Las mujeres con un primer IAMCEST presentan un porcentaje de muerte o complicaciones al mes similar a la de los varones y, en cambio, menos mortalidad al año tras ajustar por edad y gravedad.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Hospital del Mar, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, España.
Correo electrónico: htizon@parcdesalutmar.cat (H. Tizón-Marcos).

Differences in 30-day complications and 1-year mortality by sex in patients with a first STEMI managed by the Codi IAM network between 2010 and 2016

ABSTRACT

Keywords:

ST-elevation myocardial infarction
Female sex
Gender gap
Reperfusion
Primary percutaneous coronary intervention
Mortality

Introduction and objectives: ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) emergency care networks aim to increase reperfusion rates and reduce ischemic times. The influence of sex on prognosis is still being debated. Our objective was to analyze prognosis according to sex after a first STEMI.

Methods: This multicenter cohort study enrolled first STEMI patients from 2010 to 2016 to determine the influence of sex after adjustment for revascularization delays, age, and comorbidities. End points were 30-day mortality, the 30-day composite of mortality, ventricular fibrillation, pulmonary edema, or cardiogenic shock, and 1-year all-cause mortality.

Results: From 2010 to 2016, 14 690 patients were included; 24% were women. The median [interquartile range] time from electrocardiogram to artery opening decreased throughout the study period in both sexes (119 minutes [85–160] vs 109 minutes [80–153] in 2010, 102 minutes [81–133] vs 96 minutes [74–124] in 2016, both $P = .001$). The rates of primary PCI within 120 minutes increased in the same period (50.4% vs 57.9% and 67.1% vs 72.1%, respectively; both $P = .001$). After adjustment for confounders, female sex was not associated with 30-day complications (OR, 1.06; 95%CI, 0.91–1.22). However, female 30-day survivors had a lower adjusted 1-year mortality than their male counterparts (HR, 0.76; 95%CI, 0.61–0.95).

Conclusions: Compared with men, women with a first STEMI had similar 30-day mortality and complication rates but significantly lower 1-year mortality after adjustment for age and severity.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

EC: enfermedad coronaria
ECG: electrocardiograma
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
ICP: intervención coronaria percutánea
ICPp: intervención coronaria percutánea primaria
TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*

INTRODUCCIÓN

Aunque la mortalidad por enfermedad coronaria (EC) se ha reducido notablemente en Europa en los últimos 20 años, continúa siendo la principal causa de muerte en la mayoría de los países¹. A pesar del aumento en el número de casos incidentes de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) a medida que aumenta la edad de la población, el número de pacientes con IAMCEST en Europa ha disminuido y se ha estabilizado^{2,3}.

Los datos más recientes de los registros europeos indican que los varones tienen un riesgo de IAMCEST incidente superior al de las mujeres a cualquier edad, pero el aumento en la incidencia del IAMCEST con la edad es lineal en los varones y, en cambio, exponencial en las mujeres⁴. Estudios recientes han puesto de manifiesto que la mejora en el pronóstico del IAMCEST se debe tanto a la aplicación de una asistencia estandarizada en los programas de reperusión como a la universalización de los tratamientos médicos basados en la evidencia⁵. Las redes de IAMCEST aumentan las tasas de reperusión, reducen la mortalidad, mejoran la supervivencia y reducen el riesgo de recurrencia de eventos isquémicos. Los registros de ámbito nacional son esenciales para la vigilancia de los tratamientos del IAMCEST y sus resultados, así como para evaluar la efectividad real de los tratamientos y valorar los cambios observados en los resultados³. Además del aumento exponencial de los IAMCEST en las mujeres, diversos estudios han mostrado que el pronóstico tras un IAMCEST es peor en ellas que en los varones, no solo porque el trastorno afecta a mujeres de edad más avanzada⁶ con factores de riesgo agrupados⁷, sino también como consecuencia del mayor tiempo transcurrido hasta que se solicita asistencia médica^{8,9}, el menor uso de tratamientos basados en la evidencia y las mayores tasas de enfermedad renal y hemorragias¹⁰.

El objetivo de este estudio es investigar el efecto del sexo en la mortalidad y las complicaciones a los 30 días y en la mortalidad a 1 año en pacientes con un primer IAMCEST durante los primeros 7 años de aplicación de la red de asistencia del IAMCEST Codi IAM (2010–2016) en Cataluña (España).

MÉTODOS

La red de asistencia del IAMCEST de Cataluña Codi IAM se puso en marcha en 2010 en una región con 7,6 millones de habitantes. Los 3 objetivos principales de la red son aumentar la tasa del tratamiento de reperusión en los pacientes con IAMCEST, conseguir la intervención coronaria percutánea primaria (ICPp) en un tiempo inferior a los 120 minutos tras el primer contacto con el sistema de salud⁵ y supervisar los resultados del programa a través de un registro. La red estuvo integrada inicialmente por 5 hospitales con servicios de ICPp disponibles de manera permanente y 5 centros con capacidad de ICPp durante el día. A partir del año 2015, la red se amplió a toda Cataluña con 9 hospitales con capacidad permanente de ICPp y 2 hospitales con capacidad de ICPp durante el día. Se ha publicado en otra parte una descripción detallada de los detalles de funcionamiento del Codi IAM¹¹. De forma resumida, la organización del Servicio de Emergencias Médicas coordina la conexión entre pacientes, traslados de ambulancia y centros de ICPp, según el intervalo de tiempo hasta el tratamiento. El uso de fibrinólisis se considera solo si el tiempo de traslado hasta la ICPp es inaceptable y no hay contraindicaciones previas. Se realiza con carácter urgente una ICP tras fibrinólisis (ICP de rescate) a los pacientes que no presentan signos de reperusión eficaz. A los que se trata de manera efectiva con una fibrinólisis, se les practica una ICP tras un periodo de entre 3 y 24 h, siguiendo lo establecido en la guía de la ESC⁵. El IAMCEST se definió según lo indicado por las guías como la elevación del segmento ST ≥ 1 mm en al menos 2 derivaciones contiguas (2 mm en las derivaciones precordiales) en el electrocardiograma (ECG) de calificación para la inclusión⁵.

El registro Codi IAM se inició en 2010 e incluye los datos demográficos, clínicos, asistenciales, terapéuticos y de alta de los pacientes con un IAMCEST iniciado 12 h antes o menos. El investigador principal del equipo del Codi IAM de cada hospital participante introdujo los datos en un formulario electrónico de recogida de datos. Se evaluó el flujo coronario epicárdico en la arteria culpable del IAMCEST según el grado de flujo *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)¹² y se consideró que la reperusión era óptima cuando se alcanzaba un flujo TIMI 3 en la lesión

culpable en menos de 120 min tras el primer contacto médico. La recogida de datos se amplió a nuevas variables en 2012 (edema agudo de pulmón, número de vasos afectados y flujo TIMI) y en 2015 (hipertensión, dislipemia, tabaquismo, ictus previo, tratamiento previo y tipo y número de *stents*). La hemorragia tan solo se incluyó en el registro cuando el paciente necesitó tratamiento de transfusión.

Se incluyó en el estudio a los pacientes del registro *Codi IAM* a los que se había diagnosticado un IAMCEST entre los años 2010 y 2016. Se incluyó también a los pacientes con una parada cardiaca o muerte durante el primer contacto médico si se diagnosticaba una elevación del segmento ST o la aparición *de novo* de un bloqueo de rama izquierda en cualquier ECG obtenido durante la asistencia inicial. Se excluyó a todos los pacientes con EC previa conocida (infarto de miocardio previo o cualquier tratamiento de revascularización).

Los datos de mortalidad de los pacientes se obtuvieron del registro de mortalidad de España. La calidad de los datos incluidos en el registro se verifica periódicamente mediante auditorías externas.

Este proyecto fue aprobado por el comité de ética del Hospital del Mar (2020/9134) y todos los datos son anónimos. Los procedimientos aplicados y la recogida de datos se llevaron a cabo según lo establecido en la Declaración de Helsinki y las leyes de protección de datos de España.

Variables de valoración

Los objetivos primarios fueron la mortalidad por cualquier causa a los 30 días y a 1 año. Además, la variable combinada a los 30 días incluyó las complicaciones a 30 días, certificadas como muerte en los primeros 30 días o fibrilación ventricular, edema de pulmón o *shock* cardiogénico durante el ingreso.

Análisis estadístico

Las variables dicotómicas se presentan en forma de número y porcentaje, mientras que las continuas se muestran como media \pm desviación estándar o, si no tienen una distribución normal, mediana [intervalo intercuartílico]. Se compararon las características de los pacientes y los intervalos de tratamiento para

cada variable evaluada: mortalidad a 30 días o complicaciones a 30 días (*shock* cardiogénico, edema de pulmón, fibrilación ventricular o muerte) y mortalidad en el primer año siguiente a la intervención en los pacientes que sobrevivían a los 30 días del IAMCEST. Se utilizó la prueba de la *t* de Student o la prueba de la *U* de Mann-Whitney para el análisis de las variables continuas, mientras que para las variables cualitativas se empleó la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher. La asociación entre el sexo del paciente y la mortalidad o las complicaciones a 30 días se evaluó con los valores de *odds ratio* (OR) obtenidos mediante modelos de regresión logística, y la mortalidad a 1 año de los supervivientes a los 30 días se evaluó con los valores de *hazard ratio* (HR) mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los modelos se ajustaron respecto a los factores de confusión asociados con el pronóstico del IAMCEST en los que había menos del 8% de valores no disponibles (es decir, edad, diabetes mellitus, año de reclutamiento, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la apertura de la arteria coronaria culpable y clase de Killip). Por lo que respecta a las variables tiempo entre el inicio de los síntomas y la apertura de la arteria y tiempo entre el ECG y la apertura de la arteria, no había datos disponibles del 7,6%. Los valores no disponibles de las demás variables fueron TIMI inicial (31,1%), TIMI final (33,4%), ausencia de afección coronaria epicárdica angiográfica o afección de 3 vasos (31,2%), afección de la coronaria principal izquierda (25,0%), *stent* metálico sin recubrimiento (83,7%), *stent* farmacoactivo (82,3%), clase de Killip (1,5%), tabaquismo (54,5%), hipertensión (54,5%), dislipemia (54,5%), ictus previo (54,5%) y tratamientos previos (69,4%).

Se elaboraron curvas de supervivencia para ambos sexos y se calcularon los valores de *p* mediante *log-rank test*.

Se llevó a cabo también un análisis con emparejamiento según la edad (± 2 años) en una proporción de 2 varones por cada mujer. Este subgrupo de pacientes se utilizó para confirmar el efecto del sexo femenino en los modelos ajustados por las variables comorbilidad (diabetes) y tiempo (entre el inicio de los síntomas y la apertura de la arteria), así como respecto al año de registro y el centro de asistencia. Los pacientes fueron asignados al hospital en el que habían permanecido hospitalizados durante más tiempo. La mortalidad a 1 año se analizó hasta 2017, con objeto de obtener las tasas de mortalidad a 1 año a partir de 2016.

Los análisis se realizaron con el programa informático R versión 3.6.0 (R Foundation for Statistical Computing, Austria). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

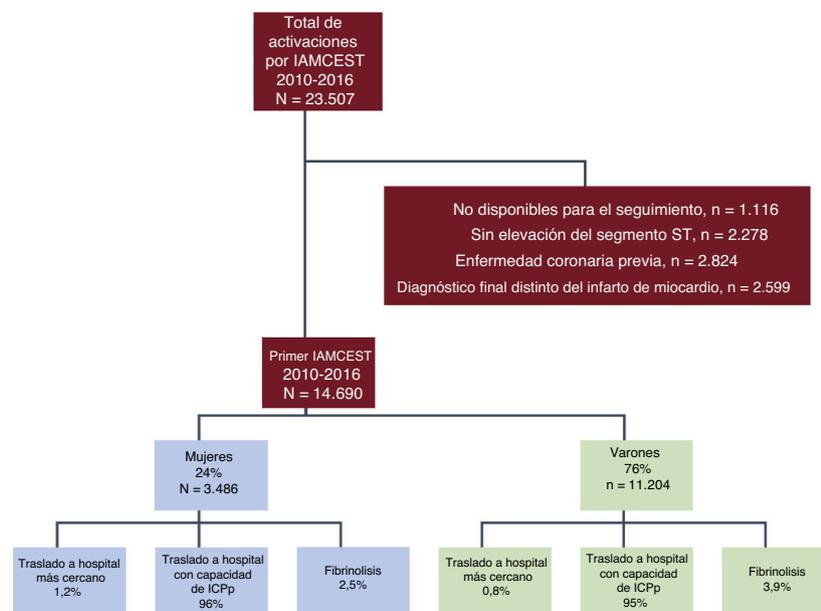


Figura 1. Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes con IAM en el *Codi IAM*. IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICPP: intervención coronaria percutánea primaria.

Tabla 1

Características basales de los pacientes y del primer contacto médico según el sexo, registro Codi IAM 2010-2016

	Mujeres n = 3.486	Varones n = 11.204	p
Edad (años)	69,9 ± 13,7	60,9 ± 12,6	0,001
Tabaquismo ^a	13,6%	24,2%	0,001
Hipertensión ^a	34,2%	24,3%	0,001
Dislipemia ^a	25,2%	21,2%	0,01
Diabetes mellitus	24,2%	17,2%	0,001
Ictus previo ^a	2,0%	1,4%	0,08
Anticoagulación oral crónica ^a	2,9%	1,8%	0,003
Tratamiento antiagregante plaquetario previo ^a	6,5%	4,3%	0,001
Killip III-IV en la presentación inicial	11,2%	7,8%	0,001
Primer contacto médico			
Médico general	19,2%	20,6%	0,01
Servicio de Emergencias Médicas	29,9%	31,2%	0,01
Centro sin capacidad de ICpP	38,9%	35,9%	0,01
Centro con capacidad de ICpP	12,1%	12,2%	0,01
Bloqueo de rama izquierda	1,78%	0,9%	0,001
Decisión terapéutica			
Traslado a hospital con capacidad de ICpP	96,0%	95,0%	0,001
Traslado al hospital más cercano	1,2%	0,8%	0,001
Fibrinólisis	2,5%	3,9%	0,001
Complicaciones			
Ventilación mecánica	3,6%	4,9%	0,001
Fibrilación ventricular	3,6%	4,9%	0,001
Fibrilación auricular	1,8%	1,4%	0,29
Bloqueo auriculoventricular	5,9%	4,5%	0,002
Edema de pulmón ^b	1,5%	1,0%	0,03
Mortalidad a 30 días	9,9%	5,1%	0,001
Objetivo combinado a 30 días	16,3%	12,6%	0,001
Mortalidad a 1 año de los supervivientes a los 30 días	4,3%	3,0%	0,001

ICpP: intervención coronaria percutánea primaria.

Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar.

^a Datos disponibles desde 2015.^b Datos disponibles desde 2012.

RESULTADOS

Entre enero de 2010 y diciembre de 2016, se incluyó en el registro Codi IAM a un total de 23.507 pacientes con IAMCEST. En la figura 1 se presenta el diagrama de flujo de la selección de los pacientes para el estudio. La cohorte final la formaron 14.690 pacientes (el 24% mujeres) sin EC previa y con un diagnóstico de alta de infarto de miocardio y datos de seguimiento a 1 año.

La proporción de mujeres fue similar a lo largo de los 7 años del periodo de estudio (p = 0,12).

En la tabla 1 se presentan las características basales y las complicaciones observadas en la cohorte. Las mujeres eran de más edad y tenían mayores prevalencias de diabetes mellitus, hipertensión y dislipemia y tasas más altas de insuficiencia cardíaca. Las mujeres fueron atendidas con mayor frecuencia en centros sin capacidad de ICpP y con menor frecuencia por el sistema de ambulancias de emergencia (p = 0,01). Las mujeres presentaron con más frecuencia un bloqueo de rama izquierda y mostraron tasas superiores de insuficiencia cardíaca y de bloqueo auriculoventricular (p < 0,01). En los varones hubo tasas más altas de fibrilación ventricular y necesidad de ventilación mecánica.

Las tasas de mortalidad bruta a 30 días, de eventos de la variable combinada a 30 días y de mortalidad a 1 año fueron significativamente inferiores en los varones que en las mujeres. El análisis univariante de los factores asociados con las complicaciones a 30 días y la mortalidad a 1 año se presentan en la tabla 1 del material adicional.

Las características del primer contacto médico y de la coronariografía y la ICpP según el sexo se muestran en la tabla 2. Los intervalos de tiempo en la asistencia del IAMCEST fueron más largos en las mujeres que en los varones. En comparación con los varones, las mujeres tratadas con una ICpP tuvieron con menor frecuencia un TIMI inicial 0 y una menor tasa de TIMI 3 en la coronariografía final. La EC significativa (estenosis < 70% en los vasos epicárdicos) fue significativamente menos frecuente en las mujeres; sin embargo, la extensión y la gravedad de la EC (afección de 3 vasos o de la coronaria principal izquierda) no fueron significativamente distintas en función del sexo. En las mujeres, el tiempo de espera hasta el primer ECG fue de mediana 22 min más largo que para los varones, y el tiempo entre el ECG y la reperfusión/hospitalización fue mayor en las mujeres que en ellos.

En la tabla 3 se muestran las tendencias en los intervalos de tiempo hasta el tratamiento, la mortalidad y la variable de valoración combinada a los 30 días. El tiempo transcurrido entre el ECG y la apertura de la arteria se redujo a lo largo del periodo de estudio en ambos sexos, pero el tiempo total de isquemia tan solo disminuyó en los varones. Al final del periodo de estudio, hubo una proporción de mujeres con reperfusión en menos de 120 min inferior a la de varones (tabla 3). En la figura 2 se muestran las curvas de supervivencia a 30 días y a 1 año: no se observaron diferencias significativas en estas curvas de mortalidad bruta entre varones y mujeres.

Los efectos del sexo femenino en la mortalidad y las complicaciones a 30 días y en la mortalidad a 1 año se evaluaron

Tabla 2
Características de la intervención de reperfusión primaria en varones y mujeres en la red Codi IAM de 2010 a 2016

	Mujeres n = 3.486	Varones n = 11.204	p
Coronariografía sin ICP	7,6%	3,7%	0,001
ICPp	87,4%	91,5%	0,001
ICP de rescate	1,4%	2,3%	0,001
TIMI inicial 0	63%	66%	0,003
TIMI inicial 3	15%	13%	0,080
TIMI final 0	2,6%	1,4%	0,001
TIMI final 3	90%	94%	0,001
Ausencia de enfermedad coronaria epicárdica significativa ^a	5,4%	3,8%	0,001
Afección de 3 vasos ^a	13,0%	12,7%	0,600
Coronaria principal izquierda ^a	3,7%	3,3%	0,490
SM ^b	73%	70%	0,100
SFA ^b	65%	73%	0,001
IAMCEST de cara anterior	42%	41%	0,700
IAMCEST de cara diafragmática	45,7%	48%	0,019
Hemorragia que requiere transfusión/tratamiento	1,2%	0,9%	0,700
Tiempo entre inicio de los síntomas y ECG (min)	104 [51-219]	82 [42-179]	0,001
Tiempo entre inicio de los síntomas y apertura de la arteria (min)	231 [160-375]	200 [140-320]	0,001
Tiempo entre llegada al hospital y apertura de la arteria (min)	30 [21-50]	30 [22-45]	< 0,001
Tiempo entre ECG y apertura de la arteria (min)	109 [83-144]	101 [78-128]	0,001
ICPp en < 120 min	59,2%	64,7%	0,001

ECG: electrocardiograma; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; ICPp: ICP primaria; SFA: *stent* farmacológico; SM: *stent* metálico; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

Salvo otra indicación, los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico].

^a Datos disponibles desde 2012.

^b Datos disponibles desde 2015.

mediante análisis multivariable con un ajuste progresivo por los posibles factores de confusión: en la cohorte total (tabla 4A) y en la subcohorte emparejada por edad de varones:mujeres en proporción 2:1 (tabla 4B). En las mujeres con IAMCEST no hubo un aumento del riesgo de mortalidad o complicaciones a 30 días, pero se observó un riesgo de mortalidad a 1 año significativamente inferior tras el ajuste por diabetes mellitus, año y centro de reclutamiento, tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la apertura de la arteria coronaria culpable, edad y clase de Killip. Tiene interés señalar que el modelo no ajustado por la edad y la clase de Killip mostró un aumento del riesgo de muerte a 1 año en las mujeres, lo cual indica que la edad y la gravedad del IAMCEST son factores determinantes de la mortalidad de los supervivientes a los 30 días de un IAMCEST (tabla 4A). Los modelos correspondientes a la cohorte emparejada por edad mostraron resultados de una magnitud similar y coherentes con los obtenidos en la cohorte total, aunque sin alcanzar la significación por la menor potencia estadística.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados indican que las mujeres con un primer IAMCEST son de más edad y tienen más factores de riesgo cardiovascular e intervalos de tiempo hasta el tratamiento más largos que los varones. Además, aunque la mortalidad y la combinación de mortalidad y otras complicaciones (fibrilación ventricular, edema agudo de pulmón o *shock* cardiogénico) a los 30 días son similares entre varones y mujeres con un primer IAMCEST, en ellas la mortalidad a 1 año es significativamente inferior.

Estudios previos han evaluado la influencia del sexo femenino en el pronóstico del IAMCEST. En general se considera que el sexo femenino es un factor pronóstico de confusión debido a sus múltiples interacciones divergentes con la edad y el perfil clínico, y a causa de los aumentos que se producen en los tiempos hasta el tratamiento en relación con el sexo del paciente^{8,9}. Sin embargo, también es posible que la relación entre el sexo del paciente y el resultado clínico después de un IAMCEST se deba a un infratratamiento general o a diferencias del tratamiento según el sexo:

aumento de los tiempos hasta el tratamiento y los tiempos de isquemia¹³, tasas de reperfusión inferiores e infrautilización de tratamientos basados en la evidencia en todas las fases del IAMCEST⁶. Así pues, la asistencia óptima es la piedra angular de un pronóstico favorable del IAMCEST y tiene una importancia capital en las mujeres. En nuestra cohorte, los tiempos hasta el tratamiento fueron más largos en las mujeres que en los varones. El mayor tiempo hasta el diagnóstico se debe a diferencias fisiopatológicas relacionadas con el sexo del paciente, como la ausencia de los síntomas típicos que se dan en los varones (dolor torácico) y la menor frecuencia de elevación del segmento ST en el primer ECG¹⁴. En nuestra cohorte, las mujeres esperaron más tiempo antes de solicitar asistencia (media, 22 min) y el ECG se realizó tras más tiempo que a los varones. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el primer contacto médico supuso un 38% del tiempo total de isquemia en las mujeres y un 34% en el de los varones. Los intervalos de tiempo «dependientes del paciente» son uniformes en los diversos periodos de tiempo y en toda la literatura y son difíciles de reducir¹⁵. Las reducciones de los intervalos de tiempo prehospitalarios podrían aportar enormes beneficios en cuanto al pronóstico de morbilidad y mortalidad del IAMCEST, ya que muchas de las muertes se producen en la fase más temprana a causa de arritmias malignas¹⁶ y otras complicaciones de la fase aguda, que se sabe que son específicas del sexo, como por ejemplo la insuficiencia cardiaca. A pesar de una tendencia general a la disminución de los intervalos de tiempo previos al tratamiento a lo largo del periodo del estudio, en las mujeres el tiempo previo al tratamiento fue más largo que en los varones. Es posible que esto se deba en parte a que, en comparación con los varones, las mujeres fueron atendidas en primera asistencia más frecuentemente en un centro sin capacidad de ICPp¹⁷ y con menor frecuencia por los servicios de emergencias médicas, con lo cual los tiempos hasta la aplicación del tratamiento de revascularización para el IAMCEST fueron superiores¹⁸. Datos recientes de registros europeos han puesto de manifiesto que los tiempos de tratamiento podrían reducirse con campañas en medios de comunicación hechas a

Tabla 3

Tendencias en la demora hasta diferentes niveles de asistencia y en las variables de valoración durante el periodo de 7 años de la red *Codi IAM* de asistencia de emergencia para pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

Mujeres	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Ptendencia
De IS a primer contacto médico	94 [42-190]	80 [40-168]	90 [36-206]	90 [42-212]	90 [41,5-180]	85 [40-195]	73 [36-179]	0,276
De primer contacto médico a ECG	10 [5-20]	8 [4-15]	9 [4-20]	8 [4-18]	10 [5-20]	9 [4-15]	8 [3-15]	0,029
De IS a hospital	155 [89-268]	130 [78-254]	114 [67-214]	150 [84-274]	149 [80-288]	135 [75-280]	129 [78-270]	0,012
De ECG a apertura de la arteria	119 [85-160]	113 [85-150]	110 [83-147]	110 [83-146]	110 [84-146]	104 [81-135]	102 [81-133]	0,001
De IS a apertura de la arteria	250 [176-374]	227 [159-375]	245 [160-419]	235 [163-376]	248 [165-392]	220 [152-354]	203 [148-350]	0,279
ICPp en menos de 120 min	50,4%	54,6%	56,9%	59%	57,5%	65,0%	67,0%	< 0,001
Mortalidad a 30 días	9,7%	8,3%	10,8%	10,7%	9,5%	10,2%	9,7%	0,906
Objetivo combinado a 30 días	15,5%	13,4%	18,0%	17,6%	14,8%	18,0%	15,7%	0,357
Mortalidad a 1 año*	4,2%	4,0%	4,0%	4,7%	4,9%	4,6%	3,6%	0,952
Varones	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Ptendencia
De IS a primer contacto médico	80 [35-170]	67 [31-150]	65 [29-150]	69 [29-157]	65 [29-150]	63 [29-160]	69 [33-160]	0,009
De primer contacto médico a ECG	8 [3-15]	7 [3-15]	7 [3-15]	7 [4-15]	7 [4-15]	7 [4-15]	7 [3-15]	0,06
De IS a hospital	125 [73-230]	114 [54-219]	114 [67-214]	115 [64-226]	115 [66-224]	110 [64-227]	118 [68-230]	0,11
De ECG a apertura de la arteria	109 [80-153]	110 [83-150]	105 [80-145]	101 [76-134]	102 [78-137]	94 [74-125]	96 [74-124]	0,0001
De IS a apertura de la arteria	224 [155-344]	210 [149-330]	204 [145-325]	200 [140-326]	197 [140-313]	190 [134-305]	190 [136-309]	0,006
ICPp en menos de 120 min	57,9%	57,2%	60,7%	66,5%	64,3%	71,1%	72,1%	< 0,001
Mortalidad a 30 días	5,2%	4,4%	4,8%	4,7%	5,4%	5,9%	5,3%	0,539
Objetivo combinado a 30 días	11,9%	12,6%	12,8%	12,2%	12,8%	13,3%	12,4%	0,941
Mortalidad a 1 año*	2,5%	3,2%	2,7%	3,6%	3,2%	3,3%	3,0%	0,668

ECG: electrocardiograma; ICPp: intervención coronaria percutánea primaria; IS: inicio de los síntomas.

Salvo otra indicación, los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico].

* En los supervivientes a los 30 días.

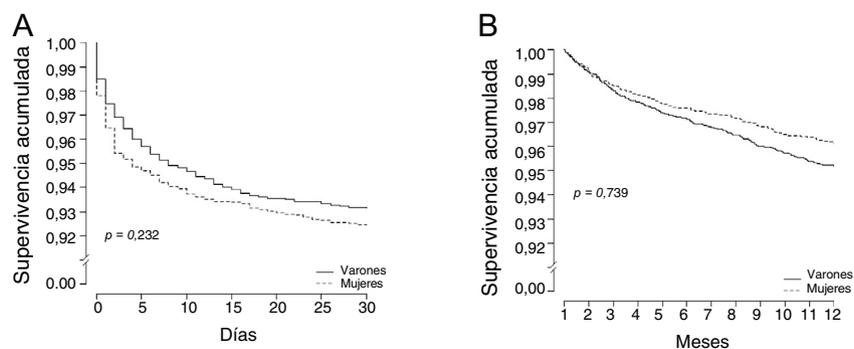


Figura 2. Curvas de supervivencia para la mortalidad a 30 días de mujeres y varones con IAMCEST (A) y mortalidad a 1 año de los pacientes que sobrevivían a los 30 días de un IAMCEST (B) en la red *Codi IAM* entre los años 2010 y 2016. IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

medida no solo para ayudar a las mujeres a identificar los síntomas de la EC y, por lo tanto, acceder con rapidez al sistema de asistencia sanitaria¹⁹, sino también para alertar a todos los profesionales de la salud que participan en las redes de asistencia de emergencia del IAMCEST respecto a la necesidad de evitar posibles diferencias asistenciales entre uno y otro sexo. En un trabajo previo se observó que los pacientes con un infarto de miocardio previo o con una revascularización previa tenían tiempos hasta el tratamiento más cortos, lo cual subraya la importancia del conocimiento o la comprensión de la fisiopatología de la EC para promover el tratamiento del IAMCEST²⁰.

Hay evidencias sólidas que indican que los tiempos hasta la asistencia sanitaria muestran una asociación con la mortalidad y los reingresos por insuficiencia cardíaca²¹. Sin embargo, a pesar de la reducción del tiempo entre el ECG y la apertura de la arteria y del aumento en la tasa de ICPp realizadas en menos de 120 min durante el periodo de estudio, en nuestra cohorte no se observó una reducción significativa de la mortalidad en ambos sexos. La falta de disminución de la mortalidad entre los años 2010 y 2016 puede explicarse por la corta duración del estudio y por un ligero aumento de la media de edad, pero serán necesarios nuevos estudios más largos. Un trabajo previo de la misma década no

mostró una mayor reducción de la mortalidad, lo cual refuerza la idea de una estabilización de la mortalidad tras el IAMCEST³.

En nuestra cohorte, el sexo del paciente no tuvo un efecto significativo en la mortalidad o las complicaciones a 30 días. Se obtuvieron resultados similares en un subanálisis de pacientes de ambos sexos emparejados por edad. La ausencia de una asociación significativa se mantuvo tras un ajuste por el tiempo hasta el tratamiento y el año y el centro de tratamiento.

La edad de las mujeres fue aproximadamente 9 años superior a la de los varones en la cohorte de IAMCEST. La falta de asociación entre el sexo femenino y las complicaciones a 30 días tras emparejar a varones y mujeres por edad contrasta con los resultados de algunos estudios^{2,22}, pero es coherente con lo observado por otros²³⁻²⁷. Hay varios factores que pueden explicar estas discrepancias. El primero es que a la inmensa mayoría de los pacientes se les realizó un cateterismo con coronariografía durante la fase aguda (el 97,4% de las mujeres y el 96,4% de los varones), lo cual refleja la amplia aplicación de la reperfusión sistemática, con una reducción de la «diferencia entre los sexos» que se observaba hace varias décadas^{26,28}. También es posible que refleje la distinta naturaleza de la EC subyacente que afecta a las mujeres: menos afección significativa de arterias epicárdicas que en los varones²⁹,

Tabla 4

Mujeres con IAMCEST de la red *Codi IAM* entre 2010 y 2016 en la cohorte total (A) y en una submuestra emparejada por edad en relación de 2 varones:1 mujer (B): riesgo ajustado de mortalidad a 30 días (modelos 1 y 2), de eventos del objetivo combinado a los 30 días (mortalidad, fibrilación ventricular, edema agudo de pulmón o *shock* cardiogénico) (modelos 3 y 4) y de mortalidad a 1 año de los supervivientes a los 30 días (modelos 5 y 6)

A. Riesgo de mortalidad a los 30 días de las mujeres con IAMCEST en la cohorte total		
Modelo 1, n = 13.468	OR	IC95%
Sexo femenino	1,90	1,63-2,23
Modelo 2, n = 13.468	OR	IC95%
Sexo femenino	1,06	0,92-1,33
Riesgo de eventos del objetivo combinado a los 30 días en las mujeres con IAMCEST de la cohorte total		
Modelo 3, n = 14.690	OR	IC95%
Sexo femenino	1,29	1,15-1,45
Modelo 4, n = 14.690	OR	IC95%
Sexo femenino	1,05	0,91-1,21
Riesgo de mortalidad a 1 año de las mujeres supervivientes a los 30 días de un IAMCEST en la cohorte total		
Modelo 5, n = 13.770	HR	IC95%
Sexo femenino	1,57	1,28-1,93
Modelo 6, n = 13.770	HR	IC95%
Sexo femenino	0,78	0,63-0,97
B. Riesgo de mortalidad a los 30 días de las mujeres con IAMCEST emparejadas con varones por edad		
Modelo 1, n = 8313	OR	IC95%
Sexo femenino	1,04	0,85-1,26
Modelo 2, n = 8313	OR	IC95%
Sexo femenino	0,98	0,79-1,22
Riesgo de eventos del objetivo combinado a los 30 días en mujeres con IAMCEST emparejadas con varones por edad		
Modelo 3, n = 8.313	OR	IC95%
Sexo femenino	1,00	0,87-1,15
Modelo 4, n = 8.313	OR	IC95%
Sexo femenino	0,94	0,79-1,11
Riesgo de mortalidad a 1 año de las mujeres supervivientes a los 30 días de un IAMCEST emparejadas con varones por edad		
Modelo 5, n = 7.724	HR	IC95%
Sexo femenino	0,85	0,66-1,08
Modelo 6, n = 7.724	HR	IC95%
Sexo femenino	0,84	0,65-1,08

HR: *hazard ratio*; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

Los modelos 1, 3 y 5 se ajustaron por diabetes mellitus, año de reclutamiento, centro de reclutamiento y tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la apertura de la arteria coronaria culpable. Los modelos 2, 4 y 6 se ajustaron igual que los modelos 1, 2 y 3, pero con la clase de Killip y la edad.

con más roturas de placa o disecciones coronarias³⁰ y una EC que afecta a vasos más pequeños con menor carga isquémica³¹. También podría reflejar la incorporación de tratamientos basados en la evidencia para ambos sexos por lo que respecta a la prevención primaria, los factores de riesgo iniciales y los tratamientos cardiovasculares después del primer evento isquémico^{3,32}. En nuestro estudio, la tasa de mortalidad bruta a 1 año fue mayor en las mujeres que en los varones. Esta asociación se explicaba principalmente por la mayor edad y la mayor frecuencia de comorbilidades de las mujeres, tal como refleja el análisis de regresión, que mostró que las mujeres tenían en realidad un mejor pronóstico que los varones al cabo de 1 año de un primer IAMCEST. El peor pronóstico de los varones después de un IAMCEST se ha descrito previamente y es posible que refleje la mayor carga de riesgo cardiovascular y el mayor riesgo de reinfarcto^{25,33} a 1 año.

Limitaciones

Hay varias limitaciones importantes que es preciso considerar. En primer lugar, todos los datos se obtuvieron en los primeros 7 años de una red de traslado regional del IAMCEST. Por consiguiente, para algunas de las variables de tratamiento tan solo se dispone de unos pocos años de datos en el registro *Codi IAM*. Por ejemplo, el número de eventos de edema de pulmón no disponibles en los años 2010-2011 puede ser de hasta 60 eventos de un total de 1.979 (3%). Además, no se

dispuso de registros del tratamiento médico administrado por el servicio de emergencias médicas o prescrito al alta. Estos tratamientos tienen una repercusión favorable neta en la mortalidad tanto hospitalaria como a 1 año de seguimiento³. Sin embargo, la red tiene un protocolo estandarizado para la administración de fármacos como los antitrombóticos a todos los pacientes. No se dispuso de datos relativos a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el momento del estudio. Tampoco se dispuso de información sobre la causa de la muerte. Por consiguiente, no se puede establecer el peso que tuvieron las enfermedades cardiovasculares en la mortalidad total. Se consideró que la reperfusión epicárdica óptima era un flujo TIMI 3 al final de la intervención, pero no se dispuso de información sobre la resolución del segmento ST en el ECG ni sobre el grado TIMI de opacificación (*blush*) miocárdica para evaluar con mayor detalle la reperfusión. Además, y esto es algo que debe destacarse, el registro no dispone todavía de datos sobre el estado hormonal de las mujeres, que tiene una clara repercusión en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares³⁴. Deben tenerse en cuenta y registrarse los factores de riesgo relacionados con el sexo del paciente.

CONCLUSIONES

En la red de tratamiento de pacientes con IAMCEST *Codi IAM*, las mujeres fueron tratadas con ICP con lapsos superiores a los observados en los varones, pero mostraron similares tasas de

mortalidad y complicaciones a 30 días y menor mortalidad a 1 año del primer IAMCEST.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Carme Carrel por la preparación de los datos y el tratamiento estadístico.

FINANCIACIÓN

Este proyecto recibió en 2016 una subvención de investigación del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La evidencia previa ha puesto de manifiesto que las mujeres con un IAMCEST tienen peor pronóstico que los varones.
- Esta diferencia entre los sexos se ha explicado en parte por la mayor edad de las mujeres, su mayor frecuencia de comorbilidades y la menor aplicación de tratamientos basados en la evidencia.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La aplicación de la red de IAMCEST *Codi IAM* ha reducido progresivamente los tiempos hasta el tratamiento de reperfusión.
- A pesar de sus características de riesgo más desfavorables y de una mayor demora hasta el tratamiento, las mujeres presentaron unas complicaciones cardíacas a 30 días similares a las de los varones y menor mortalidad total a 1 año al tener en cuenta la edad y las comorbilidades.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2020.05.024>

BIBLIOGRAFÍA

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37:3232–3245.
2. Freisinger E, Fuerstenberg T, Malyar NM, et al. German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life. *Eur Heart J*. 2014;35:979–988.
3. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur Heart J*. 2017;38:3056–3065.
4. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Gender, age and risk of ST segment elevation myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 2014;44:902–909.
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.
6. EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group, Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, et al. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes. *Eur Heart J*. 2016;37:24–34.
7. Arnold SV, Smolderen KG, Kennedy KF, et al. Risk factors for rehospitalization for acute coronary syndromes and unplanned revascularization following acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001352.
8. Her AY, Shin ES, Kim YH, Garg S, Jeong MH. The contribution of gender and age on early and late mortality following ST-segment elevation myocardial infarction: results from the Korean Acute Myocardial Infarction National Registry with Registries. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15:205–214.
9. Piackova E, Jäger B, Farhan S, et al. Gender differences in short- and long-term mortality in the Vienna STEMI registry. *Int J Cardiol*. 2017;244:303–308.
10. Berger JS, Elliott L, Gallup D, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2009;302:874–882.
11. Carrillo X, Fernandez-Nofrerias E, Rodriguez-Leor O, et al. Early ST elevation myocardial infarction in non-capable percutaneous coronary intervention centres: in situ fibrinolysis vs. percutaneous coronary intervention transfer. *Eur Heart J*. 2016;37:1034–1040.
12. TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;312:932–936.
13. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, et al. Delayed Care and Mortality Among Women and Men With Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005968.
14. Sederholm Lawesson S, Isaksson RM, Thylén I, et al. Gender differences in symptom presentation of ST-elevation myocardial infarction - an observational multicenter survey study. *Int J Cardiol*. 2018;264:7–11.
15. Dracup K, McKinley S, Riegel B, et al. A randomized clinical trial to reduce patient prehospital delay to treatment in acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:524–532.
16. García-García C, Oliveras T, Rueda F, et al. Primary ventricular fibrillation in the primary percutaneous coronary intervention ST-segment elevation myocardial infarction era (from the “Codi IAM” Multicenter Registry). *Am J Cardiol*. 2018;122:529–536.
17. Sederholm Lawesson S, Isaksson RM, Ericsson M, et al. Gender disparities in first medical contact and delay in ST-elevation myocardial infarction: a prospective multicentre Swedish survey study. *BMJ Open*. 2018;8:e020211.
18. Thylén I, Ericsson M, Hellström Ångerud K, et al. First medical contact in patients with STEMI and its impact on time to diagnosis; an explorative cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015;5:e007059.
19. Nielsen CG, Laut KG, Jensen LO, et al. Patient delay in patients with ST-elevation myocardial infarction: time patterns and predictors for a prolonged delay. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:583–591.
20. Radovanovic D, Maurer L, Bertel O, et al. Treatment and outcomes of patients with recurrent myocardial infarction: a prospective observational cohort study. *J Cardiol*. 2016;68:498–503.
21. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010;304:763–771.
22. Hurtado-Martínez J, Pinar-Bermúdez E, Teruel-Carrillo F, et al. In-hospital and long-term mortality in women with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1113–1122.
23. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al. Propensity score-matched analysis of effects of clinical characteristics and treatment on gender difference in outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011;108:789–798.
24. Krishnamurthy A, Keeble C, Burton-Wood N, et al. Clinical outcomes following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction according to sex and race. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8:264–272.
25. García-García C, Molina L, Subirana I, et al. Sex-based differences in clinical features, management, and 28-day and 7-year prognosis of first acute myocardial infarction. *RESCATE II study Rev Esp Cardiol*. 2014;67:28–35.
26. Kang SH, Suh JW, Yoon CH, 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;109:787–793.
27. Grau M, Sala C, Sala J, et al. Sex-related differences in prognosis after myocardial infarction: changes from 1978 to 2007. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:847–855.
28. Marrugat J, Sala J, Masiá R, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. *Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera*. *JAMA*. 1998;280:1405–1409.
29. Chokshi NP, Iqbal SN, Berger RL, et al. Sex and race are associated with the absence of epicardial coronary artery obstructive disease at angiography in patients with acute coronary syndromes. *Clin Cardiol*. 2010;33:495–501.
30. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124:1414–1425.
31. 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.
32. Puymirat E, Simon T, Steg PG, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012;308:998–1006.
33. Lawesson SS, Stenestrand U, Lagerqvist B, Wallentin L, Swahn E. Gender perspective on risk factors, coronary lesions and long-term outcome in young patients with ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2010;96:453–459.
34. Rich-Edwards JW, Kaiser UB, Chen GL, Manson JE, Goldstein JM. Sex and gender differences research design for basic, clinical, and population studies: essentials for investigators. *Endocr Rev*. 2018;39:424–439.