

Tesis Doctoral

**Factores pronósticos en el infarto
agudo de miocardio: el papel del
sexo y de los avances
terapéuticos recientes**

Miguel Jesús Gil García
Año 2001

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Medicina Preventiva y Salud Pública.

Programa de Salud Pública y Metodología de la Investigación Biomédica
Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

Título: Factores pronósticos en el infarto agudo de miocardio: el papel del sexo y de los avances terapéuticos recientes

Memoria presentada por Miguel Jesús Gil García para optar al grado de Doctor en Medicina

Director: Jaume Marrugat de la Iglesia

Miguel Gil García amb DNI 40.883.131 nascut a Madrid el 21 de Juny de 1963 i amb domicili a Barcelona, CP 08029, carrer Mallorca 53, 3^o2^aA, tel 934396773.

EXOSO:

Que compleixo els requisits per presentar la tesi en forma de treballs publicats d'acord amb la normativa aprovada per la Comissió de doctorat en la sessió del 15 de novembre de 1994.

Títol de la tesi: Factores pronósticos en el infarto agudo de miocardio: el papel del sexo y de los avances terapéuticos recientes

Director: Jaume Marrugat de la Iglesia

Programa: Salut Pública i Metodologia de la Recerca Biomèdica

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, i Medicina preventiva

Treball publicat	Revista	Factor d'impacte
Sex differences in survival rates after acute myocardial infarction	Journal of cardiovascular risk 1999;6:89-97	---
Relationship of therapeutic improvements and 28-day case fatality in patients hospitalized with acute myocardial infarction between 1978 and 1993	Circulation 1999;99:1767-1773	9,903
Role of age and sex in short-term and long term mortality after a first Q-wave myocardial infarction	J Epidemiol Community Health 2001;55:487-493	1,698
Suma del factor d'impacte		11,6

El 75% del factor d'impacte de la millor revista de l'àrea temàtica, excloses les revistes de treballs de revisió, es 7,43.

Per aixó,

DEMANO:

L'autorització per a presentar la tesi en forma de recull de treballs publicats. La qual cosa espero obtenir

Miguel Gil García
Signatura de la persona interessada

Jaume Marrugat de la Iglesia
Vist-i-plau del director de la tesi

BELLATERRA (Cerdanyola delVallès), 1 d'maig de 2001
COMISSIÓ DE DOCTORAT
UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

Quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que, de una manera directa o indirecta han contribuido a la realización de esta tesis en especial a:

Jaume Marrugat por lo mucho que me ha enseñado en todos estos años, tanto en lo profesional como en lo humano y, por haber conseguido, en tiempo record, que pueda escribir estas líneas de agradecimiento en la tesis. Gracias Jaume.

Joan Sala y Rafael Masià, por aunar conocimiento clínico, curiosidad investigadora, rigor científico y además, por compartirlos conmigo en Ruplà.

Roberto Elosua, por lo fácil que resulta trabajar con él, y porque nos vamos encontrando en diferentes etapas de nuestras vidas, lo cual es siempre es motivo de alegría.

Joan Vila, Marco Pavesi, Andrew Maguire, Josep Maria Manresa y Rosa Lamarca por las eternas discusiones estadísticas, que siempre tenían un buen final en el Frick.

La parte lipídica del grupo (Mariano Sentí, Maribel Covas, Silvia Martín, Montse Fitó, Marta Tomás, Roger Anglada y Mercedes Alcántara) por la maravillosa interacción que hemos conseguido.

Teresa Vázquez, Yolanda Ferrer, Izabela Rohlfz, Ana Garcia y Marta Cabañero por su eficacia en el trabajo, que lo facilita todo, y porque, a pesar de no compartir mis aficiones culinarias, siempre me dejan elegir el restaurante.

los que han ido emprendiendo otros rumbos, pero que siempre están en el recuerdo, especialmente a Araceli Pena, Glòria Pérez, Pere Rosset y Xavier Albert.

Carolina Pijem porque además, me ha ayudado inestimablemente en la confección del manuscrito.

Al personal de la Unidad Coronaria del Hospital Universitario Josep Trueta y a los demás componentes del grupo REGICOR en Girona.

El IMIM como institución y a todas y cada una de las personas que lo componen, por el entorno de formación, colaboración y amistad que se ha creado.

A mis compañeros de la Direcció de Planificació i Avaluació del Consorci Sanitari de Barcelona porque, de una manera u otra también han tenido que aguantar mis nervios de última hora... y por todos estos años.

A todos mis amigos, que ellos ya saben quienes son, por estar allí.

Y sobre todo a mi familia y en especial a las "enanitas", Elena y Ana, por los buenos momentos que me hacen pasar.

A mis padres, por su cariño y por su ejemplo



ÍNDICE

Índice

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ETIOPATOGENIA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	3
1.1.1. <i>Patogénesis de la cardiopatía isquémica</i>	3
1.1.2. <i>Manifestaciones de la cardiopatía isquémica</i>	5
1.1.3. <i>Factores de riesgo de cardiopatía isquémica</i>	6
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.....	8
1.2.1. <i>Incidencia de infarto agudo de miocardio</i>	9
1.2.2. <i>Letalidad por infarto agudo de miocardio</i>	10
1.2.3. <i>Mortalidad por infarto agudo de miocardio</i>	12
1.2.4. <i>Tendencias en la mortalidad por infarto agudo de miocardio. Influencia de la incidencia y el pronóstico (letalidad)</i>	14
1.3. MANEJO DEL PACIENTE CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	20
1.3.1. <i>Atención urgente</i>	21
1.3.2. <i>Atención precoz</i>	22
1.3.3. <i>Atención en el período tardío intrahospitalario</i>	33
1.3.4. <i>Prevención secundaria</i>	35
1.4. INFLUENCIA DE LOS CAMBIOS EN LA ASISTENCIA MÉDICA SOBRE LA LETALIDAD POR INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	37
1.4.1. <i>Cambios en la atención prehospitalaria al paciente con IAM</i>	39
1.4.2. <i>Cambios en la atención médica hospitalaria y su impacto</i>	43
1.5. EL PAPEL DEL SEXO EN LA SUPERVIVENCIA TRAS UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	48
1.5.1. CAPÍTULO 1: DIFERENCIAS ENTRE SEXOS EN LA SUPERVIVENCIA TRAS UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	48
2. OBJETIVOS	58
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	59
4. RESULTADOS	60
4.1. CAPÍTULO 2: RELACIÓN DE LAS MEJORAS TERAPÉUTICAS Y LA LETALIDAD A 28 DÍAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS TRAS UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO ENTRE 1978 Y 1993 EN GIRONA	60
4.2. CAPÍTULO 3: PAPEL DE LA EDAD Y EL SEXO EN LA MORTALIDAD A CORTO Y LARGO PLAZO TRAS UN PRIMER INFARTO AGUDO TRANSMURAL	68

5. DISCUSIÓN	76
5.1. EL PAPEL DE LOS AVANCES TERAPÉUTICOS RECIENTES EN LA LETALIDAD A 28 DÍAS EN LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	78
5.1.1. <i>Análisis de las tendencias en la letalidad</i>	79
5.1.2. <i>Efectividad de los tratamientos en los períodos estudiados</i>	84
5.2. EL PAPEL DEL SEXO Y LA EDAD EN EL PRONÓSTICO A CORTO Y LARGO PLAZO TRAS UN PRIMER IAM TRANSMURAL.....	89
5.2.1. <i>Posibles explicaciones</i>	91
6. CONCLUSIONES	97
7. BIBLIOGRAFÍA	99

1.- INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El control o curación de la mayor parte de las enfermedades infecciosas en los países industrializados ha hecho que las enfermedades crónicas se conviertan en el principal problema de salud.¹ Entre estas enfermedades crónicas, la cardiopatía isquémica (CI) es en la actualidad responsable de hasta un 29% de los fallecimientos en los países industrializados,² lo que la convierte en la principal causa de muerte. Las proyecciones indican que en el año 2020 lo seguirá siendo.^{3,4}

La CI clínica generalmente es el resultado de un proceso arterioscleroso que empieza precozmente en la edad adulta y no produce síntomas o signos durante muchos años, siendo su principal manifestación el infarto agudo de miocardio (IAM).

El IAM es una enfermedad muy letal y aproximadamente el 50% de los pacientes fallecen durante el primer mes (letalidad poblacional).⁵ Esta letalidad poblacional parece haberse alterado poco en los últimos 30 años. En cambio, se ha producido un pronunciado descenso en la letalidad de los pacientes tratados en el hospital en las últimas décadas, por la introducción de las unidades coronarias (UC) y las mejoras en el tratamiento en la fase aguda del IAM. Esta aparente paradoja se explica si consideramos que, en aproximadamente el 20% de los casos de CI, la primera manifestación de la enfermedad es la muerte súbita^{6,7} y que dos terceras partes de las muertes atribuidas a un IAM ocurren antes de que el paciente llegue al hospital.⁵

Por otro lado, el riesgo de padecer un IAM es de 2 a 7 veces menor en las mujeres que en los hombres, mientras que la letalidad poblacional a 28 días estandarizada por edad es ligeramente superior en las mujeres.⁵ Si consideramos únicamente los casos hospitalizados, esta letalidad en las mujeres es claramente superior a la de los hombres.⁵ Las diferencias en la edad y la comorbilidad (particularmente diabetes, hipertensión y fallo cardíaco) entre hombres y mujeres explican parcialmente estas diferencias en la letalidad aunque, en diversos estudios, este peor pronóstico permanece tras ajustar por

los distintos factores confusores. Los mecanismos implicados en este exceso de riesgo en las mujeres no han sido concluyentemente establecidos.

La presente tesis se centra en el pronóstico de los pacientes hospitalizados. Concretamente, aborda el papel del sexo en la supervivencia tras un IAM, y cómo la introducción de nuevos tratamientos ha mejorado el pronóstico de los pacientes ingresados en un hospital.

1.1. Etiopatogenia de la cardiopatía isquémica

1.1.1. Patogénesis de la cardiopatía isquémica

La CI es un trastorno de la función cardíaca derivado del compromiso circulatorio de las arterias coronarias que provoca áreas de baja perfusión con la consiguiente privación miocárdica de oxígeno.⁸ Las causas más frecuentes de compromiso vascular son la arteriosclerosis y el espasmo coronario.

Respecto a la patogénesis de la CI, Ross⁹ integró las 2 teorías clásicas existentes (von Rokitsky (1852) y Virchow (1856)) y relacionó el inicio de la arteriosclerosis con un mecanismo de repuesta al daño sufrido por la íntima vascular.

En este sentido, Fuster^{10,11} propuso una clasificación fisiopatológica, que refleja adecuadamente la formación y evolución de la lesión vascular coronaria, y su relación con la evolución de la CI. Esta clasificación distingue 3 estadios evolutivos en la patogénesis de la CI:

- Tipo I: se evidencia una alteración endotelial, fundamentalmente debida a turbulencias del flujo sanguíneo que provoca el acumulo de lípidos y monocitos.
- Tipo II: aparición de una denudación de la capa íntima, con adhesión de plaquetas por la liberación de productos tóxicos de los macrófagos; se produce una lesión fibrosa de la íntima, que es recubierta por una cápsula de tipo lipídico. Cuando esta cápsula se rompe se inicia la siguiente fase.
- Tipo III: en esta última fase, la denudación endotelial penetra hasta la capa media, dejando al descubierto el colágeno, que será el responsable de la activación de la trombosis. Cuando los trombos formados son grandes, pueden llegar a ocluir la luz vascular o desprenderse e impactar en un territorio distal de la circulación coronaria, provocando la isquemia del tejido miocárdico.

Los estudios de Maseri¹² demostraron que la vasoconstricción es otro factor importante en el desarrollo de los síndromes coronarios. Los mecanismos que relacionan el proceso arteriosclerótico y la vasoconstricción hacen referencia a un desequilibrio entre las sustancias que causan relajación de las fibras musculares lisas vasculares (*endotelium-derived relaxing factor* (EDRF), prostaciclina, acetilcolina y bradikinina), y las constrictoras (tromboxano A2, serotonina plaquetaria y trombina). En circunstancias normales, predomina la relajación mediada por el EDRF; cuando se daña el endotelio, la constricción puede predominar, agravando la obstrucción vascular arteriosclerótica.

Una vez establecido el cese del flujo sanguíneo, la lesión miocárdica es reversible durante los primeros 15-20 minutos. Después y, hasta las 3-6 horas, se establece una zona de necrosis desde el subendocardio al subepicardio donde la circulación colateral es más importante. El grado de recuperación del músculo es inversamente proporcional a la duración de la isquemia. Una vez instaurada la necrosis se produce una pérdida localizada de la función miocárdica que altera la función ventricular en pocos minutos, provocando la reducción del gasto cardíaco y de la fracción de eyección. Además, la zona infartada provoca una alteración de la conducción eléctrica intramiocárdica que puede desencadenar arritmias.

En los últimos tiempos, se está desarrollando una nueva visión del proceso fisiopatológico de la arteriosclerosis como proceso esencialmente inflamatorio.¹³ Esta visión revitaliza una de las más antiguas teorías etiopatogénicas de la enfermedad,¹⁴ según la cual es concebible que ciertos agentes infecciosos puedan actuar como desencadenantes de este proceso inflamatorio que deriva en arteriosclerosis. Una vez más, se difuminaría la división tradicional entre las enfermedades infecciosas y las enfermedades crónicas no transmisibles, de las que la enfermedad cardiovascular es una de sus representantes más emblemáticas. Estas infecciones actuarían como factores iniciadores o coadyuvantes de la lesión endotelial y de la acumulación de lípidos en la placa arteriosclerótica. En la actualidad la mayor parte de estudios epidemiológicos y experimentales se han centrado en el posible efecto aterogénico de diversos organismos (*Citomegalovirus*, *Chlamydia pneumoniae* y *Helicobacter pylori*). Los resultados de estudios prospectivos publicados en los últimos años no han

contribuido a clarificar la situación. De todas maneras, es posible que reactivaciones periódicas de estos agentes —altamente prevalentes y capaces de mantenerse largo tiempo en el organismo, incluyendo la pared arterial, en estado de latencia— resulten en daños en la pared arterial que desencadenen o favorezcan el proceso de formación de la placa de arteriosclerosis por mecanismos diversos.¹⁵ Mientras no se aporten nuevas evidencias, los esfuerzos preventivos contra la enfermedad cardiovascular deberán centrarse en los clásicos factores de riesgo cardiovascular y en la promoción de hábitos de vida saludables.

1.1.2. Manifestaciones de la cardiopatía isquémica

La CI puede manifestarse de diversos modos. De acuerdo con una revisión realizada en 1979 por la Organización Mundial de la Salud (OMS),¹⁶ la CI incluye las siguientes manifestaciones clínicas:

- Paro cardíaco primario: es un acontecimiento súbito, asociado a un fenómeno de inestabilidad eléctrica cardíaca, que muy frecuentemente desemboca en una fibrilación ventricular. Se asocia al término Muerte Súbita Cardíaca (MSC) si deviene la muerte en un período de tiempo corto (menos de 24 horas) después de los síntomas. En los enfermos con cardiopatía isquémica, la MSC es la forma más frecuente de fallecimiento, ya que aproximadamente el 50% de estos pacientes muere por esta causa en algún momento de la evolución de la enfermedad. Además la MSC es la primera forma de presentación de la CI en el 19-26% de los pacientes.⁷

En un estudio llevado a cabo en Girona,¹⁷ la tasa de muerte súbita de origen cardíaco fue de 37,5 por 100.000 habitantes. Dicha tasa era significativamente mayor en los varones (67,8 vs 15,4) y en los grupos de edad más avanzados. Cabe destacar también que únicamente un 35% de los fallecidos por MSC llegaron a ser atendidos en un hospital.

- Angina de pecho: caracterizada por dolor, opresión o malestar torácico atribuible a una isquemia miocárdica transitoria de duración generalmente inferior a 45 minutos. Es la forma de presentación de la CI en el 40% de los casos. Según su presentación clínica se clasifica en: angina de esfuerzo, de reposo o mixta. Según su forma evolutiva se distinguen las anginas estables y las inestables, dependiendo de si las características clínicas varían en el último mes o no. La supervivencia al mes del episodio es del 95%.
- Isquemia Miocárdica silente: es un tipo de manifestación de la CI, que no presenta síntomas clínicos y que sólo es objetivable mediante registro electrocardiográfico (ECG).
- Infarto de Miocardio: consiste en una necrosis de un área más o menos extensa del miocardio, y que se diagnostica por la clínica de dolor torácico, el ECG y los cambios en los enzimas séricos. Es la forma inicial de presentación en el 40% de los casos de CI.¹⁸

1.1.3. Factores de riesgo de cardiopatía isquémica

Los factores de riesgo de cardiopatía isquémica pueden clasificarse en mayores o menores, según la magnitud de la asociación existente y, por otra parte, en modificables o no modificables. Los factores de riesgo considerados clásicamente mayores y modificables son las dislipemias, la hipertensión y el tabaquismo. Otros factores de riesgo modificables son el sedentarismo, la dieta, la diabetes, la obesidad y otros más recientemente señalados como los factores homeostáticos, la homocisteína, los anticonceptivos orales, el hierro, los agentes infecciosos y los psicosociolaborales. Entre los factores de riesgo no modificables se incluyen la edad, el sexo y los antecedentes familiares de CI.¹⁹

La prevención primaria interviene a nivel de los factores de riesgo cardiovascular (FRC) conocidos y modificables de la enfermedad. Los esfuerzos de prevención deben dirigirse a la modificación de los factores de riesgo clásicos (tabaquismo, hipercolesterolemia), el tratamiento de

enfermedades asociadas (HTA, diabetes) y promover estilos de vida saludables. Estos pueden ser abordados desde una estrategia poblacional y/o de alto riesgo.²⁰

1.2. Epidemiología del infarto agudo de miocardio

Para el estudio de la magnitud del problema de la CI en una zona, se suelen utilizar tres fuentes de información: los datos de mortalidad extraídos de los boletines de defunción, los datos procedentes del estudio de las altas hospitalarias y los estudios poblacionales específicamente diseñados para establecer la incidencia de IAM en zonas geográficas bien definidas (registros poblacionales).²¹

Clásicamente, la evaluación de la magnitud del problema y de su tendencia temporal se realiza a partir de los registros oficiales de mortalidad. Sin embargo, esta información está limitada por diversos factores relacionados con la cumplimentación y codificación de los mismos (formación específica del médico declarante, utilización de causas demasiado generales y cambios en la clasificación internacional de enfermedades, entre otras). Además, la metodología no está estandarizada entre los diferentes países lo que limita la comparabilidad.

Los registros poblacionales, además de registrar los casos mortales, registran los casos no fatales, lo que permite establecer la incidencia acumulada de la enfermedad (número total de casos) y la letalidad, definida como la proporción de pacientes con IAM que fallecen en los primeros 28 días. Asimismo, recogen la existencia de antecedentes de IAM, lo que permite distinguir la incidencia (sólo primeros episodios) de la incidencia acumulada o ataque (primeros episodios más recurrentes). Además, en los pacientes fallecidos, se puede diferenciar sí la muerte ha sido extrahospitalaria o dentro del hospital.

Dada la relación existente entre los binomios factores de riesgo-incidencia, tratamiento-letalidad y prevención secundaria-recurrencias, el cálculo de estos indicadores es muy útil en la evaluación de los programas de intervención para determinar las contribuciones relativas de los esfuerzos de prevención primaria, del tratamiento y de la prevención secundaria en la reducción de las tasas de mortalidad por IAM (ver punto 1.2.4).

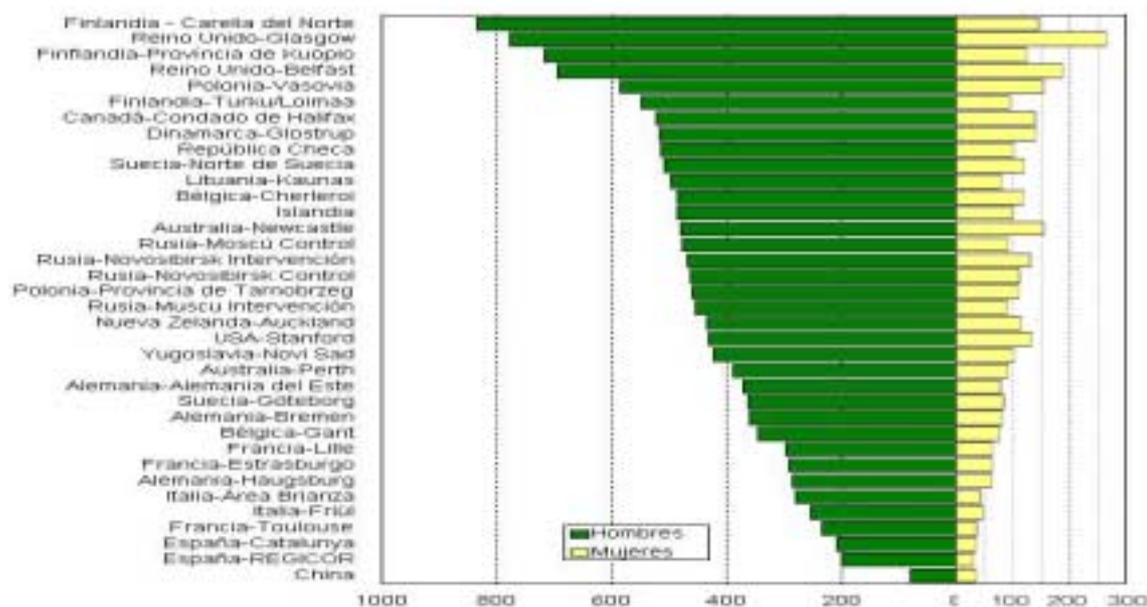
1.2.1. Incidencia de infarto agudo de miocardio

Los datos de incidencia de IAM disponibles de la población española proceden de tres estudios: el OMS-MONICA-Cataluña²² (zona de la periferia de Barcelona con unos 800.000 habitantes), el Registre Gironí del Cor (REGICOR)^{23,24} (área de Girona con unos 550.000 habitantes) y el estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquémica Coronaria Aguda), registro poblacional realizado en 8 comunidades autónomas con una base poblacional de unos 8 millones de habitantes.²⁵

En el período 1990-1992, la tasa de incidencia acumulada o ataque (casos nuevos y recurrentes) por 100.000 habitantes en el grupo de edad de 35 a 64 años y estandarizada por edad fue en Girona de 200 en hombres y 31 en mujeres.²⁴ En los cálculos se incluyen los IAM seguros tanto fatales como no fatales y los IAM fatales posibles o con datos insuficientes (definición de caso 1 propuesta por el estudio MONICA²⁶). Datos correspondientes al período 1990-97 en Girona indican que la tasa de incidencia acumulada es similar a la de 1990-1992.²⁷ En el MONICA-Cataluña, y durante el período 1985-1994 esta tasa fue de 210 en hombres y 35 en mujeres.²² Por otro lado, el registro IBERICA demuestra una importante variabilidad en las tasas de ataque entre las zonas de España participantes.²⁵

Según estos datos, la incidencia acumulada (ataque) de IAM en España es inferior a la de los países del norte de Europa, Estados Unidos o Australia y similar a las de otros países mediterráneos industrializados.²² Asimismo se observa una gran variabilidad entre los diferentes países (Figura 1).

Figura 1. Incidencia comparativa internacional por infarto agudo de miocardio



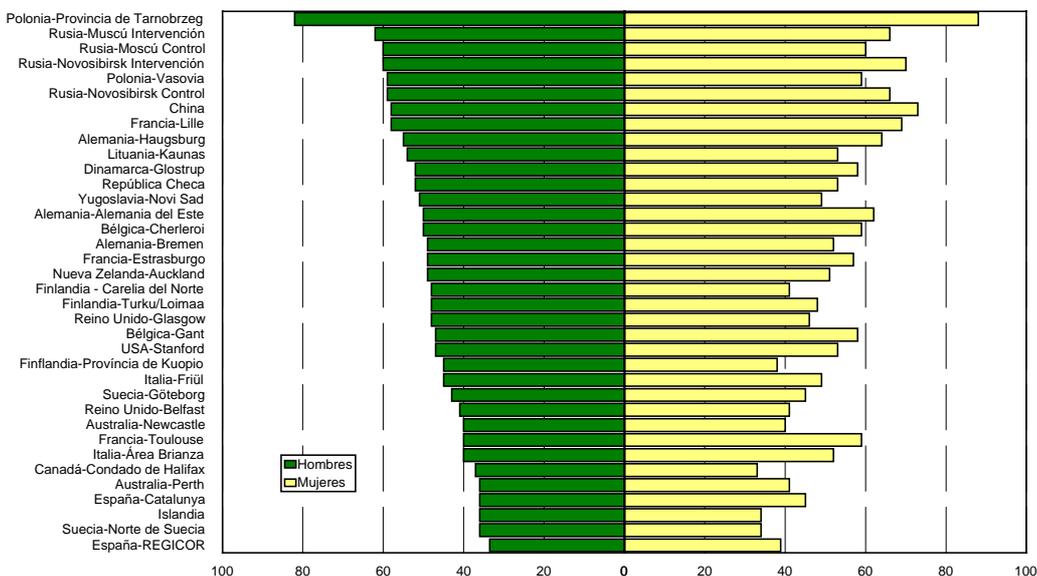
Adaptado de: Tunstall- Pedoe H et al. Contributions of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations²²

1.2.2. Letalidad por infarto agudo de miocardio

La letalidad por IAM es la proporción entre el número de IAM fatales y el número de IAM totales o, dicho de otra manera, es la mortalidad entre los pacientes que desarrollan un IAM, lo que representa una medida del pronóstico de dichos pacientes.

La proporción de enfermos con IAM que fallecen en los primeros 28 días (letalidad poblacional) en el grupo de edad de 35 a 64 años es muy elevada y superior en las mujeres (53,8%) que en los hombres (49%).²² En España, la media anual es del 33,5% en hombres y del 38,9% en mujeres en el estudio REGICOR (período 1990-1992);²⁴ del 36,7% en hombres y 45,5% en mujeres en el MONICA-Catalunya²² (período 1985-1994) y del 31,4% en hombres y del 32,2% en mujeres en el estudio IBERICA, donde además se refleja cierta variabilidad geográfica en las zonas analizadas.²⁸ A diferencia de la incidencia, la variabilidad entre los diferentes países en la letalidad poblacional es mucho menor (Figura 2).

Figura 2. Letalidad comparativa internacional por infarto agudo de miocardio en los primeros 28 días



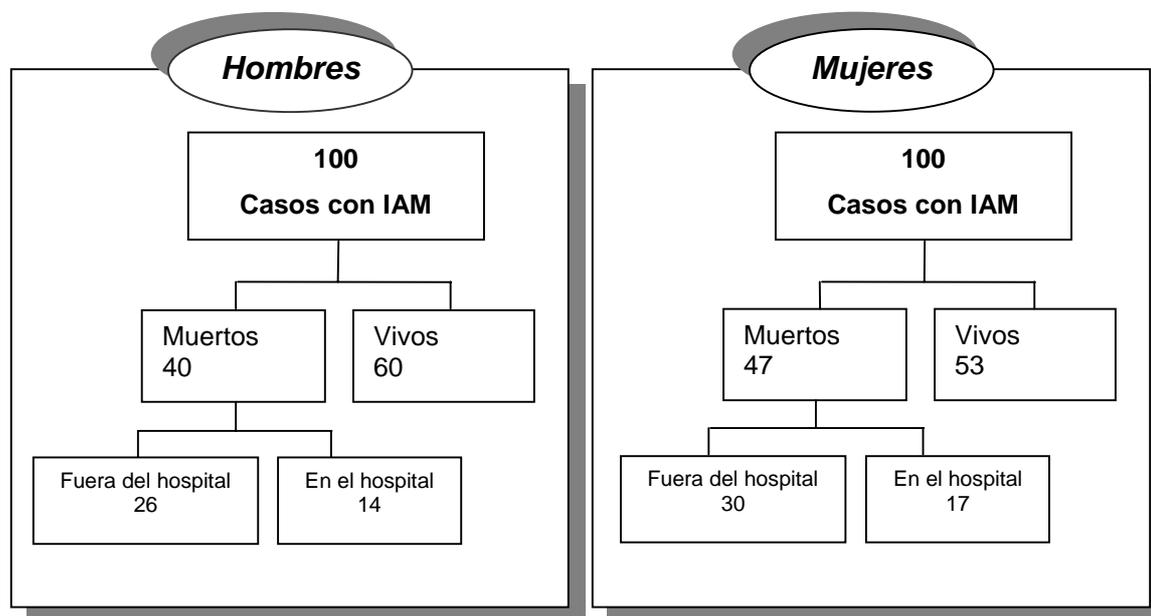
Adaptado de: Tunstall- Pedoe H et al. Contributions of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality:10-year results from 37 WHO MONICA project populations²²

En un 20% de los casos, la primera manifestación de la CI es la muerte súbita¹⁷ y 2/3 partes de los pacientes con IAM que mueren, fallecen antes de llegar al hospital (mortalidad extrahospitalaria).^{5;29-31} Además, la mitad de los que fallecen extrahospitalariamente presentan antecedentes reconocidos de CI.³²

En los pacientes hospitalizados la letalidad es menor (21,8% en hombres y 26,9% en mujeres, estudio MONICA período 1985-1990).⁵ En España, estas cifras son del 20,7% en hombres y del 28% en mujeres en el estudio REGICOR (período 1990-1992) y del 15% en hombres y del 21,6% en mujeres en el estudio MONICA-Cataluña (período 1985-1990).⁵

En la Figura 3 se refleja el algoritmo de letalidad a 28 días por IAM según el lugar de fallecimiento (hospitalario o extrahospitalario) en los hombres y mujeres del estudio REGICOR durante el período 1990-1997.

Figura 3. Algoritmo de la letalidad a 28 días y lugar de fallecimiento, de los hombres y mujeres tras un infarto agudo de miocardio. Período 1990-1997



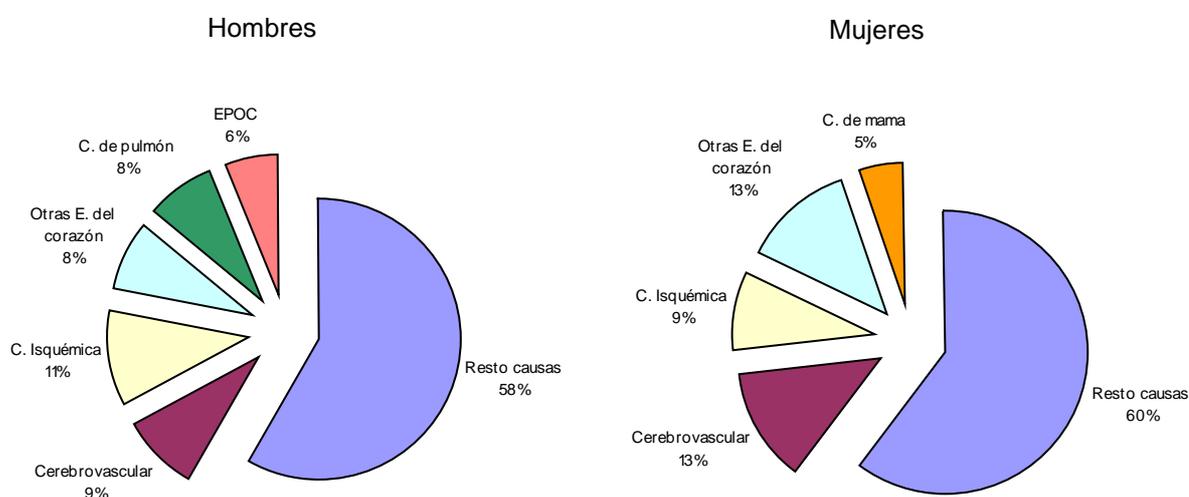
La introducción de nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos, a partir de mediados de la década de los ochenta, ha tenido un impacto limitado en la letalidad poblacional por IAM ya que, la mayor parte de los fallecimientos en la fase aguda se producen antes de llegar a los hospitales y, la mayoría, sin llegar siquiera a recibir atención sanitaria. Por lo tanto, deberían destinarse esfuerzos a reducir el número de pacientes que mueren antes de llegar a los hospitales tras sufrir un IAM, tratando las complicaciones eléctricas precoces o aumentando la accesibilidad de los servicios sanitarios (ver punto 1.4.1).

1.2.3. Mortalidad por infarto agudo de miocardio

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa principal de muerte en el mundo y fue responsable de 15 millones de fallecimientos en 1996 (29% del total de fallecimientos).³³ La principal causa de muerte por ECV es el IAM, responsable de aproximadamente 7 millones de fallecimientos, la mitad de los cuales ocurren en el tercer mundo.³³

Las ECV en España son la primera causa de mortalidad tanto en mujeres como en hombres.³⁴ La CI, como causa individual, es responsable del 11,8% de los fallecimientos en los hombres, siendo la primera causa de mortalidad y la segunda causa de años potenciales de vida perdidos (APVP) tras los accidentes de tráfico. En las mujeres es la tercera causa de mortalidad (9,5% del total de muertes) tras el accidente cerebrovascular (ACV) y el grupo de otras enfermedades del corazón (Figura 4).

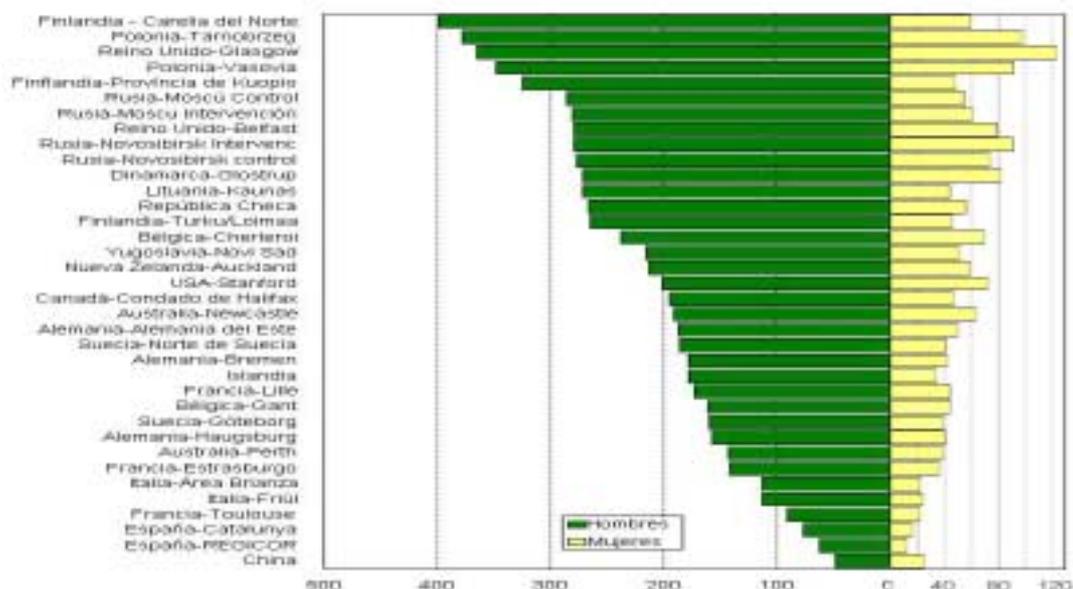
Figura 4. Causas de mortalidad en hombres y mujeres en España. Año 1997



Fuente: Boletín Epidemiológico semanal³⁴

Gran parte de la información existente sobre mortalidad por IAM deriva de los registros oficiales de mortalidad a partir de los boletines de defunción. Estas cifras generalmente están infraestimadas respecto de la información derivada de los registros poblacionales.²² Al igual que la incidencia, la mortalidad por IAM es superior en hombres que en mujeres y hay una gran variabilidad entre países (Figura 5). Esta variabilidad se reproduce, a menor escala, en las distintas Comunidades Autónomas Españolas.^{35,36}

Figura 5. Mortalidad comparativa internacional por infarto agudo de miocardio



Adaptado de: Tunstall- Pedoe H et al. Contributions of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations²²

1.2.4. Tendencias en la mortalidad por infarto agudo de miocardio. Influencia de la incidencia y el pronóstico (letalidad)

El conocimiento de las tendencias en la mortalidad y la incidencia por IAM es esencial por el impacto en la salud pública, así como por los grandes costes sociales, económicos y de servicios sanitarios que esta enfermedad origina.

Al igual que existe una gran variabilidad en las tasas de mortalidad por IAM, también se distinguen diferentes patrones en las tendencias en la mortalidad dependiendo de la zona geográfica.^{35,37} En general, se puede observar una división entre la Europa del Este y la del Oeste en estas tendencias, especialmente en hombres. En los países occidentales se produjo un incremento en las tasas de mortalidad hasta finales de los sesenta para disminuir considerablemente a partir de entonces.³⁷⁻⁴⁰ Este descenso en los países occidentales es más evidente en los países con tasas de incidencia más alta (Finlandia, Escocia, EEUU...) que en los países donde la incidencia es baja (España, Japón). Por el contrario, en varios países del Este se ha

observado un incremento en las tasas de mortalidad similar al que se dio en los países occidentales antes de 1970.^{38,41,42} Un tercer patrón lo representaría Japón donde, a pesar de la baja mortalidad, de la progresiva industrialización del país y de la occidentalización de la dieta, se ha producido un continuo descenso de la mortalidad.³⁷ De todas formas, esta baja mortalidad podría explicarse, al menos parcialmente, por un problema de mala codificación de la causa básica de mortalidad.⁴³

En España la mortalidad por IAM disminuyó entre los años 1950 y 1967.³⁸ Entre los años 1967 y 1976 se registró un ligero aumento posiblemente debido a una mejora en los sistemas de información y documentación.⁴⁴ A partir del año 1978, las cifras de mortalidad se han estabilizado o decrecen.^{35,45} Esta tendencia a partir de 1978 ha sido confirmada por otros autores que han analizado los datos de mortalidad en las distintas comunidades autónomas.^{35,45-}

49

En 1978 se celebró en Bethesda la “Primera conferencia sobre el descenso de la mortalidad por enfermedad cardiovascular”.⁵⁰ Esta conferencia dio lugar a la puesta en marcha de los dos principales estudios de base poblacional: el estudio MONICA (MONItoring of trends and determinants of Cardiovascular disease)²⁶ y el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities).⁵¹ Estos estudios tienen como objetivos: evaluar si los cambios en la mortalidad que reflejan las estadísticas oficiales son reales o son secundarios a cambios en criterios diagnósticos o a causas competitivas, y analizar en qué medida estos cambios son secundarios a cambios en los niveles de factores de riesgo de la población o a una mayor supervivencia de los pacientes con CI.

De un modo general, los cambios en la mortalidad por IAM pueden deberse a: cambios en las tasas de incidencia de IAM, cambios en la supervivencia después de un episodio coronario agudo (letalidad), o combinaciones de ambas cosas. Por todo esto, es necesario conocer la incidencia y la letalidad para determinar las contribuciones relativas de los esfuerzos de prevención primaria, del tratamiento y de la prevención secundaria en la reducción de las tasas de mortalidad. Los cambios en las tasas de incidencia de IAM (primeros episodios) reflejan los efectos de la prevención primaria a través de la

modificación del perfil de riesgo cardiovascular de la comunidad. Los cambios en la letalidad se relacionan con cambios en el manejo del paciente coronario (tratamiento) o con cambios en la historia natural de la enfermedad,⁵² mientras que los cambios en la tasa de recurrencias se relacionarían con cambios en la prevención secundaria de la enfermedad (tanto el control de los factores de riesgo como en el manejo farmacológico de dichos pacientes). Aún así, la realidad es más compleja y los efectos del tratamiento y la prevención se solapan.⁵³⁻⁵⁵

Para la evaluación del efecto de las medidas preventivas, la incidencia —que incluye sólo los primeros IAM— es de mayor interés que una estimación que incluya los eventos recurrentes de un mismo individuo (incidencia acumulada o tasa de ataque).⁵⁶ Sin embargo, pocos estudios que analizan tendencias consideran la verdadera incidencia.⁵⁷ La inclusión de los casos recurrentes sobrestimaría la verdadera tasa de incidencia (primeros casos). Además, debido a la mejoría en el tratamiento y prevención secundaria, la incidencia de eventos recurrentes puede cambiar a lo largo del tiempo, dando lugar a un sesgo de tendencia. De todos modos, un estudio concluye que el cálculo de las tasas basadas en el número total de IAM (tasa de ataque) sobrestima la verdadera incidencia (primeros casos) en un 20-30%, pero refleja las tendencias de las tasas de primeros eventos con razonable precisión.⁵⁸

Según diversos estudios, la disminución de los factores de riesgo clásicos (fundamentalmente colesterol, consumo de tabaco e hipertensión) fue la principal responsable de la disminución en las tasas de mortalidad hasta mediados de los 1980.^{53,57,59-63} Así, la disminución de la mortalidad predicha por los cambios en los niveles de los factores de riesgo clásicos en estos estudios fue de la misma magnitud que la disminución de la mortalidad observada. Sin embargo, a partir de la segunda mitad de la década de los 80, el descenso de la mortalidad observado era superior al predicho por los cambios en los factores de riesgo.⁶⁴ Esto sugiere un aumento en la importancia relativa de la contribución de los cambios en la atención médica (tratamiento y prevención secundaria) en la disminución de la mortalidad, que excede a la contribución de la reducción de los factores de riesgo en población sana.

La estimación de la magnitud de la contribución de ambos factores en la disminución de la mortalidad por IAM es difícil y varía dependiendo del país y del período analizado. En EEUU, los cambios en el tratamiento explicarían el 43% de la disminución de la mortalidad observada entre 1980 y 1990, los cambios en la prevención secundaria el 29% y la prevención primaria únicamente el 25%.⁶⁵ En Escocia, el 40% de las muertes por IAM prevenidas en 1994 (comparadas con las que se esperaría al aplicar las tasas de mortalidad de 1975), se pueden atribuir a cambios en el tratamiento (ya sea tratamiento en la fase aguda o prevención secundaria), mientras que el 51% se atribuirían a la reducción en los factores de riesgo cardiovascular.⁶⁶ Los estudios finlandeses concluyen que hasta el 80% del descenso en la mortalidad por IAM puede atribuirse a cambios en el perfil de factores de riesgo entre 1972-1992.⁶⁷ En Nueva Zelanda el 40% del descenso entre en la mortalidad por IAM observado entre 1968 y 1981 podría atribuirse a mejoras en el tratamiento.⁶⁸

La contribución relativa de los distintos factores de riesgo (tabaquismo, colesterol, HTA) varía según los países y los períodos. En Escocia⁶⁶ el factor que más contribuyó fue el descenso del tabaquismo, factor que apenas influyó en un estudio americano.⁶⁵ Por otro lado, la reducción de los niveles de colesterol fue especialmente relevante en Finlandia⁶⁷ mientras que apenas se modificaron en Escocia en el período analizado.⁶⁶

Otra manera de distinguir los efectos del control de los factores de riesgo cardiovascular y del tratamiento, para sacar conclusiones de los programas de intervención, es mediante la correlación entre la incidencia y la mortalidad. Disminuciones de la incidencia con cambios paralelos en la mortalidad apuntan a una mejora del control de los factores de riesgo. Por contra, reducciones de la mortalidad sin cambios en la tendencia de la incidencia sugerirían una mejoría en el tratamiento. Sin embargo, la realidad nunca es tan esquemática. Por ejemplo, una mejoría en el control de los factores de riesgo puede traducirse además de en una reducción de la incidencia, en una disminución de la gravedad de los casos, y por lo tanto de la letalidad. Por otro lado, las

mejoras del tratamiento y la prevención secundaria pueden disminuir la tasa de incidencia acumulada, a expensas de los casos recurrentes.

En general, los datos de los diferentes estudios⁵³ reflejan que la incidencia ha descendido menos que la mortalidad, lo cual sugiere indirectamente que la mejoría en el tratamiento ha contribuido al descenso en la mortalidad. Si esto es así implicaría, al menos a corto plazo, un aumento en la prevalencia de cardiopatía isquémica crónica.⁶⁹ De todas maneras, los dos principales estudios colaborativos multicéntricos (MONICA²² y ARIC⁷⁰) difieren en sus conclusiones. El proyecto MONICA concluye que la mortalidad por IAM ha disminuido un 2,7% anual en hombres y un 2,1% anual en mujeres, siendo la contribución de la disminución del número de casos (incidencia acumulada) superior a la de la mejoría en la supervivencia de los casos -letalidad- (2/3 y 1/3 respectivamente). El estudio ARIC refleja un descenso en la mortalidad por IAM del 4% en hombres y del 4,6% en mujeres, mientras que la incidencia acumulada permanece relativamente estable e incluso aumenta en la población de raza negra (especialmente en mujeres). Esto sugiere, contrariamente a lo observado en el estudio MONICA, que la mayor contribución a este descenso se debe a la mejoría en la supervivencia de los casos secundaria al tratamiento y la prevención secundaria.

En nuestro entorno, los resultados del MONICA-Cataluña indican que puede haberse producido un incremento no estadísticamente significativo del 0,3% anual en la tasa de mortalidad en los hombres y del 3,3% en las mujeres entre 1985 y 1994. Esta situación es similar a la observada en los países del Este y opuesta al resto de países occidentales. El incremento observado en los hombres sería atribuible a un aumento del número de casos (+1,8% anual) superior al descenso de la letalidad observado en el período (-1,7%). Sin embargo, en las mujeres se ha observado tanto un aumento del número de casos (+2% anual) como de la letalidad (+1,5%). Todas estas variaciones no fueron estadísticamente significativas. Esta tendencia contrasta con las cifras oficiales de mortalidad en aquella zona (-1,8% de descenso anual en hombres y +0,5% de incremento anual en mujeres) y con las cifras oficiales del conjunto de Cataluña y España que sugieren un descenso en ambos sexos.⁷¹

A la hora de valorar los cambios en la mortalidad en un país y los factores que han influido en ella, se ha de tener en cuenta que la influencia de la prevención primaria, secundaria o tratamiento varía en función del país estudiado y el período analizado. Además, la medida de las tendencias en la incidencia y letalidad pueden verse afectada por diversos factores:

- Cambios en las prácticas de certificación de los boletines de defunción. Esto afectaría sobre todo la medida de la mortalidad extrahospitalaria.⁷²
- Fenómeno de Will Rogers. Con la mejora del perfil de riesgo en algunos países se debería haber observado una disminución de la incidencia del IAM. Por el contrario, se ha observado una mejoría en la supervivencia más que en la incidencia. La causa de esto puede ser el aumento del número de diagnósticos secundario al desarrollo de avances tecnológicos que permitiría detectar y diagnosticar casos en estadios menos graves, que antes pasaban desapercibidos. Esto ocasionaría que la incidencia no disminuyera, sin embargo la letalidad disminuiría al aumentar el número de casos con más expectativas de supervivencia. Esta reclasificación entre estadios es lo que se llama "fenómeno de Will Rogers" en el perfil de factores.^{73,74}
- Cambios en el sistema de pago de los hospitales. En EEUU se incrementó el incentivo a los hospitales para que identificaran y documentaran cada IAM. Esto ocasionó un aumento en los diagnósticos codificados de IAM.⁷⁵

1.3. Manejo del paciente con infarto agudo de miocardio

Se estima que entre el 20% y el 30% de los pacientes con IAM mueren en la primera hora tras el inicio de los síntomas. Durante los días siguientes el riesgo de morir disminuye, aunque todavía es elevado. Las muertes precoces se deben fundamentalmente a fibrilación ventricular, aunque es posible que una parte de ellas sean por asistolia, bradiarritmias o ruptura cardíaca.⁷⁶ Las muertes súbitas pueden ser evitadas fundamentalmente reduciendo la incidencia de IAM –mediante medidas de prevención primaria o secundaria- y por una monitorización y tratamiento precoces. El diagnóstico precoz seguido de una rápida monitorización y hospitalización, así como el apropiado tratamiento de los pacientes con sospecha de IAM es una pieza fundamental a la hora de reducir la mortalidad y/o discapacidad por la enfermedad.

En lo referente a la atención al paciente con un IAM establecido, ésta puede dividirse en 3 fases:

- Atención urgente del IAM: las principales acciones se dirigen al tratamiento del dolor y a evitar la muerte súbita por fibrilación ventricular.
- Atención precoz: donde lo fundamental es iniciar terapias de reperfusión con el fin de limitar el tamaño del IAM y prevenir su extensión, así como tratar las complicaciones inmediatas como el fallo cardíaco, shock, arritmias graves y muerte.
- Atención en el período tardío intrahospitalario: donde se puede diferenciar:
 - * Atención de las complicaciones que generalmente aparecen tardíamente.
 - * Evaluación del paciente y estratificación del riesgo para prevenir más infartos o la muerte. Esto se engloba en el concepto de prevención secundaria.

Estas 3 fases podrían corresponder a la atención pre-Unidad Coronaria (UC), UC y post-UC. De todas maneras, hay mucho solapamiento, y cualquier categorización de este tipo es artificial.

1.3.1. Atención urgente

Inicialmente, debe diagnosticarse el IAM. Es importante que el personal de los servicios de urgencia, Cruz Roja, Policía, Bomberos, Protección civil y los familiares de pacientes con CI estén familiarizados en el reconocimiento de las formas de presentación clínica más frecuentes del IAM. Este diagnóstico generalmente se basa en la historia de dolor torácico grave durante 15 minutos o más que no responde a la nitroglicerina, aunque en los ancianos y diabéticos otras presentaciones son comunes. Otros datos que orientan al diagnóstico son historia de enfermedad coronaria previa e irradiación del dolor al cuello, brazo izquierdo o mandíbula. Aunque no hay signos físicos diagnósticos de IAM, la mayor parte de pacientes presentan activación del sistema nervioso autónomo (sudoración, palidez) y/o hipotensión. Una vez establecida la sospecha de IAM, la actuación inmediata debe encaminarse a agilizar al máximo el traslado del paciente a un lugar donde sea posible la monitorización electrocardiográfica, el tratamiento de la fibrilación ventricular y la puesta en marcha del tratamiento fibrinolítico.

En muchas comunidades de los países desarrollados, el manejo prehospitalario con ambulancias o helicópteros medicalizados es una estrategia eficaz a la hora de prevenir las muertes precoces.⁷⁷ Estas unidades constan de personal entrenado en el manejo del paciente con IAM y están equipadas con un equipo de resucitación, desfibrilación y medicación adecuadas.⁷⁸ Asimismo, estas UCI móviles son responsables del incremento en la administración de trombólisis prehospitalaria.⁷⁹ Sin embargo, a la hora de diseñar una estrategia para la atención urgente del IAM, se deben tener en consideración las peculiaridades propias de cada localización donde se vaya a implantar el programa de atención.

En esta fase una actitud terapéutica importante es también el tratamiento del dolor. Los analgésicos más comúnmente usados son los opioides intravenosos (morfina o diamorfina). También debe administrarse oxígeno especialmente a los pacientes con disnea o en fallo cardíaco.

1.3.2. Atención precoz

En esta fase se incluyen las siguientes acciones.

1.3.2.1 Restaurar y mantener la permeabilidad de la arteria relacionada con el IAM

En todos los pacientes con un IAM debe intentarse la reperfusión temprana, para esto existen diferentes alternativas:

✓ Tratamiento trombolítico

El beneficio del tratamiento trombolítico en la supervivencia de los pacientes que se atienden dentro de las 12 primeras horas es concluyente, demostrándose una reducción significativa en la mortalidad del grupo tratado.⁸⁰ Así, se previenen 30 muertes por cada 1000 pacientes tratados en las 6 primeras horas; mientras que entre las 7 y 12 horas se previenen 20 muertes por 1000 pacientes tratados. A partir de las 12 horas no hay evidencia concluyente de beneficio. Se ha demostrado mayor beneficio cuanto más precoz es el tratamiento con fibrinolíticos,⁸⁰ pudiendo definirse la “primera hora de oro” que sería el tiempo en el cual la terapia trombolítica resulta en un mayor beneficio en la mortalidad.⁸¹ Pero, a pesar de esto, sólo un pequeño porcentaje de pacientes (3% en el estudio GUSTO) recibe la trombólisis en la primera hora. En general, el mayor retraso se produce entre el inicio de los síntomas y la llegada al hospital.⁸² En aras a disminuir este intervalo, algún estudio ha demostrado la eficacia de la administración extrahospitalaria de la trombólisis,⁸³ aunque en nuestro medio generalmente no se dan las condiciones necesarias para llevarla a cabo. Asimismo, el inicio del tratamiento trombolítico en áreas de urgencias de centros periféricos (p.ej. hospitales comarcales etc.), es recomendable cuando se prevea una demora significativa para el ingreso en la unidad coronaria.

Respecto a las diferentes alternativas del tratamiento trombolítico, ni el International Trial⁸⁴ ni el ISIS-3⁸⁵ encontraron diferencias en la mortalidad entre el uso de estreptoquinasa (SK) y la trombolastina tisular activada (t-PA) o anistreplase. En estos estudios, la administración de heparina subcutánea no disminuyó la mortalidad comparada con su no administración y, por contra, aumentaba el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores.

En lo referente a la reperfusión, los trombolíticos actuales no son del todo exitosos en restaurar el flujo arterial inmediatamente y, lo que tal vez es más importante, no siempre mantienen la permeabilidad de la arteria. La t-PA obtiene una restauración completa de la perfusión (TIMI de grado 3) sólo en el 54% de los pacientes, siendo superior a la obtenida por la SK (30%) y lo hace más rápidamente que la SK. Sin embargo, estas diferencias no se han traducido en diferencias significativas en la mortalidad en la mayor parte de ensayos clínicos.⁸⁵ El estudio GUSTO,⁸⁶ empleando la administración rápida de una t-PA presentaba 10 pacientes muertos menos por cada 1000 tratados que la estreptoquinasa, aunque este beneficio se compensaba con un mayor riesgo de ACV en el grupo con t-PA o anistreplase que en el grupo de estreptoquinasa (+3 ACV/1000 pacientes tratados).

En lo referente a la edad, clásicamente la administración de trombólisis estaba contraindicada en los mayores de 75 años debido a la percepción de un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Éste es un grupo de edad muy importante ya que representa un tercio de todos los IAM. Estudios posteriores mostraron que la edad, per se, no es un criterio de exclusión para la terapia trombolítica y aunque el riesgo de complicaciones hemorrágicas aumenta con la edad, el beneficio neto de la trombólisis en las personas de edad avanzada es claramente favorable.⁸⁷ Los datos de los distintos ensayos clínicos en este grupo de edad, mostraban una reducción absoluta de la mortalidad en los tratados del 1% (1 vida salvada por cada 100 pacientes tratados), aunque esta reducción no alcanzaba la significación estadística.⁸⁰

Por el contrario, un reciente estudio observacional en una amplia cohorte de EEUU indica que la terapia trombolítica no sólo no es beneficiosa en la supervivencia a 28 días en los mayores de 75 años, sino que puede ser hasta

perjudicial.⁸⁸ De todas maneras, es necesaria la realización de más estudios específicamente orientados a los pacientes de edad avanzada con IAM.

✓ **Angioplastia coronaria transluminal percutánea**

El papel de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) durante las primeras horas tras el IAM puede clasificarse en:

- Angioplastia primaria: Es la ACTP que se lleva a cabo, sin, previa o a la vez que la trombólisis. Existen pocas dudas respecto a que la ACTP obtiene mayores tasas de reperfusión que la terapia trombolítica.⁹⁰ Además, los ensayos clínicos demuestran una reducción de la mortalidad en los pacientes tratados con ACTP, tanto a corto,^{91,92} como a largo plazo.⁹³ Sin embargo, quedan dudas si se puede esperar el mismo beneficio fuera del contexto de los ensayos clínicos, en la práctica clínica diaria. Este hecho puede estar relacionado con un sesgo de selección de los pacientes, o con la inclusión de centros muy especializados en la realización de ACTP.⁹⁴ De hecho, se ha demostrado en los hospitales de EEUU una relación directa entre la experiencia en tratar IAM —medida por el volumen de IAM tratados— y la supervivencia.⁸⁹ En el caso concreto de la ACTP, los hospitales con un mayor volumen tienen una menor mortalidad que los que realizan menos intervenciones, pero esta asociación entre volumen y mortalidad no se da para la terapia trombolítica.⁹⁵ Además, los hospitales con un volumen alto de ACTP obtienen una menor mortalidad con la ACTP primaria que con la trombólisis, mientras que los pacientes con IAM tratados en hospitales con bajos volúmenes de ACTP presentan resultados similares a la trombólisis.⁹⁶ Cuando ambas terapias se comparan en registros^{97,98} o incluso en los ensayos clínicos más numerosos,⁹⁰ no se observan diferencias en la mortalidad o en el reinfarto tanto globales como en los pacientes de alto riesgo. Otros estudios han demostrado que los pacientes con contraindicaciones a la terapia trombolítica tienen mayor morbi-mortalidad que los pacientes sin contraindicaciones⁹⁹ y que estos

pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento con ACTP.¹⁰⁰ De todas maneras, las terapias de reperfusión están evolucionando continuamente y tanto la mejoría en la técnica de la angioplastia (particularmente el stent), como en los agentes trombolíticos y el desarrollo de nuevos tratamientos coadyuvantes (inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa) pueden influir en la comparación de las dos estrategias.^{94,101} Por lo anteriormente comentado, no se puede recomendar la aplicación sistemática de la ACTP en el contexto del infarto no complicado. Su realización debe ser considerada como alternativa a la trombólisis sólo en los hospitales donde el volumen de procedimientos sea suficientemente grande para que los médicos desarrollen y mantengan su habilidad. No obstante, esta estrategia puede plantearse en subgrupos específicos de pacientes en los que los beneficios de la reperfusión sean grandes, pero los riesgos de la trombólisis sean altos, y siempre que el acceso a un centro especializado sea rápido y seguro.

- Revascularización coronaria como complemento a la trombólisis. Tras la administración intravenosa de un trombolítico, la arteria coronaria responsable del IAM, cuando se repermeabiliza, presenta generalmente una estenosis residual significativa (70-85%). Este hecho tendría un importante impacto sobre la morbimortalidad, al justificar las tasas de reoclusión coronaria y de recidiva isquémica observadas después del tratamiento trombolítico del IAM. Por el contrario, la estenosis residual postangioplastia es siempre menor (10-40%). A partir de esto, se formuló la hipótesis de que la realización de ACTP, inmediatamente después o diferida, podría complementar eficazmente el efecto de la trombólisis reduciendo la probabilidad de reoclusión. En contra de lo esperado, los estudios llevados a cabo en la década de los 80 mostraron un incremento en la mortalidad en el grupo tratado con ACTP.¹⁰² Sin embargo, nuevos estudios que incluyen el stent y los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa sugieren mejores resultados que los anteriores por lo que la revascularización coronaria como complemento a la trombólisis debe ser reevaluada.¹⁰³

- **Angioplastia de rescate:** Es la ACTP que se lleva a cabo cuando la arteria permanece ocluida a pesar del tratamiento trombolítico ya que, incluso con el mejor tratamiento trombolítico, únicamente el 50% de los pacientes presentan una restauración del flujo normal a los 90 minutos y la reoclusión ocurre en un 5-10% de los casos. Los diferentes estudios sugieren un beneficio clínico si la arteria se puede repermeabilizar.^{104,105} Asimismo, los estudios que comparan la angioplastia primaria con la angioplastia de rescate tras la trombólisis, muestran similares resultados clínicos a pesar del retraso en la reperusión en ésta última.¹⁰⁶

Sin embargo, aunque la trombólisis o los procedimientos de revascularización hayan sido exitosos, el riesgo de reoclusión es evidente y se calcula que hasta el 30% de las arterias revascularizadas se obstruyen en los primeros 6 meses influyendo este hecho en el pronóstico a largo plazo de los pacientes.¹⁰⁷ La plasmina generada tras la rotura de la placa puede activar los factores de coagulación V y VIII, asimismo la liberación de trombina y la activación plaquetaria pueden contribuir a la reoclusión de la arteria. Por todo esto, el desarrollo de fármacos antiplaquetarios y antitrombóticos eficaces es necesario para el mantenimiento de la permeabilidad de la arteria.

1.3.2.2 Otras terapias en la fase aguda del IAM

Diversos ensayos clínicos han evaluado la eficacia de determinadas intervenciones farmacológicas en la mortalidad en la fase aguda del IAM. El efecto en la letalidad de las distintas intervenciones en la fase aguda, según diferentes metanálisis,^{76,108} se refleja en la Tabla 1.

Tabla 1 Efecto en la mortalidad de los tratamientos más comunes en pacientes con IAM

Intervenciones	Nº ensayos	Nº pacientes en ensayos	Efecto de la mortalidad % (IC95%)
Estreptokinasa i.v	31	41.000	-24% (-20% a -29%)
	Antes 6 h	25.000	-26% (-33% a -20%)
	Después 6 h.	11.000	-17% (-29% a -5%)
r-tpa (<6 h.)	5	6.500	-26% (-39% a -11%)
Ácido acetilsalicílico	2	17.600	-21% (-28% a -13%)
Nitratos i.v	24	81.908	-5,8% (-0,6% a +11%)
Betabloqueantes i.v	27	27.000	-13% (-25% a -2%)
IECA*	15	100.963	-6,5% (-11,1% a -1,9%)
Magnesio	11	61.860	2% (-4,2% a +8,2%)
Lidocaina	10	8.500	+11% (-16% a +46%)
Antagonistas Calcio	28	19.000	+ 6% (-4% a +18%)

Adaptado de Yusuf S¹⁰⁸ y Flather M⁷⁶

*Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina

✓ Otras terapias que han demostrado su efecto en la reducción de la mortalidad en la fase aguda en pacientes con IAM

- **Ácido Acetilsalicílico (AAS):** La eficacia del AAS se demostró en el ensayo clínico ISIS-2,¹⁰⁹ con un 21% de reducción de la mortalidad en el grupo tratado con AAS (9,4% mortalidad en el grupo de AAS vs 11,8% en el grupo control). En este estudio se demostró que los beneficios del AAS y la estreptoquinasa eran aditivos (42% de reducción de la mortalidad en el grupo tratado con AAS y trombólisis). El exceso de reinfartos no fatales que se produjo en el grupo tratado únicamente con trombólisis se prevenía totalmente con el uso simultáneo del AAS. Aunque la heparina —comparada con el AAS como tratamiento coadyuvante de la trombólisis— se asoció a una mayor permeabilidad de la arteria afectada, el AAS se asociaba con una menor tendencia a la reoclusión a los 7 días de seguimiento.¹¹⁰ A su vez, otros ensayos clínicos^{85,111} demostraron que la adición de heparina al AAS no disminuía claramente el riesgo de muerte y, por contra aumentaba el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Todo esto representaba 24 vidas salvadas y de 10 a 15 reinfartos o accidentes cerebrovasculares (ACV) prevenidos por cada 1000 pacientes tratados con AAS durante un mes.¹¹² Adicionalmente, no

hubo un incremento en complicaciones hemorrágicas mayores en el grupo tratado con AAS y el beneficio en la mortalidad se mantuvo después de 10 años de seguimiento.¹¹³ Otro metanálisis de 32 ensayos clínicos que usaban el AAS como terapia acompañante a la trombólisis demostraron una disminución significativa en la tasa de reoclusión y de eventos isquémicos recurrentes en el grupo tratado con AAS.¹¹⁴ Ante esta evidencia, se hace obligado el empleo de AAS en el IAM a unas dosis iniciales de entre 160 y 325 mg/día, a menos que haya contraindicaciones.

- **β Bloqueantes**: Se ha demostrado que la administración intravenosa de β Bloqueantes seguida de tratamiento oral limita el tamaño del infarto,¹¹⁵ el dolor torácico,¹¹⁶ la incidencia de arritmias¹¹⁷ y la mortalidad en la fase aguda.¹¹⁸ Hasta 1996, el análisis de los 27 ensayos clínicos disponibles indicaba que los β Bloqueantes reducían la mortalidad en un 13% (-2% a -25%), el reinfarto no fatal en un 19% (-5% a -33%), y del riesgo global de sufrir un evento cardiovascular mayor la primera semana del 16%.^{118,119} Además, su administración simultánea con trombolíticos reduce la incidencia de ruptura cardíaca no implicando una excesiva hipotensión.¹¹⁸ Sin embargo, esta evidencia se basaba fundamentalmente en un único ensayo clínico en el que la mortalidad en el grupo control era muy baja.¹¹⁸ Esto sugiere que la generalizabilidad de los resultados podría estar afectada al haberse incluido únicamente pacientes de bajo-moderado riesgo. Un metanálisis posterior que incluía ensayos clínicos sobre un grupo más amplio de pacientes como los pacientes de alto riesgo o los que presentan insuficiencia cardíaca, muestra que la administración rutinaria de β Bloqueantes a largo plazo en pacientes que han tenido un IAM reduce sustancialmente la mortalidad y la morbilidad. Por contra, la administración en la fase aguda no parece tener beneficio sobre la mortalidad salvo que el tratamiento se continúe a largo plazo.¹²⁰ Estudios realizados a partir de la revisión de historias clínicas observaron que los β Bloqueantes se prescribieron en un 34% de los pacientes, y que este tratamiento se asociaba con un 40% de reducción en la mortalidad.¹²¹

El uso de β Bloqueantes en la fase aguda del IAM es extremadamente bajo en muchos países, entre ellos España. Esto ocurre incluso cuando se incluyen para el análisis sólo los pacientes elegibles, calculándose que se le prescribe a menos del 50% de dichos pacientes^{122,123} existiendo además, una gran variabilidad entre los diferentes países.¹²³⁻¹²⁵

- Inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA): Los estudios clínicos han demostrado que los IECA administrados en la fase aguda tienen efectos hemodinámicos beneficiosos (disminución de la presión arterial), reducen el nivel de angiotensina II circulante, mejoran el proceso de remodelado ventricular y son, en general, bien tolerados. En dos grandes ensayos clínicos se ha demostrado consistentemente reducciones en la mortalidad en pacientes tratados precozmente con IECA tras un IAM.^{126,127} Por esto, debe administrarse IECA en las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas a todos los pacientes con IAM que no presenten importantes contraindicaciones (hipotensión, shock cardiogénico, estenosis de la arteria renal o fallo renal, etc.). Este tratamiento debe continuarse durante 5 ó 6 semanas. Sin embargo, si el paciente tiene signos de disfunción ventricular izquierda la terapia debe continuarse durante, al menos, 3 años.
- Inhibidores de la glicoproteínas IIb/IIIa. La inhibición de la agregación plaquetaria por el AAS es sólo parcial. Además, determinados pacientes son resistentes a los efectos antiplaquetarios del AAS, incluso a altas dosis.¹²⁸ Los nuevos agentes que intervienen interfiriendo con el receptor de la glicoproteína(GP) IIb/IIIa —punto final común de la agregación plaquetar— se han demostrado eficaces como agentes antitrombóticos.¹²⁹ Diversos estudios han demostrado la eficacia de productos inhibidores de este receptor cuando se administran en el contexto del intervencionismo coronario.¹³⁰⁻¹³² Un reciente metanálisis que incluyó 14 ensayos clínicos en 17.627 pacientes tras una ACTP demostró, en el grupo tratado con los inhibidores de la glicoproteína IIa/IIIb, una disminución significativa del endpoint combinado mortalidad o reinfarto, tanto a los 30 días (OR 0.62, IC95%0.55-0.7) como a los 6 meses (OR 0.65 IC95% 0.57-0.73).¹³³ Sin

embargo, estos agentes se asociaron con un exceso de complicaciones hemorrágicas. En los pacientes con angina inestable tratados médicamente, los resultados de 8 ensayos clínicos (30.351 pacientes) sugirieron una eficacia menor, demostrándose una disminución de la mortalidad o reinfarto a 30 días —pero no a los 6 meses— en el grupo de pacientes tratados con GP IIb/IIIa. Asimismo, también se objetivó un exceso de complicaciones hemorrágicas. En lo que respecta a su administración en el IAM transmural, diversos estudios han evaluado su administración simultánea con el tratamiento trombolítico en la fase aguda con resultados esperanzadores en lo referente a la reperfusión.^{134,135} Sin embargo su potencial riesgo hemorrágico y su elevado coste han impedido que su administración sea universal y rutinaria.¹³⁶ Es necesaria más investigación en lo referente a la dosificación, duración del tratamiento y el desarrollo de productos de administración oral por la necesidad de prolongar la terapia antitrombótica.¹³⁶ De todas maneras, aunque estos productos están llamados a tener un papel destacado en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, el AAS sigue teniendo un papel fundamental por su bajo coste y relativa seguridad.

✓ Terapias que no han demostrado su efecto en la reducción de la mortalidad en la fase aguda del IAM

- Fármacos antiarrítmicos: la presencia de arritmias ventriculares en el IAM es un marcador de riesgo de mortalidad. Esto hizo que se investigara el efecto de la administración profiláctica de drogas antiarrítmicas. Aunque se ha demostrado que la lidocaína puede reducir la incidencia de fibrilación ventricular en la fase aguda del IAM, este fármaco incrementa significativamente el riesgo de asistolia.¹³⁷ Los resultados de los distintos metanálisis demuestran un incremento no significativo en la mortalidad de los pacientes tratados con lidocaína (antiarrítmico clase I) comparados con un grupo control.^{76,108,138} Por todo esto, su uso profiláctico no parece justificado.

- Nitratos iv: a pesar de que los resultados de un metanálisis inicial¹⁰⁸ reflejaban un efecto beneficioso de los Nitratos i.v en la reducción de la mortalidad (-35%, IC95% -18% a -49%), un metanálisis posterior⁷⁶ que incluía los resultados de los grandes ensayos clínicos realizados a posteriori en el contexto del uso rutinario de AAS y trombólisis (GISSI-3¹²⁷, ISIS-4¹²⁶) no ha demostrado efecto beneficioso de esta terapia en la mortalidad (-5,8%, IC95% -0,6% a +11%) (Tabla 1).
- Antagonistas del Calcio: no hay evidencia de un efecto beneficioso en la administración rutinaria de antagonistas del calcio sobre la mortalidad en la fase aguda del IAM (Tabla 1). Hay alguna evidencia de que el Diltiazem y el Verapamil reducen el riesgo de reinfarto aunque su administración rutinaria no tiene efecto sobre la mortalidad.^{139,140}
- Magnesio: los estudios experimentales sugerían que el magnesio podía tener un efecto beneficioso por su acción vasodilatadora, el descenso de la resistencia periférica, la inhibición plaquetaria, la supresión de las arritmias durante la isquemia y la reperfusión, e incluso, mediante la reducción del tamaño del IAM. Por todo esto, inicialmente se sugirió un posible efecto beneficioso de la administración de magnesio en la fase aguda del IAM,^{141,142} sin embargo, el ensayo clínico ISIS-4¹²⁶ no lo confirmó. Aunque se argumentó que la dosis utilizada en dicho ensayo no era la óptima, por ahora, no hay evidencia para recomendar su administración de una forma rutinaria.
- Anticoagulación: los ensayos clínicos previos a la generalización del uso del AAS demostraron la eficacia de la heparina a dosis plenas en el tratamiento del IAM. Pero una revisión sistemática de los 26 ensayos clínicos con terapia anticoagulante concluyó que no existe evidencia clínica que justifique el uso rutinario de la heparina en el IAM.¹⁴³ Conclusiones similares se obtuvieron en un estudio observacional en pacientes de edad avanzada con IAM.¹⁴⁴

1.3.2.3 Acciones encaminadas al tratamiento de complicaciones

- Fallo cardíaco y shock: no existe una definición práctica de insuficiencia cardíaca. En este concepto se engloban diversas alteraciones clínicas y hemodinámicas, desde la disfunción ventricular asintomática al shock cardiogénico. La insuficiencia cardíaca sigue siendo la primera causa de muerte durante los primeros días de evolución, responsable de entre el 40% y 60% del total de muertes por IAM.¹⁴⁵ Además, está relacionada directamente con el tamaño del IAM. Por este motivo, la identificación correcta y precoz del grado de deterioro de la función ventricular secundario al proceso de necrosis miocárdica es uno de los objetivos prioritarios ante el paciente con IAM. A la hora de valorar la función ventricular, desde un punto de vista práctico, se han establecido distintas clasificaciones que ayudan a identificar el grado de insuficiencia cardíaca en grupos amplios de pacientes (clasificación de Killip y clasificación de Forrester). La clasificación de Killip¹⁴⁶ estratifica los pacientes en cuatro grados:

- * Grado I, corresponde a pacientes sin signos de congestión pulmonar.
- * Grado II, existen signos físicos de insuficiencia cardíaca (estertores o tercer ruido).
- * Grado III, identifica la congestión pulmonar severa (edema de pulmón)
- * Grado IV, o shock cardiogénico. Su incidencia oscila entre el 6% y el 8%, se asocia con una mortalidad del 80% y es el responsable de entre el 40% y el 60% del total de muertes por IAM.

Los síntomas de insuficiencia cardíaca aguda aparecen cuando la zona necrótica supera el 25% del miocardio ventricular izquierdo. En el shock cardiogénico la pérdida de masa miocárdica es mayor del 40%.¹⁴⁷ En ningún estudio ha podido demostrarse que la administración de fármacos durante la fase aguda prevenga la aparición de insuficiencia cardíaca a excepción del tratamiento trombolítico.^{126,127}

- Rotura cardíaca: la rotura cardíaca tiene lugar en el 3% de los IAM.¹⁴⁸ Es la segunda causa más frecuente de muerte en la fase aguda, responsable

de entre el 10 y el 30% de las muertes.^{149,150} Su incidencia en los estudios post-mortem oscila entre el 10 y 25%. El tratamiento trombolítico ha aumentado su incidencia relativa en las series necrópsicas. El 40% de los casos se presentan en el curso de las primeras 24 horas del IAM y el 85% durante la primera semana. Su aparición es más frecuente en pacientes de edad avanzada, sexo femenino, hipertensos, con primeros IAM transmurales, con ausencia de angina previa, en infartos no muy extensos, poco complicados y sin circulación colateral.^{145,151}

- **Insuficiencia mitral:** es generalmente leve y el reflujo es transitorio en la mayor parte de los casos. Sin embargo, si la insuficiencia es moderada o severa la mortalidad sin cirugía es alta (24%).¹⁵² Otra causa de insuficiencia mitral es la rotura del músculo papilar. Esto afecta al 0,1% de los pacientes con IAM, ocasionando el 1-5% del total de muertes por IAM. Suele presentarse en la primera semana del IAM y en 25% de los casos durante las primeras 24 horas. El tratamiento obligado es la reparación quirúrgica en el plazo más breve posible, dada la gran mortalidad de esta complicación (50% en las primeras 24 horas).
- **Arritmias y alteraciones de la conducción:** Las arritmias y alteraciones de la conducción son extremadamente comunes durante las primeras horas tras el IAM. Son la tercera causa de muerte en la fase aguda del IAM y responsables de entre el 15 y el 20% de los fallecimientos. La fibrilación ventricular (FV) se presenta en el 8% de los pacientes que sobreviven un IAM. Se habla de FV primaria cuando aparece en las primeras horas del IAM, relacionada directamente con el desequilibrio iónico-metabólico de la isquemia miocárdica. La FV secundaria se presenta después de 48 horas y aparece en el contexto de un serio deterioro hemodinámico (insuficiencia cardíaca severa o shock).

1.3.3. Atención en el período tardío intrahospitalario

En esta fase se incluye la atención de las complicaciones que generalmente aparecen de forma tardía. Entre éstas se encuentran:

- Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.
- Trombo intraventricular y embolismo sistémico. En la actualidad se detecta trombosis intraventricular en el 20% de las necropsias. Este porcentaje se ha reducido sustancialmente desde la introducción de la trombólisis. En la clínica, se da en un 6-7% del total de IAM (11% si son IAM anteriores y 1-2% en los inferiores). El pronóstico, así como la actitud terapéutica, se establecen en función de las posibilidades de causar un fenómeno embolígeno. La anticoagulación profiláctica rutinaria no se ha demostrado eficaz, debiendo aconsejarse en los casos potencialmente embolígenos (trombos con morfología o movilidad de alto riesgo, o infartos anteriores extensos que no han recibido tratamiento trombolítico).
- Pericarditis: la pericarditis, como complicación del IAM, se presenta de dos formas:
 - * Pericarditis precoz, que se da en el 10-20% de los IAM y habitualmente entre el 2º y el 4º día.
 - * Pericarditis tardía o síndrome de Dressler. Es una pericarditis de origen autoinmune, que aparece en menos de un 1% de los IAM, entre la segunda semana y el tercer mes de evolución.
- Arritmias ventriculares tardías: Éstas, a diferencia de las arritmias ventriculares (FV y TV) que aparecen en el primer día, se asocian con un alto riesgo de muerte. Esto es parcialmente debido a que, generalmente, están relacionadas con un daño miocárdico severo.
- Angina postinfarto: es un marcador de posible estenosis residual o reoclusión e indica la presencia de miocardio a riesgo. Su aparición requiere valoración mediante coronariografía para evaluar la posibilidad de revascularización coronaria mediante angioplastia transluminal percutánea (ACTP) o cirugía.

1.3.4. Prevención secundaria

La necesidad de la prevención secundaria se basa en el hecho de que los pacientes que sobreviven al IAM tienen mayor riesgo de mortalidad que la población general. Reducciones relativamente pequeñas de los factores de riesgo en estos pacientes pueden producir reducciones sustanciales en el elevado riesgo de muerte y de reinfarcto. Por tanto, hay que estratificar el riesgo individual del paciente y tratarlo para disminuir en lo posible su probabilidad de presentar más eventos coronarios.

Las medidas de prevención secundaria incluyen tanto modificaciones del estilo de vida como intervenciones farmacológicas. Dentro de las medidas farmacológicas, los resultados de los ensayos clínicos más relevantes se detallan en la Tabla 2.

Tabla 2 Efecto en la mortalidad de las intervenciones farmacológicas a largo plazo. Resultado de los ensayos clínicos

Intervenciones	Nº ensayos	Nº pacientes	Efecto en la mortalidad %(IC95%)
Antiarrítmicos	8	3700	+15% (+4% a +28%)
Betabloqueantes	25	23000	-22% (-16% a -30%)
Antagonistas del calcio	3	6534	+1% (-6% a +9%)
IECA en pacientes con disfunción ventricular izquierda	3	5986	-12% (-4% a -30%)
Anticoagulantes	6	4500	-15% (-6% a -23%)
Antiagregantes plaquetarios	10	18500	-11% (-2% a -20%)

Tomado de Wilhelmsen L, Johansson S^{153,154}

Las principales intervenciones de prevención secundaria al alta en los pacientes tras un IAM¹⁵⁵ se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Principales intervenciones de prevención secundaria al alta en los pacientes tras un infarto agudo de miocardio

- * AAS (al menos 75 mgr/día)
- * Betabloqueantes
- * IECA en pacientes con síntomas de fallo cardíaco durante el ingreso o disfunción sistólica crónica (FE <40%).
- * Anticoagulantes en pacientes con alto riesgo de embolismo sistémico
- * Estilos de vida: Dieta saludable, cesación del hábito tabáquico, ejercicio físico y evitar el sobrepeso.
- * Control de otros factores de riesgo (hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes)

Tomado de las recomendaciones de la Second joint task force of European and other Societies recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice¹⁵⁵

1.4. Influencia de los cambios en la asistencia médica sobre la letalidad por infarto agudo de miocardio

La letalidad poblacional por IAM es alta y casi el 50% de los pacientes fallecen en los primeros 28 días. Además existe un gradiente de mayor riesgo con la edad. Los resultados de los registros poblacionales indican que dicha letalidad poblacional está estabilizada o disminuyendo ligeramente.^{22,70,156} Sin embargo, la letalidad en los pacientes ingresados en el hospital ha disminuido en las últimas décadas.^{5,22,68}

Las intervenciones tendentes a mejorar la atención extrahospitalaria al paciente con un episodio coronario agudo o la accesibilidad de los pacientes a los hospitales,¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ contribuyen a reducir la letalidad mediante la disminución de su componente extrahospitalario.^{7,160}

El desarrollo de nuevos tratamientos ha producido excelentes resultados en los últimos años. Estos cambios en el tratamiento del paciente coronario se vinculan con cambios en la letalidad en los pacientes hospitalizados y esto tiene importancia no sólo desde el punto de vista individual, sino también desde el punto de vista poblacional.⁵⁴ Sin embargo, la letalidad es altamente dependiente de cambios en las características de los IAM incluidos (denominador). La interpretación de las tendencias —especialmente la de los pacientes hospitalizados— tanto dentro de un mismo estudio como comparativamente con otros, no puede desligarse de la consideración de otros factores como la gravedad de los IAM ingresados, la comorbilidad, la edad o el sexo. De hecho, las mejoras en la accesibilidad de los pacientes a los servicios sanitarios pueden hacer que la letalidad intrahospitalaria aumente, a pesar de los avances terapéuticos, debido a que se están ingresando casos más graves.¹⁵⁷ Una alta letalidad podría reflejar una falta de diagnóstico de los casos más leves, lo cual reduce el denominador. Un cambio en la política de admisiones podría a su vez aumentar la proporción de casos leves y, como consecuencia, reducir la letalidad. Una mejora en los métodos diagnósticos del IAM (un aumento de la sensibilidad de los enzimas cardíacos utilizados o la

utilización de nuevos marcadores cardíacos más sensibles como la troponina¹⁶¹) pueden hacer que aumente el número de casos a expensas de los más leves con la consiguiente reducción de la letalidad.^{161,162}

La comparación de los resultados de los distintos estudios que analizan la letalidad en pacientes hospitalizados, resulta difícil por varias razones: la falta de homogeneidad de las definiciones de caso, las diferencias en los períodos de seguimiento (intrahospitalario o a 28 días), las diferencias en las características de los pacientes incluidos (p.ej. sólo IAM incidentes o IAM incidentes y recurrentes) o la base del estudio (institucional o poblacional). Pero básicamente en todas ellas se comparan las defunciones que se producen en pacientes hospitalizados por IAM.

La letalidad en pacientes hospitalizados por IAM ha sido uno de los indicadores que ha presentado una evolución más favorable en los últimos años. Los resultados de los estudios publicados entre 1960 y 1987, que analizan tendencias en letalidad en la fase aguda de pacientes hospitalizados, se resumen en un metanálisis publicado por De Vreede (1991).¹⁶³ Este estudio refleja una letalidad intrahospitalaria del 29% en los años 60, del 21% en los 70 y del 16% en los 80 (si se considera letalidad al mes de seguimiento, las tasas son 31%, 25% y 18% respectivamente). Otro estudio, que incluye información de la National Hospital Discharge Survey en EEUU, concluye que la letalidad a 30 días ha disminuido entre 1975 y 1995 (27% en 1975; 24,1% en 1985 y 17,4% en 1995).¹⁶⁴

El análisis de la información disponible a partir de 1987 es fundamental. Éste es un período crucial, en el cual diversos ensayos clínicos mostraron los beneficios de la trombólisis, los antiagregantes plaquetarios, los IECA y betabloqueantes en la supervivencia en la fase aguda de los pacientes con IAM. Generalmente, los estudios que engloban este período¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ también muestran una disminución gradual de la letalidad intrahospitalaria y a 28 días de los pacientes hospitalizados. Así, Ferrieres¹⁶⁶ (21% letalidad en 1986 a 11% en 1990), Dellborg¹⁶⁵ (19% en 1979 a 11% en 1990), McGovern⁶¹ (13% en 1985 a 10% en 1990 en hombres y 15% a 12% en mujeres), Naylor¹⁶⁸ (22% letalidad intrahospitalaria en 1981 a 16,3% en 1991), Goldberg¹⁶⁹ (17,8% en el

período 1975-1978; 17% en 1986-1988; 13,2% 1990-1991 y 11,7% en 1993-1995) y Sala¹⁷⁰ (14,6% en el período 1978-85 a 8,8% en el período 1986-88) detectaron una disminución a lo largo del período estudiado.

Los cambios en la asistencia médica con impacto sobre la letalidad tras un IAM incluyen un amplio espectro de medidas que abarcan la atención prehospitalaria al paciente con IAM, la accesibilidad a hospitales donde puedan ser atendidos adecuadamente y las mejoras en el tratamiento de los pacientes en el ámbito hospitalario.

Dada la alta proporción de muertes fuera del hospital, los avances en el tratamiento hospitalario tienen una repercusión limitada sobre la letalidad poblacional por IAM. Además, este hecho enfatiza la importancia de las medidas de prevención primaria, prevención secundaria o intervenciones previas a la admisión en el hospital en la reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica.

1.4.1. Cambios en la atención prehospitalaria al paciente con IAM

Dos terceras partes de los pacientes que fallecen por IAM lo hacen extrahospitalariamente —generalmente por paro cardíaco— y por tanto no tienen oportunidad de beneficiarse de los avances en el tratamiento hospitalario. Diversos estudios demuestran un mayor riesgo de morir extrahospitalariamente en las mujeres⁵ y un gradiente negativo con la edad, siendo mayor el porcentaje de fallecimientos extrahospitalarios en los pacientes de los grupos de edad más jóvenes (91% de fallecimientos extrahospitalarios en los menores de 55 años vs 70% en el grupo de edad de 65-74 años).^{32,171} En la mitad de los pacientes que mueren extrahospitalariamente (20% si consideramos la totalidad de IAM), ésta es la primera manifestación de la CI.¹⁷² El 85% de los paros cardíacos son por taquicardia o fibrilación ventricular,¹⁷³ ambas reversibles por desfibrilación, y únicamente alrededor del 5% de los pacientes con paros cardíacos fuera del hospital sobreviven en los primeros 28 días.^{32,172} Cerca de la mitad de los paros cardíacos fuera del hospital no tienen testigos, no siendo por tanto susceptibles de resucitación^{32,172} y el 80% ocurren

en casa.¹⁷² Sólo aquellos paros cardíacos con testigos tienen alguna oportunidad de sobrevivir y, en este caso, el principal determinante de muerte es el retraso en la normalización del ritmo cardíaco mediante desfibrilación. De hecho, se ha demostrado que, por cada minuto que se retrasa la desfibrilación, fallecen entre un 7% y un 10% de pacientes que podrían haber sido salvados.¹⁷⁴

Existen diferentes elementos que intervienen para maximizar la probabilidad de que los pacientes sobrevivan tras un paro cardíaco extrahospitalario. Estos hacen referencia tanto al sistema sanitario como a acciones de educación sanitaria a la población. La existencia de variabilidad en los resultados en distintas ciudades que han evaluado diferentes modelos de atención (10 vidas salvadas por 100.000 habitantes y año en Seattle¹⁷⁵ y 3 en tres distritos sanitarios británicos³²) da una idea del potencial de mejora.

En lo referente al sistema sanitario el objetivo es mejorar la respuesta del sistema sanitario ante la emergencia. Esto incluiría:

- El rápido acceso a un servicio de emergencia médica de la población por medio de un único teléfono centralizado de emergencias que sea fácil de recordar.
- La reanimación cardiopulmonar temprana que puede ser llevada a cabo por un transeúnte mientras que llega el servicio de emergencias médicas. Éste hecho ha demostrado que dobla las probabilidades de ser resucitado con éxito.^{174,176}
- La desfibrilación, que debe aplicarse lo más rápidamente posible. Diversos estudios han demostrado que se puede reducir el tiempo hasta la desfibrilación e incrementar las tasas de supervivencia tras un paro cardíaco. Esto se puede conseguir mediante el aumento de desfibriladores externos en la comunidad, o equipando y entrenando a colectivos específicos como la policía,^{177,178} o al personal de localizaciones donde la probabilidad de sufrir un paro cardíaco sea más alta como el personal de las líneas aéreas¹⁷⁹ o el personal de seguridad de los casinos.¹⁸⁰ Además, tras el adecuado entrenamiento, estos

colectivos son tan eficaces en llevar a cabo la desfibrilación como el personal de emergencias médicas. De todas maneras, a la hora de plantear programas de implantación de desfibriladores externos en la comunidad, son necesarios cuidadosos estudios de las características de la misma y estudios de coste efectividad, ya que otras experiencias no se traducen en una mejoría en la supervivencia.¹⁸¹

- La administración de la trombólisis prehospitalariamente. Además del abordaje del paro cardíaco, hay otras medidas prehospitalarias que pueden aumentar la supervivencia del paciente con IAM que llega vivo al hospital. En este sentido, es del todo conocido que la eficacia de la terapia trombolítica en un IAM es tiempo-dependiente.⁸¹ Pero, a pesar de esto, sólo un pequeño porcentaje de pacientes (3% en el estudio GUSTO) recibieron la trombólisis en la primera hora y más del 30% de los pacientes elegibles no reciben trombólisis.⁸² La mayor parte del retraso en el inicio del tratamiento está causado por el paciente más que por el retraso en el transporte o un retraso en la administración en el hospital.⁸² Por estas razones, se ha evaluado la administración prehospitalaria de la trombólisis como medio de disminuir el tiempo hasta la administración e incrementar el número de pacientes elegibles para recibir la terapia.⁸³ Los diferentes ensayos clínicos demuestran que la administración prehospitalaria es factible, segura y ahorra tiempo. Un reciente metanálisis muestra una reducción del 17% en la mortalidad de los pacientes tratados con trombólisis prehospitalaria, comparado con la intrahospitalaria.¹⁸² De todas maneras, la implementación de programas de administración de trombólisis prehospitalariamente debe considerar las características propias de la comunidad y del sistema de salud donde se va a implantar. Hay suficiente evidencia que sugiere que la trombólisis prehospitalaria reduce el tiempo de tratamiento en las localizaciones con tiempos de desplazamiento largos. Sin embargo, en las localizaciones urbanas, los servicios de emergencias médicas con tiempos de respuesta rápidos pueden tener un gran impacto en la mortalidad y en el tamaño del IAM, mediante la adecuada identificación del paciente con IAM y su traslado rápido a un centro

hospitalario donde pueda ser atendido adecuadamente. Por esto, en esta situación la trombólisis prehospitalaria debería ser evaluada comparativamente a la interpretación y notificación del resultado del ECG por el servicio de emergencias médicas y el traslado rápido a un centro hospitalario.¹⁸²

En lo referente a acciones de educación sanitaria en la población hay que considerar:

- Las campañas de difusión sobre la importancia de llamar a los teléfonos de emergencias ante un dolor torácico prolongado. Esto se basa en el hecho que la mayor parte de las muertes extrahospitalarias presentan síntomas premonitorios —generalmente dolor torácico— y que a menudo duran varias horas.¹⁷² Aunque la eficacia de las campañas mediáticas para inducir a la población diana a ponerse en contacto rápidamente con los servicios sanitarios es limitada,¹⁸³ el tener a la población informada siempre es beneficioso.³²
- El conocimiento de los pacientes acerca de los síntomas de un ataque cardíaco se ha sugerido como un factor que tiene un impacto en el tiempo en que se tarda en pedir ayuda.¹⁸⁴ Por esta razón, diversos estudios hacen énfasis en la importancia de la educación a pacientes, familiares y población en general acerca de los síntomas del ataque cardíaco.¹⁸⁵
- El entrenamiento de la población en resucitación cardiopulmonar. Entre un 20% y un 40% del total de pacientes con paro cardíaco (incluyendo los que fallecen sin testigos) recibieron maniobras de reanimación cardiopulmonar básicas en los diferentes estudios.^{32,172} El porcentaje de reanimación cardiopulmonar básica es, lógicamente, superior si sólo consideramos los paros cardíacos con testigos (aproximadamente el 75%) La efectividad real de los programas en población general es limitada debido a que aproximadamente el 50% de los paros cardíacos extrahospitalarios ocurren sin testigos.¹⁸⁶ Sin embargo, se podría aumentar dicha efectividad actuando en grupos diana como los familiares de pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria.¹⁸⁷

De todas maneras, cabe recordar que lo principal para la prevención de estas muertes extrahospitalarias son las medidas de prevención primaria, con la disminución de los factores de riesgo coronarios. Esto ha sido lo fundamental en el descenso de la mortalidad observado en los diferentes estudios en estas última décadas. Sin embargo, no hay que olvidar que casi la mitad de los pacientes que mueren extrahospitalariamente tenían antecedentes conocidos de CI³² y que los pacientes con antecedentes de CI tienen cuatro veces más riesgo de tener un paro cardíaco extrahospitalario que los pacientes sin antecedentes.¹⁸⁸ Además, diversos estudios han demostrado los grandes beneficios del control de factores de riesgo y determinados fármacos — hipolipemiantes, AAS, betabloqueantes o IECA— en la disminución de las tasas de recurrencias (prevención secundaria) a la vez que han reflejado, en muchos casos, su deficiente implantación.¹⁸⁹ Por todo esto, quizás el gran potencial de reducción de las muertes extrahospitalarias radica en la mejor aplicación de las medidas de prevención secundaria.

1.4.2. Cambios en la atención médica hospitalaria y su impacto en el pronóstico

Las intervenciones médicas que han contribuido a la reducción de la letalidad intrahospitalaria incluyen: las mejoras generales en la atención hospitalaria al paciente coronario, la mejora del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento del IAM y sus complicaciones (insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, etc.) y el desarrollo, incremento de la eficacia y la utilización en la fase aguda de procedimientos diagnósticos (coronariografía) y de revascularización coronaria (ACTP o cirugía de revascularización arterial coronaria).

✓ **Mejoras generales en la atención hospitalaria al paciente con IAM**

En este sentido, la creación de las unidades coronarias a mediados de los años 60 supuso un avance importante en el manejo del paciente coronario. Su introducción coincidió con los descensos en las tasas de mortalidad por IAM en muchos países. Sólo en EEUU se estima que pueden salvar más de 20.000 vidas al año.⁵⁹ Diversos estudios han demostrado un mejor pronóstico de los pacientes tratados en las UC comparados con otras ubicaciones (salas de medicina general, etc.),¹⁹⁰⁻¹⁹² incluso en la época post-trombólisis.¹⁹³⁻¹⁹⁴

Respecto al tipo de profesional que trata el IAM, diversos estudios indican una mejor supervivencia de los pacientes que son atendidos en el hospital por cardiólogos, respecto a los atendidos por los médicos generales,^{195,197} probablemente debido a un mejor conocimiento y uso de las terapias efectivas.¹⁹⁵ Otros estudios reflejan que los pacientes con un IAM que ingresan directamente en hospitales con más experiencia en el tratamiento del IAM — medido por el número de casos anuales tratados— tienen una mayor probabilidad de supervivencia que aquellos tratados en hospitales con menor experiencia.⁸⁹

✓ **Tratamiento médico**

Se han producido variaciones notables en el tratamiento médico de los pacientes con IAM, especialmente durante la última década. El tratamiento ha progresado desde una estrategia de esperar y ver, hasta un papel más activo de intentar restablecer la perfusión del miocardio isquémico con objeto de prevenir o reducir el riesgo de las complicaciones asociadas a la extensión de la necrosis miocárdica y remodelación cardíaca. En esta línea, el tratamiento médico ha evolucionado pasando del empleo de intervenciones terapéuticas clásicas como anticoagulantes, digoxina y nitratos sublinguales, a la utilización de fármacos antiplaquetarios, bloqueadores betaadrenérgicos, bloqueadores del canal del calcio, nitroglicerina intravenosa, inhibidores de la enzima de

conversión de la angiotensina (IECA) y tratamiento trombolítico. En la actualidad, los distintos metanálisis^{76,108} consideran que la administración rutinaria de trombólisis, AAS, betabloqueantes e IECA a pacientes sin contraindicaciones es eficaz para disminuir la mortalidad en la fase aguda de los casos hospitalizados (Tabla 1).

En general, los diversos estudios muestran un incremento en la utilización de las distintas terapias a partir de la demostración de su eficacia en los ensayos clínicos,^{54,164,169} Sin embargo, el resultado de estos ensayos a menudo no se refleja en la práctica clínica. En general, se observa variabilidad en la utilización de los distintos tratamientos, y terapias que han demostrado convenientemente su eficacia continúan siendo infrautilizadas. Diversos estudios sugieren que el AAS permanece infrautilizado en el tratamiento de la CI.^{198,199} Más del 10% de los pacientes con IAM no reciben tratamiento con AAS a pesar de no presentar contraindicaciones¹⁹⁸ y esto se acentúa en los pacientes de edad avanzada.¹⁹⁹ Otro reciente estudio concluía que el AAS se da únicamente en el 64% de los pacientes elegibles en la primera hora tras la llegada al hospital y, al alta, este porcentaje aumenta únicamente hasta el 75%.²⁰⁰ De hecho, se ha calculado que el uso apropiado del AAS en los pacientes con IAM podría prevenir más de 3000 muertes anuales entre los beneficiarios del Medicare en EEUU.²⁰¹ Esta infrautilización es mayor todavía en el caso de la terapia trombolítica,^{200,202} los IECA,²⁰⁰ y los betabloqueantes.¹²²

El tiempo existente entre la publicación de los ensayos clínicos y los efectos en la prescripción puede ser de años.²⁰³ Aunque la evaluación del impacto de los ensayos clínicos en la práctica clínica diaria es difícil, diversos factores pueden intervenir incluyendo influencias no científicas, campañas mediáticas,²⁰⁴ la opinión de los líderes locales²⁰⁵ o incluso si el centro o el médico participa o no en ensayos clínicos, habiéndose demostrado una mayor utilización en los centros que participaban en los ensayos clínicos respecto del resto de médicos.²⁰³

Todo esto se refleja en una gran variabilidad en la utilización de las terapias que se han demostrado eficaces entre los diferentes países²⁰⁶ e incluso dentro de un mismo país.¹²⁵ Por ejemplo, en un estudio realizado en 11 países

Europeos, la terapia trombolítica se dio a un 35% de los pacientes de promedio siendo el rango de utilización entre un 13% y un 52%.²⁰⁷ En nuestro país y dentro del Estudio IBERICA,¹²⁵ también se ha demostrado variabilidad en el manejo hospitalario de los pacientes con IAM de ocho comunidades. En este estudio, únicamente la utilización de antiagregantes (91,5%) y trombólisis (41,8%) tenía un coeficiente de variación <10% entre las ocho comunidades analizadas, mientras que la utilización de técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas y no invasivas y del resto de tratamientos presentaba una variabilidad moderada o alta.

Esta variabilidad ha sido relacionada con las diferencias entre los sistemas sanitarios, la variación en la práctica médica o las características de los pacientes,²⁰⁸ aunque no se dispone de información suficiente para determinar la importancia cuantitativa de estos factores. De todas maneras, los resultados del registro MONICA⁵⁴ y de otros estudios²⁰⁹⁻²¹⁰ reflejan que la variación en la letalidad a 28 días entre los centros no es muy grande a pesar de la gran variabilidad en el manejo del paciente coronario.

✓ **Tratamiento quirúrgico y métodos invasivos y no invasivos**

En los últimos años se ha producido un aumento claro en el empleo de la cirugía de pontaje arterial coronaria (CABG), de la ACTP y de otras intervenciones mecánicas en los diferentes países.²⁰⁶ En España, y según los datos de la Sociedad Española de Cardiología, se ha observado un incremento tanto del número de CABG (3915 en 1990 a 6660 en 1994), como del número de ACTP (10433 en 1994). De todas maneras, aunque la variabilidad en el uso de estas intervenciones entre países es muy alta, en general no se traduce en diferencias de mortalidad entre centros.²¹¹⁻²¹² En nuestro entorno diversos estudios no detectaron diferencias significativas en la mortalidad a los 6 meses de seguimiento entre hospitales con y sin acceso a procedimientos terciarios.²¹³⁻²¹⁴ Sin embargo, si estas diferencias son muy extremas, se pueden traducir en un mejor pronóstico en los centros más intervencionistas.²¹⁵

Respecto a la indicación de coronariografía, diversos estudios muestran que la probabilidad de que se lleve a cabo es superior si el paciente es atendido en un centro en el que se realice dicha prueba.^{213,214,216,217}

De hecho, un debate de gran actualidad en el tratamiento del IAM es el abordaje invasivo versus el más conservador de tipo farmacológico en el cual los procedimientos invasivos juegan un papel secundario. Este debate se centra en la eficiencia y tiene fuertes implicaciones económicas. Diversos estudios muestran un beneficio de intervenciones más agresivas^{218,219} mientras que otros estudios no muestran beneficio de los abordajes más agresivos.^{220,221} Aunque la ACTP es mejor que la trombólisis a la hora de restaurar el flujo en las arterias coronarias ocluidas, su beneficio clínico depende de la experiencia del personal y del tiempo hasta el tratamiento.^{94,95} (ver punto 1.3.2.1)

1.5. El papel del sexo en la supervivencia tras un infarto agudo de miocardio

Para abordar el papel del sexo sobre la supervivencia del paciente tras un IAM se incluye una reciente revisión sobre el tema publicada en una revista internacional en la que el doctorando tuvo una participación muy activa. En esta revisión se describe la evidencia existente sobre el tema, que posteriormente se aborda en el segundo artículo que compone la tesis (capítulo 3).

1.5.1. CAPÍTULO 1: DIFERENCIAS ENTRE SEXOS EN LA SUPERVIVENCIA TRAS UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Sex differences in survival rates after acute myocardial infarction

Jaume Marrugat^a, Miguel Gil^a and Joan Sala^b

Journal of Cardiovascular Risk 1999, 6:89-97

Keywords: case fatality, women, mortality, myocardial infarction, sex

^aUnitat de Lipids i Epidemiologia Cardiovascular, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona and ^bServei de Cardiologia i Unitat Coronària, Hospital Josep Trueta, Girona, Spain.

Correspondence and requests for reprints to Jaume Marrugat, Unitat de Lipids i Epidemiologia Cardiovascular, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Carrer Dr. Aiguader, 80, E-08003 Barcelona, Spain.
Tel: +34 93 225 7574; fax: +34 93 221 3237; e-mail: jaume@imim.es

Introduction

The incidence and mortality rates of acute myocardial infarction (AMI) are higher among men than women in population registries [1-3]. The male:female mortality ratio depends on age [4] and varies among countries, ranging from 2 to almost 7 between the ages of 35 and 64 years [5] (Fig. 1). On average, women develop AMI approximately 7-10 years later in life than men [6,7]. In both sexes it is, and will continue to be in forthcoming decades, the leading cause of death in most developed countries [8].

This advantage in incidence and mortality rates of women is lost after myocardial infarction, since short-term case fatality appears to be higher in women than in men, especially in hospitalized patients [9-34]. Dissimilarities in age and comorbidity (particularly diabetes, hypertension and heart failure) between men and women account partially for sex differences in early mortality after AMI [6]. However, in many studies important differences remain after confounding factors have been taken into account [9,10,13,14,18,29,31,32]. Mechanisms which may be implicated in this excess risk have not been established conclusively. The long-term fate of women is similar to that of men when survivors of AMI are considered [31-44].

The problem of sex differences in post-AMI prognosis has been addressed not only in the context of AMI population and hospital registries, but also in patients enrolled in clinical trials and in other investigations that were not always initially aimed specifically at answering the question. Although population-based AMI registries, which include pre-hospital deaths, are a reliable framework for the assessment of the question, hospital AMI registries provide better severity and comorbidity assessment. Other caveats including different inclusion criteria also render the comparison of results obtained in published studies difficult.

The aim of the present study is to review the current knowledge on differences in prognosis after AMI between men and women, and possible explanations.

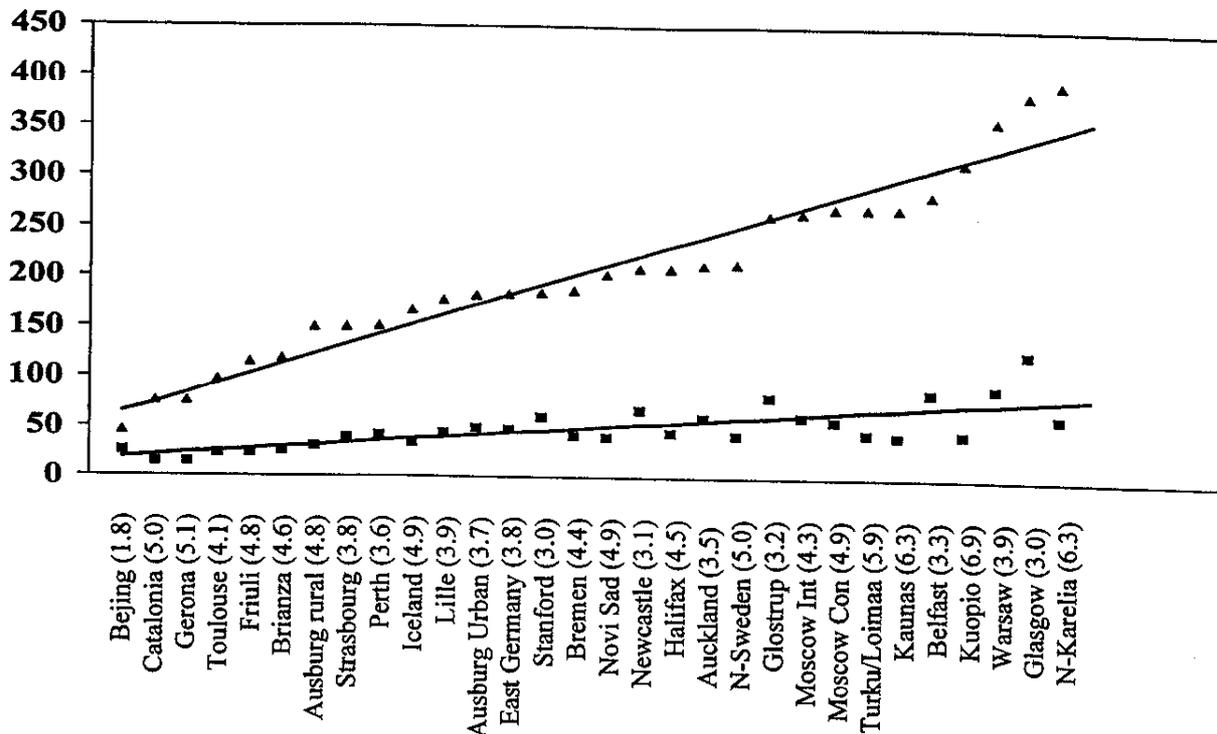
Early mortality

Observations of case fatality in population registries

A special feature of population AMI registries is their ability to include patients dying before reaching hospital, offering the opportunity to analyze two periods of fatal event occurrence: pre-hospital and in-hospital. It has been shown in some population AMI registries that, although

Fig. 1

Population mortality rate / 100,000



Men : women mortality rates ratio in 38 World Health Organization monitoring trends and determinants of cardiovascular disease (MONICA) centers ordered by increasing overall population mortality rates in men aged 35-64 years. Adapted with permission from [5]. ▲, men; ■, women.

women fare worse than men within 28 days of the onset of symptoms of AMI, the distribution of deaths at the beginning of that period is unfavorable to men and, thereafter, the proportions are progressively reversed [5,21,23]. Men die earlier than women after AMI, which suggests that women die predominantly of heart failure rather than more acute ischemic complications (such as ventricular arrhythmias).

In a recent report of the World Health Organization (WHO) monitoring trends and determinants of cardiovascular disease (MONICA) project [5], overall age-adjusted 28-day case fatality in women aged 35-64 years with AMI was only slightly higher than that in men (51.3% versus 49.4%), but the geographical variation was considerable. Moreover, in 13 of the 29 centers included, the age-adjusted female : male case fatality rates ratio was significantly greater than 1, and in none of the remaining centers was a statistically significant opposite situation observed.

Two studies with population data found similar overall 28-day age-adjusted case fatality in women and men aged 25-64 years [21,23]. However, two others found either statistically significant age-adjusted differences in patients aged 25-69 years [26] or marginally significant differences in patients aged 25-74 years [3] (Table 1).

Most fatal coronary events (median 70% in men and 64% in women) occur before patients reach hospital [5]. After admission, age-adjusted case fatality is higher among women (26.9% versus 21.8%, ratio 1.24) [5].

There is a strong inverse correlation between population event rate and the female : male case fatality ratio (Fig. 2). Southern European countries are an example of this phenomenon: low AMI incidence rates are observed together with high female : male case fatality rates ratios [1,5]. The reasons for geographical variations in the results of population 28-day case fatality might be cultural, or stem from differences in health care systems, incidence and severity. However, none of these have been analyzed in depth to date. This is an inviting field for the future.

Observations in hospitalized patients

From the public health point of view, the large pre-hospital case fatality is a major issue since, if it could be reduced, the impact on AMI mortality would be greater than any therapeutic achievement in the last 20 years. Nonetheless, the health care system is concerned with the fate of AMI patients who reach hospitals alive, since clinicians need to orientate their efforts towards reducing in-hospital case fatality in subgroups of high-risk patients.

Table 1 Results and characteristics of studies on sex differences in early mortality after myocardial infarction in which the type of adjustment used can be assessed

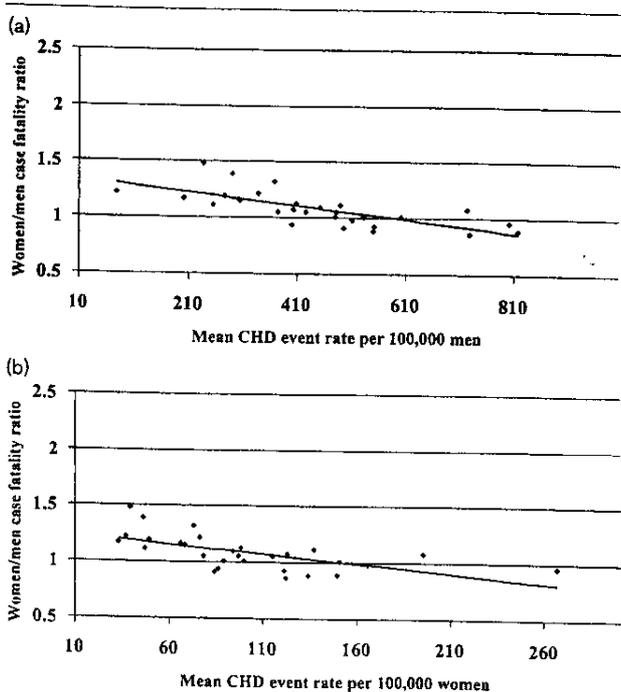
Reference	Year published	Sampling	Design ^s	Women/ men (n)	Age ranges	Crude mortality (women/men)	Adjustment factors and result				
							Age	Comorbidity	Severity	Acute treatment	Women adjusted OR/RR (95% CI)
Puletti et al. [17]	1984	C/R	HR/S	106/535	All	42.4%/16.6%	Yes	D/H/HF/S	K/L/E		1.4 (1.05-1.88)
Fiebach et al. [28]	1990	C/R	HR/S	332/790	30-74	14.2%/8.9%	Yes				1.28 (NS)
Greenland et al. [9]	1991	C/R	HR/M	1524/4315	All	26.5%/14.6%	Yes	P	K/L/R/E		1.56 (1.34-1.84)
Feriz et al. [15]	1992	C/R	HR/S	348/1603	All	25.6%/12.8%	Yes	A	K/L		1.72 (1.45-2.04)
Goldberg et al. [30]	1993	C/R	HR/M	1232/1916	All	21.7%/12.7%	Yes				1.83 (P<0.005)
White et al. [19]	1993	NC/R	CT/M	1944/6317	All	12.1%/7.2%	Yes	D/H/A	K/L/E	AD/T/R/V/O	1.11 (0.88-1.43)
Becker et al. [10]	1994	NC/R	CT/M	597/2742	<76	9%/4%	Yes	D/H/A/S/P	K	T*	1.11 (0.89-1.39)
Jenkins et al. [11]	1994	C/R	HR/S	155/655	All	21.4%/12.1%	Yes	D/H/HF/A/P	L	T*	1.54 (99%CI 0.98-2.43)
He et al. [29]	1994	C/I	HR/S	294/601	All	23.5%/12.5%	Yes	D	K	RV	1.7 (0.96-3.2)
Marrugat et al. [12]	1994	C/R/Q	HR/S	199/1023	25-74	20.2%/11.3%	Yes	H	K/L/R		1.74 (1.17-2.60)*
Bueno et al. [22]	1995	C/I	HR/S	105/99	>75	40.0%/23.2%	Yes	D/H/	L/R		1.56 (0.99-2.48)
Demirovic et al. [20]	1995	NC/R	HR/M	198/813	30-65	12.5%/6.5%	No	S	K/R/E		0.75 (0.25-2.21)
Kober et al. [31]	1996	C/R	CT/M	234/355	≥65	19.5%/21.8%	Yes	H/F/P	K		2.0 (1.2-3.5)*
Weaver et al. [24]	1996	NC/R	CT/M	10315/30706	All	Crude OR: 1.61 (1.38-1.85)	Yes				0.9 (0.6-1.5)*
Ceniceros et al. [14]	1997	C/I	HR/S	253/623	All	11.3%/5.5%	Yes	D/H/A/P	K/E	T	1.16 (0.99-1.35)
Coronado et al. [27]	1997	C/R	HR/M	322/572	>30	27.2%/13.5%	Yes	D	K/L	T*	1.25 (1.01-1.54)
Maynard et al. [32]	1997	C/R	HR/M	4255/8076	All	10.3%/7.4%	Yes	D/H	L	T*	1.15 (1.01-2.26)
Marrugat et al. [13]	1998	C/I	HR/M	330/1127	<80	13.7%/7.8%	Yes	D/	K	T/RV	1.51 (1.01-1.39)
Malacorda et al. [18]	1998	NC/R	CT/M	9600/26480	All	18.5%/8.3%	Yes	H/F/P	K		0.8 (0.5-1.2)
Herman et al. [25,26]	1997	C/I	HR/M	563/1710	25-69	14.8%/9.1%	Yes	D/H/S	L	T	1.22 (1.06-1.39)
Chambless et al. [5]	1997	C/R	PR	NA	25-69	36.8%/30.9%	Yes	D/S/P	K/L	T*	1.64 (1.06-2.54)
Tunstall-Pedoe et al. [23]	1996	C/R	HR/M	16365/63574	35-64	Crude OR: 1.09	Yes	HF		T/A	1.20 (1.11-1.28)
Sonke et al. [21]	1996	C/R	HR/M	1551/3991	25-64	49.6%/49.8%	Yes	A/S/P		T/A/O	1.19 (P=0.006)
Pérez et al. [3]	1998	C/R	PR	1043/2525	25-64	24.1%/21.0%	Yes	A/S/P		T/A/O	1.31 (1.02-1.68)
				1078/4028	25-64	51.4%/48.3%	Yes				1.07*
				686/2446	25-64	22.5%/14.9%	Yes				1.24*
				257/960	25-74	52.9%/40.3%	Yes				0.97 (NS)

Sampling: C, consecutive; NC, non-consecutive; I, only incident cases; R, incident and recurrent cases of myocardial infarction; Q, only Q-wave myocardial infarction included. Design: CT, clinical trial; PR, population registry (28-day case fatality including pre-hospital deaths), includes the following MONICA definitions: fatal and non-fatal definite acute myocardial infarction, possible and unclassifiable coronary death; HR, hospital registry including only patients who reach at hospital alive; CS, community sample; S, single center; M, multiple center. Comorbidity: D, diabetes; H, hypertension; HF, previous heart failure; A, previous angina; S, smoking habits; P, previous acute myocardial infarction. Severity: K, heart failure during acute phase of acute myocardial infarction; L, acute myocardial infarction ECG location; R, arrhythmias; E, enzyme levels. Treatment: AD, antiplatelet drugs; T, thrombolysis; T*, all patients received thrombolysis; RV, revascularization procedures; O, other, NA, not available; OR, odds ratio; RR, relative risk; 95% CI, 95% confidence interval. Interaction between sex and age, *median of 29 World Health Organization MONICA collaborating centers; †follow-up: all in-hospital mortality except [5,10,12,13,20,21,23,25,29] (28 days), [24,31] (30 days), [18] (85 days) and [10] (42 days).

The clinical information available in population registries is limited, since 22% of pre-hospital fatal cases (range 1% to 51%) are classified as 'unclassifiable' [5] or, in MONICA jargon, have 'insufficient data' [1]. This makes it difficult to ascertain first, whether death was really from myocardial infarction in these cases and second, what the clinical and medical history features were. Conversely, this information is consistently available for most patients in hospital registries [6,12,21]. As pointed out by Sonke *et al.* [21], only in hospital registries in which the severity of AMI is measured does it become possible to assess whether increased mortality in women is related to the severity of AMI.

A summary of characteristics of the studies published to date in which it was possible to assess the relative risk of women, and to determine which variables were adjusted for in the analyses, is presented in Table 1. In 14 of 19 hospital AMI registries with consecutive recruitment of patients, the age-adjusted relative risk associated with female sex was greater than 1.20 and in nine of these registries the relative risk was greater than 1.39. Ten of these studies yielded statistically significant relative risks. Interestingly, in all the results from Mediterranean countries (mostly Spanish studies) dealing with a wide age-range, the relative risk values were greater than 1.50. Only in three reports was relative risk below 1: in two of them, this risk referred to patients aged over 64 years, but in none was it statistically significant.

Fig. 2



Women : men case fatality ratio in 38 World Health Organization MONICA centers ordered by increasing population incidence rate in men aged 35-64 years (a) and by increasing population incidence rate in women aged 35-64 years (b). Adapted with permission from reference [5]. CHD, coronary heart disease.

A similar pattern to that found by the WHO MONICA project in the relationship between female : male 28-day case fatality ratio and AMI incidence in populations was observed among hospitalized patients [5]. Again, female : male case fatality ratio was higher in women in areas with low population event rates. Other studies conducted in areas that had a low incidence of AMI support this MONICA finding [12-15].

Long-term mortality

Few studies have compared long-term survival between the two sexes. The characteristics of a selection of the published papers that present sex-comparative follow-up of at least 6 months are presented in Table 2. The longest follow-up was 14 years [30]; ten other reports presented a follow-up of 5 years or longer [12,29,30,33,35-38,41,42]. Considering the average age at onset of AMI, a follow-up longer than 15 years would probably produce similar mortality rates in both sexes.

Higher risk of death in women than men, even after adjustment for age and comorbidity, was observed in studies that considered periods of 1 year or less [9,13,39]. Conversely, those analyzing results over longer periods observed no differences [12,28,29,31-33,37,43,44], increased risk in women [35] or a statistically significant benefit in women [30,36,38,41,42,44].

Sources of variation in results

Definition of patients

Inclusion criteria vary between studies. Upper age limit is a crucial factor, particularly for population assessment of differences between sexes; however, the inclusion of incident or incident plus recurrent AMI, of non-Q-wave AMI and of patients with unstable angina in either population or hospital registries may also hamper comparability. On the other hand, many studies that addressed the topic of differential mortality by sex were not designed for that purpose (e.g. clinical trials or non-consecutive AMI hospital registries) [10,18,19,24,31].

The definition of a period of observation for case fatality is also variable: population 28-day case fatality, 28-day fatality for hospitalized cases, in-hospital mortality for hospitalized cases, 28-day case fatality for hospitalized 24-h survivors, pre-hospital case fatality, and 24-h case fatality are all examples of such variability, to which different follow-up periods must be added (e.g. 28 days, 30 days or 10 days) in addition to other less precise periods (e.g. 'hospitalization period'). Long-term follow-ups are also variable.

Another source of variation in the results of different studies is the inclusion, or not, of patients who die early after admission (e.g. in the emergency room). This issue is particularly important given that early mortality (within 24 h) may account for more than 80% of 28-day AMI mortality in 35-64-year-old patients [5].

Table 2 Results and characteristics of studies on sex-related differences in long-term mortality of survivors at discharge after myocardial infarction.

Reference	Year published	Sampling*	Design	Follow-up (years)	Women/ men (n)	Age criteria (years)	Crude mortality (women/men)	Adjustment factors and result				
								Comorbidity	Myocardial infarction severity at hospitalization	Acute treatment	Adjusted women OR/RR (95% CI)	
Weinblatt et al. [41]	1973	NC/I	O	5	120/604	25-64	16.3%/21.5%	Yes				0.89 (0.44-1.08)
Pohjola et al. [42]	1980	C/R	HR/M	5	219/508	<66	26.5%/31.6%	Yes				0.84 (P=0.002)
Martin et al. [38]	1983	C/R	HR/M	9	187/499	30-69	OR 0.91 (NS)	Yes	D/H/P/O	K/R		0.73 (0.54-0.98)
Johansson et al. [39]	1984	C/I	HR/S	1	262/1259	<66	7.2%/6.4%	Yes				1.09 (0.87-1.77)
Wong et al. [36]	1989	O/I	CS	9.7	108/236	All	39.4%/30.5%†	Yes				0.78 (0.55-1.08)
Fiebich et al. [28]	1990	C/R	HR/S	3	285/720	30-74	16.8%/15.6%	Yes	D/O	K	O	0.49 (0.31-0.77)
Greenland et al. [9]	1991	C/R	HR/M	1	1524/4315	All	13.1%/8.2%	Yes	D/H/HF/A/S/P/O			0.89 (P=0.06)
Goldberg et al. [30]	1993	C/R	HR/M	14	965/1673	All	NA	Yes	A/P/O	K/L/E		1.27 (P<0.03)
Galatus-Jensen et al. [33]	1994	C/R	CT/M	10	612/1974	<76	60.9%/58.7%	Yes	D/H/A	K/L/E	AD/T/R/V/O	1.32 (1.05-1.66)
Gottlieb et al. [43]	1994	NC/R	CT* ⁵ /M	2	451/1650	<75	12.6%/11.1%	Yes				0.91 (0.79-1.06)
Kostis et al. [44]	1994	C/R	HR/M	3	715/3149	30-49	13%/8%	Yes	D/H	K/R		0.9 (0.8-1.01)
He et al. [29]	1994	C/I	HR/S	10	5432/11736	50-69	27%/23%	No	D/H/O	K/R	O	1.06 (0.74-1.52)
Marrugat et al. [12]	1994	C/I/Q	HR/S	5	8964/7928	70-89	52%/52%	No	D/H/O	K/R	O	0.74 (0.58-0.94)
Brett et al. [37]	1995	R	CS/M	12	222/523	All	35.1%/24.3%	Yes	O	K	O	0.94 (0.88-1.01)
Kober et al. [31]	1996	C/R	CT/M	3	154/907	25-74	35.7%/19.2%	Yes	D/H	K/L/R		1.08 (1.03-1.12)
Bendery et al. [35]	1997	C/R	CT/M	12	353 (total)	>25	OR 1.3 (0.92-1.86)	Yes	D/H/S/P/O			1.15 (0.86-1.54)
Maynard et al. [32]	1997	C/R	HR/M	2	NA	All	OR 1.19 (1.08-1.33)	Yes				1.27 (0.90-1.78)
Marrugat et al. [13]	1998	C/I	HR/M	0.5	1120/3688	All	65%/52%	Yes	D/H/S/P/O			1.10 (0.77-1.57)
					900/2795	All	NA	Yes	D/H/S/P/O			1.01 (0.76-1.48)
					744/3672	All	18%/13%	Yes	D/H/S/P/O			0.83 (0.77-0.91)
					207/1250	<80	25.8%/10.8%	Yes	D/H/S/P/O			0.86 (0.76-0.97)
					-			Yes	D/H/S/P/O			1.20 (1.08-1.33)
								Yes	D/H/S/P/O			1.15 (1.02-1.29)
								Yes	D/H/S/P/O			0.87 (0.79-0.96)
								Yes	D/H/S/P/O			1.73 (1.18-2.52)
								Yes	D/H/S/P/O		T	1.84 (1.06-2.54)
								Yes	D/H/S/P/O		T	1.31 (0.77-2.51)

Sampling: C, consecutive; NC, non-consecutive; I, only incident cases; R, incident and recurrent cases of myocardial infarction; O, only Q-wave myocardial infarction included; O, others. Design: CT, clinical trial; HR, hospital registry; CS, community sample; S, single center; M, multiple center. Comorbidity: D, diabetes; H, hypertension; HF, previous heart failure; A, previous angina; S, smoking habits; P, previous acute myocardial infarction (AMI); O, other. Severity: K, heart failure during acute phase of AMI; L, AMI ECG location; R, arrhythmias; E, enzyme levels. Treatment: AD, antiplatelet drugs; T, thrombolysis; RV, revascularization procedures; O, other. NA, not available; OR, odds ratio; RR, relative risk; 95% CI, 95% confidence interval. *Coronary death; ⁵two clinical trials.

Multivariate analysis strategy: adjustment for confounding factors

Only the relative risks after adjustment for variables in final models have been included in Tables 1 and 2. Some assumptions were made when interpreting the information provided in other studies. For example, heart rate and hypotension during the acute AMI phase were interpreted as a measurement of the degree of heart failure, and heart enlargement in admission chest X-ray or previous treatment with diuretics or inotropic medication were considered as history of heart failure.

There is no agreement regarding which variables are to be adjusted for in the statistical analyses. Besides age, which is a clear potential confounder since it is related both to sex and higher case fatality, variables related to the previous risk status require an adjustment, since they will determine the response capacity of a subject exposed to an AMI. However, thrombolytic agents administered early in the acute phase of AMI may also need to be adjusted for, since they dramatically modify prognosis. To assess whether the worse prognosis in women is related to severity, further adjustment for clinical variables (i.e. development of severe degrees of heart failure such as acute pulmonary edema or cardiogenic shock, and the presence of severe ventricular arrhythmias) has been proposed. Since the two types of complications, and particularly signs of severe heart failure, may be considered mechanisms of death, these variables fail to meet the criteria for being considered confounding factors [45]. It has been suggested that age, history of diabetes, hypertension, coronary disease or heart failure should be measured and adjusted for if they meet the above criteria [6]. Multivariate analyses performed in many studies (Tables 1, 2) consist purely of stepwise logistic regression. Thus, the confounding-factor assessment described was not made reliably, and interpretation of the results becomes difficult, especially when taking into account that severity was adjusted for in many of these studies.

Actual geographical variation in case fatality

It appears from the data obtained in population registries (see above) that in countries with low incidence of AMI there is a moderate excess risk among women (Fig. 2) which increases when higher age limits are set. Southern European countries show a consistent pattern, which is also shared by Germany [5].

Explanations for worse early prognosis in women than men after myocardial infarction

Diastolic dysfunction

Killip class, which measures the presence and severity of left ventricular dysfunction, has been recognized as one of the most powerful predictors of early mortality after myocardial infarction [46]. Women may have a greater degree of heart failure at the time of their AMI, as reflected by the results of the Bremen MONICA registry [25] which showed that women were previously treated with diuretics

and inotropic medications more often than men. Diastolic dysfunction during ischemia is likely to account for worse Killip class in women than in men during the acute phase of AMI. However, this does not necessarily mean that they develop worse ejection fractions (in fact, the opposite has often been observed) or that they have larger necrotic myocardium than men [27,28,34]. Women present with more severe AMI than men in terms of higher Killip class [12,27]. Independently of age, women develop more severe complications than men in terms of heart failure and reinfarction even when initial ventricular function is similar at presentation of myocardial infarction. This may indicate that less compensatory myocardial reserve is available in women which, in turn, accounts for worse diastolic function [24]. Unfortunately, to date differences in diastolic function between men and women have not been adequately studied.

It has been suggested that differences in case fatality between the sexes is likely to result from physiopathologic variation rather than from differences in treatment and diagnostic procedure use rate [47]. The possibility that women have smaller coronary arteries and fewer collateral vessels or longer duration of ischemia has also been suggested as an explanation for, but not proof of, the described findings [20,24,27]. Interestingly, women develop more mitral regurgitation, septal rupture, free wall rupture and ventricular aneurysm than men after myocardial infarction [13,30], but less severe ventricular arrhythmias (i.e. ventricular tachycardia or fibrillation) [13].

Presentation of symptoms in women

Some studies recorded that women present silent AMI more frequently than men after the age of 55 years [23], which could be explained by the lower prevalence of diabetes in men. This higher incidence of silent AMI could be the reason why women develop signs of severe clinical heart failure before symptomatic AMI (i.e. acute pulmonary edema or cardiogenic shock) more often than men. This greatly increases their risk of death in the acute phase of AMI [12,15,20].

It has been observed that the initial form of coronary artery disease in women is angina more often than in men [4]. Apparently, not only do women present milder symptoms of myocardial infarction than men, but they also develop more atypical symptoms, which often consist of abdominal discomfort and dyspnea [48]. Approximately 13% to 25% of episodes of myocardial ischemia have no symptoms, as a result of diabetes and older age [27]. Although this observation could account for longer delay between onset of symptoms and admission and for a higher prevalence of silent AMI in women, it has not been confirmed [49] and, at least in Gerona, Spain, the prevalence of undiagnosed (and, in consequence, presumably silent) myocardial infarction in the population is similar in men and women [50].

Use of diagnostic and therapeutic procedures

Women reach the emergency room approximately 1 h later than men after the onset of the symptoms of AMI, which, together with older age, might explain their lower rate of thrombolysis [13,27,28,24], which decreases their probability of survival. Furthermore, after admission, women tend to undergo fewer and later diagnostic (i.e. coronary angiography) and therapeutic procedures [i.e. coronary artery bypass grafting or percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)] than men, even after adjustment for age and location of AMI [10,11,24,48,51]. Although it was a common belief some years ago that women responded worse to PTCA than men, it has recently been shown that short-term prognosis of women after PTCA is similar to that of men when adjusted for severity, and that long-term prognosis is better among women. Technical improvements such as adapting the size of catheters to coronary diameter in women may have been responsible for better results of PTCA in the past few years [52]. Coronary artery bypass surgery also seems to provide similar benefits to both sexes if severity and age are adjusted for [53,54].

Since women with AMI are on average more severely ill than men, similarities in the use rate of diagnostic and therapeutic invasive procedures between sexes could in effect be interpreted as undertreatment for women who would benefit from more intensive therapeutic and diagnostic effort; however, this issue is difficult to ascertain and will remain speculative, since no study has analyzed such a possibility. In low-incidence geographical areas, differences in rates of diagnostic and therapeutic procedure use have not been observed [12,13].

Conclusions

Given the difficulties observed in comparing the results of published works, it seems appropriate to seek a standard mode of analysis and presentation of results for future research. This should involve including all cases of Q-wave AMI (if non-Q-waves are also included, a separate analysis should be provided) admitted to hospital (not only to coronary care units). No age limit is necessary, but subanalyses should be provided for the 25–74 years age-group. A standard follow-up period of 28 days, and an adjustment of female effect for age, diabetes, hypertension and smoking status is recommended. Models with further adjustment could also be provided (e.g. previous heart failure, severity of the acute event).

AMI mortality rate in women is 2–7 times higher than in men between the ages of 25 and 64 years. This advantage is lost once the AMI has occurred: age-adjusted case fatality tends to be similar or slightly higher among women in countries where incidence rates are high, while in low-incidence countries the excess risk can reach 20%. When only hospitalized patients are considered, case fatality is higher among women. This different distribution of case fatality throughout the 28-day period after the onset of symptoms in men and women suggests different mechanisms of

death: sudden, by ventricular fibrillation in men, and ventricular failure in women. A different endothelial and myocardial response to ischemia between the two sexes might account for part of the sex gap in AMI case fatality. Besides a clear need to standardize methods for improving comparability among studies, the following questions need to be investigated further: is there more often a history of heart failure in women?; is the prevalence of silent ischemia or myocardial infarction higher in women?; is ventricular diastolic dysfunction worse in women than in men independently of the extent of myocardial infarction?; are geographical differences in case fatality between sexes related to the differences in AMI event rates, and if so, what are the reasons for such dissimilarities?

Annotated references

- of special interest
 - of outstanding interest
- 1 Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. WHO MONICA. Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; **90**:583–612.
 - The event-case, mortality and case-fatality of myocardial infarction in the late 1980s in 38 populations participating in the WHO-MONICA project are reported. This major effort to set up sound, standard methods to obtain comparable data allows the scientific community to firmly establish the magnitude of coronary heart diseases in the world for the first time.
 - 2 McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV, for the Minnesota Heart Survey Investigators. Recent trends in acute coronary heart disease. *N Engl J Med* 1996; **334**:884–890.
 - 3 Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J, and the REGICOR Investigators. Acute myocardial infarction case-fatality, incidence and mortality rates in a population registry in the province of Gerona, Spain 1990 to 1992. *Int J Epidemiol* 1998; **27**:599–604.
 - 4 Kannel WB, Abbot RD. Incidence and prognosis of myocardial infarction in women: The Framingham Study. In: Eaker ED, Packard B, Wenger MK, Clarkson TB, Tyroler HA. (editors): *Coronary heart disease in women: Proc NIH Workshop*. New York: Haymarket Doyma; 1987. pp. 208–214.
 - The cohort study in the Framingham study shows that women fare worse than men after a myocardial infarction as a result of early case fatality. Angina was also a more frequent presentation of coronary heart disease in women than in men, in whom it usually followed myocardial infarction.
 - 5 Chambless L, Keil U, Dobson A, Mähönen M, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, et al., for the MONICA Project. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease. Results from the WHO MONICA Project 1985–1990. *Circulation* 1997; **96**:3849–3859.
 - This paper presents and discusses WHO MONICA population case fatality data. Some participating centers showed significantly higher case fatality after myocardial infarction in women than in men. None, however, observed the opposite. The highest imbalance was observed in low-incidence areas.
 - 6 Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RJ. Sex differences in mortality after myocardial infarction. Is there evidence for an increased risk for women? *Circulation* 1995; **91**:1861–1871.
 - This revision of 27 studies showed that most of the increase in early mortality observed in women is explained by their age and higher comorbidity. In short-term survivors, mortality was similar at 1 year but better in women thereafter. The authors highlight the great variability of methods and adjustment variables among studies.
 - 7 Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant, Winston M. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; **88**:1999–2009.
 - 8 Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997; **349**:1498–1504.
 - 9 Greenland P, Reicher-Reiss H, Goldbourt U, Behar S, and the Israeli SPRINT Investigators. In-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction. Comparison with 4315 men. *Circulation* 1991; **83**:484–491.
 - Short-term survival after myocardial infarction was shown to be worse in the female sex in a large cohort of myocardial infarction patients. Fully adjusted analysis which included severity permitted determination of the independent effect of female sex on worse prognosis. Diabetic women are identified as a particularly high-risk group once myocardial infarction has occurred.

- 10 Becker RC, Terrin M, Ross R, Knatterud GL, Desvigne-Nickens P, Gore JM, Braunwald E. Comparison of clinical outcomes for men and women after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1994; 120:638-645.
- 11 Jenkins JS, Flaker GC, Nolte B, Prince LA, Morris D, Kurz J, Petrosky GF. Causes of higher in-hospital mortality in women than in men after acute myocardial infarction: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1994; 73:319-322.
- 12 Marrugat J, Antó JM, Sala J, Masiá R, and the REGICOR Investigators. Influence of gender in acute and long-term cardiac mortality after a first myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:111-118.
- Women had greater myocardial infarction 28-day case-fatality than men although differences were only marginally significant. Severity in terms of heart failure in the acute phase of myocardial infarction accounted for a large part of the sex case-fatality differences.
- 13 Marrugat J, Sala J, Masiá R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, Molina L, and the RESCATE Investigators. Differences in acute and six-month mortality between men and women hospitalized for a first myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1998; 280:1405-1409.
- Women showed worse 28-day and 6-month case fatality, and 6-month case fatality or readmission after myocardial infarction than men after adjustment for all confounding factors. Severity explained the sex differences in 28-day and 6-month case fatality, but not 6-month case fatality or readmission.
- 14 Cenicerós Rozalén I, Gastaldo Simeón R, Cabadés O'Callaghan A, Cebrán Doménech J. The female sex is an independent prognosis factor for mortality in the acute phase of myocardial infarction [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 1997; 109:171-174.
- 15 Ferriz JA, Vera A, Suarez G, Torrado E, Rodríguez JJ, Alvarez JM, et al. Gender and mortality in acute myocardial infarction [in Spanish]. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46:796-801.
- 16 Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Willich S, Davis VG, Poole WK, et al., and the MILIS Study Group. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:476-482.
- 17 Puletti M, Sunseri L, Curione M, Erba SM, Borgia C. Acute myocardial infarction: sex-related differences in prognosis. *Am Heart J* 1984; 108:63-66.
- 18 Malacrida R, Genoni M, Maggioni AP, Spataro V, Parich S, Palmer A, et al., for the Third International Study of Infarct Survival (ISIS-3) Collaborative Group. A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. *N Engl J Med* 1998; 338:8-13.
- This is a study with great statistical power which used the patients included in ISIS-3 trial. Besides early mortality, sex differences in other major clinical events during hospitalization were checked. After adjusting for potential confounding variables, women were at higher risk of early mortality, cardiogenic shock, heart failure, cardiac rupture, reinfarction and major bleeding than men.
- 19 White HD, Barbash GI, Modam M, Simes J, Diaz R, Hampton JR, et al., for the Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Study. After correcting for worse baseline characteristics, women treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction have the same mortality and morbidity as men except for a higher incidence of hemorrhagic stroke. *Circulation* 1993; 88:2097-2103.
- 20 Demirovic J, Blackburn H, McGovern PG, Luepker R, Sprafka JM, Gilbertson D. Sex differences in early mortality after acute myocardial infarction (The Minnesota Heart Survey). *Am J Cardiol* 1995; 75:1096-1101.
- This study demonstrated a significant interaction between sex and age. Adjusted early mortality was higher in women, but only among those aged < 65 years. In those older than 65 years there were no sex differences in early mortality after adjusting for confounding variables.
- 21 Sonke GS, Beaglehole R, Steward AW, Jackson R, Steward FM. Sex differences in case fatality and after admission to hospital after acute cardiac events: analysis of community-based coronary heart disease register. *Br Med J* 1996; 313:853-855.
- This study reported adjusted analysis of early mortality before and after admission to hospital. The higher case fatality after AMI in women admitted to hospital is explained by differences in living status, previous AMI and medical treatment and is balanced by a lower case fatality before admission.
- 22 Bueno H, Vidán T, Almazán A, López-Sendón JL, Delcán JL. Influence of sex on the short-term outcome of elderly patients with first acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:1133-1140.
- 23 Tunstall-Pedoe H, Morrison C, Woodward M, Fitzpatrick B, Watt G. Sex differences in myocardial infarction and coronary deaths in the Scottish MONICA population of Glasgow 1985-91: presentation, diagnosis, treatment, and 28-day case fatality of 3991 events in men and women. *Circulation* 1996; 93:1981-1992.
- Similar population 28-day age-adjusted case fatality was found in both sexes after myocardial infarction in the Scottish MONICA Collaborating Center.
- 24 Weaver WD, White HD, Wilcox RG, Aylward PE, Morris D, Guerci A, et al. for the GUSTO-I Investigators. Comparisons of characteristics and outcomes among women and men with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *J Am Med Assoc* 1996; 275:777-782.
- 25 Herman B, Greiser E, Polabeln H. A sex difference in short-term survival after initial myocardial infarction: the MONICA-Bremen acute myocardial infarction register 1985-90. *Eur Heart J* 1997; 18:963-970.
- This is one of the few studies that examined patients' previous treatments. Women with an acute myocardial infarction had significantly higher percentages of pre-infarction use of diuretics, antihypertensive and inotropic medications than men. Moreover, during acute events women received fewer medications and procedures than men. After adjusting for these differences and age, sex was no longer an independent predictor of early case fatality.
- 26 Herman B, Greiser E, Polabeln H. A reply [letter]. *Eur Heart J* 1998; 19:354.
- In this letter, age-adjusted 28-day population case fatality differences between sexes are presented as complementary information to reference [25].
- 27 Coronado BE, Griffith JL, Beshansky JR, Selker JT. Hospital mortality in women and men with acute cardiac ischemia: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1490-1496.
- This study found that in-hospital case fatality in women did not differ from that in men when Killip class was taken into account. Since Killip class can be considered a mechanism of death, this finding suggests that women die from congestive heart failure after myocardial infarction.
- 28 Feibach NH, Viscoli CM, Horwitz RL. Differences between women and men in survival after myocardial infarction. Biology or Methodology?. *J Am Med Assoc* 1990; 263:1092-1096.
- 29 He J, Klag MJ, Wheithon PK, Yuchang Z, Xinzhi W. Short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction in Chinese men and women. *Am J Epidemiol* 1994; 139:693-703.
- 30 Goldberg RJ, Gorak EJ, Yarbowski J, Hosmer DW, Dalen P, Gore JM, et al. A community wide perspective of sex differences and temporal trends in the incidence and survival rates after acute myocardial infarction and out-of-hospital deaths caused by coronary heart disease. *Circulation* 1993; 87:1947-1953.
- Both pre- and in-hospital myocardial infarction deaths were analyzed between 1975 and 1988. No conclusive results were reached regarding in-hospital case fatality trends, but a clear declining trend in pre-hospital deaths was observed in men and in women. There were no differences in the multivariate adjusted analysis between men and women in in-hospital mortality. Conversely, men had a worse long-term prognosis (14 years).
- 31 Kober L, Torp-Pedersen C, Ottosen M, Rasmussen S, Lessing M, Skagen K, on behalf of the TRACE Study Group. Influence of gender on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77:1052-1056.
- 32 Maynard C, Every NR, Martin JS, Kudenchuk PJ, Weaver D. Association of gender and survival in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1997; 157:1379-1384.
- This paper showed that, during hospitalization, women with acute myocardial infarction were less likely to undergo coronary angiography, thrombolytic therapy, coronary angioplasty or bypass surgery. After adjusting for confounders, women had worse early prognosis than men but no differences in long-term follow-up were found.
- 33 Galatius-Jensen S, Launbjerg J, Spange Mortensen LS, Hansen JF. Sex-related differences in short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction: 10-year follow-up of 3073 patients in database of first Danish verapamil infarction trial. *Br Med J* 1996; 313:137-140.
- 34 Dittrich H, Gilpin E, Nicod P, Cali G, Henning H, Ross JR Jr. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables. *Am J Cardiol* 1988; 62:1-7.
- 35 Belderly M, Behar S, Reicher-Reiss H, Boyko V, Goldbourt U, for the SPRINT Investigators. Long-term prognosis of women after myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1997; 146:153-160.
- This is one of the few studies reporting a statistically significant worse prognosis in women with myocardial infarction than in men after a long-term follow up (12 years), even after adjusting for potential confounding variables including severity at hospitalization.
- 36 Wong DN, Cupples LA, Ostfeld AM, Levy D, Kannel WB. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130:469-480.
- 37 Brett KM, Madans JH. Long-term survival after coronary heart disease. Comparisons between men and women in a national sample. *Ann Epidemiol* 1995; 5:25-32.
- 38 Martin CA, Thompson PL, Armstrong BK, Hobbs MST, de Clerk N. Long term prognosis after recovery from myocardial infarction: a nine-year follow-up of the Perth Coronary Register. *Circulation* 1983; 68:961-969.
- Nine-year follow-up of myocardial infarction patients showed that male sex was an independent risk factor for mortality after adjustment for other clinical, comorbidity and severity factors.
- 39 Johansson S, Bergstrand R, Ulvenstam G, Vedin A, Wilhelmsson C, Wedel H, et al. Sex differences in preinfarction characteristics and long-term

survival among patients with myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1984; 119:610-623.

- 40 Robinson K, Conroy RM, Mulcahy R, Hickey N. The 15-year prognosis of a first acute coronary episode in women. *Eur Heart J* 1992; 13:67-69.

- 41 Weinblatt E, Shapiro S, Frank CW. Prognosis of women with newly diagnosed coronary disease: a comparison with causes of disease among men. *Am J Public Health* 1973; 63:577-593.

- 42 Pohjola S, Siltanen P, Romó M. Five-year survival of 728 patients after myocardial infarction: a community study. *Br Heart J* 1980; 43:176-183. In this study, a 5-year follow-up of a sample of 728 28-day consecutive myocardial infarction patient survivors younger than 66 years showed that mortality among women was lower than among men. The study was conducted in an area having a high incidence of myocardial infarction in Finland.

- 43 Gottlieb S, Moss A, McDermott M, Eberly S. Comparison of posthospital survival after acute myocardial infarction in women and men. *Am J Cardiol* 1994; 74:727-730.

The analysis included important variables of left ventricular ejection fraction, arrhythmias and heart rate variability, factors generally not included in other studies on gender and prognosis after AMI. Post-hospital cardiac mortality after AMI was influenced primarily by the degree of cardiac dysfunction and known risk factors and was independent of gender.

- 44 Kostis J, Wilson A, O'Dowd K, Gregory P, Chelton S, Cosgrove N, et al., for the MIDAS study group. Sex differences in the management and long-term outcome of acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90:1715-1729.

A detailed analysis of sex differences in management and long-term outcome after myocardial infarction is presented. Women were less likely to have invasive cardiac procedures. Adjusted 3-year mortality risk was significantly greater in women only in patients older than 70 years.

- 45 Rothman KJ, Greenland S. Precision and validity of studies. In: Rothman KJ, Greenland S (editors): *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. pp. 123-125.

- 46 Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two-year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20:457-464.

- 47 Luepker RV. Population versus clinical views in coronary disease: can epidemiological data be useful to clinicians? *Circulation* 1997; 96:3836-3837.

- 48 Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. Results from the myocardial infarction triage and intervention registry. *Arch Intern Med* 1992; 152:972-976.

Although in patients who underwent coronary angiography there were no sex differences in the use of coronary angioplasty or bypass, women received less coronary angiography than men. Clinical decision-making for coronary angiography seems to differ between sexes.

- 49 Mendelson MA, Hendel RC. Myocardial infarction in women. *Cardiology* 1995; 86:272-285.

- 50 Masiá R, Peña A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al., and the REGICOR Investigators. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a region with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Commun Health* 1998; 52:707-715.

- 51 Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991; 325:221-225.

Fewer diagnostic procedures were shown to be used among women with myocardial infarction than men. Underuse in women and overuse in men are discussed as possibilities to explain such differences.

- 52 Hussain KM, Estrada AQ, Kogan A, Dadkhah S, Foschi A. Trends in success rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty in men and women with coronary artery disease. *Am Heart J* 1997; 134:719-727.

The authors show that PTCA has at least the same benefits in women as in men, provided appropriate catheter diameters are used.

- 53 Kahn SS, Nesim S, Gray R, Czer LS, Chau A, Matloff J. Increased mortality of women in coronary artery bypass surgery: evidence for referral bias. *Ann Intern Med* 1990; 11:561-567.

This report showed that when women did worse than men after coronary artery bypass surgery; outcome seemed to be accounted for by women being older and more severely diseased than male patients.

- 54 King KB, Clark PC, Hicks Jr GL. Patterns of referral and recovery in women and men undergoing coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 1992; 69:179-182.