

**ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN**

## **Diferencias en el tratamiento antitrombótico y pronóstico en función del sexo en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con stent**

***Sex-specific differences in antithrombotic therapy and prognosis in patients with acute coronary syndrome treated with stent***

Javier Jimeno-Sánchez\*, Georgina Fuertes-Ferre, Alejandra Ruiz-Aranjuelo, Isabel Caballero-Jambrina, José A. Diarte-de Miguel y María R. Ortas-Nadal

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

### **Resumen**

**Antecedentes y objetivo:** El interés sobre la influencia del sexo en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) tratados con stent y nuevos antiagregantes inhibidores de P2Y12 en la práctica clínica es creciente. Se analizan las diferencias en función del sexo en el tratamiento con doble antiagregación plaquetaria (DAPT) y los eventos adversos isquémicos y hemorrágicos. **Materiales y métodos:** Estudio prospectivo de pacientes consecutivos con diagnóstico de SCA tratados con stent coronario desde julio de 2015 hasta enero de 2016. **Resultados:** De un total de 283 pacientes incluidos, 75 (26.5%) correspondió a mujeres y 208 (73.5%) a hombres. La edad media fue de  $71 \pm 13$  y  $66.5 \pm 13$  años, respectivamente. Un 44% de mujeres se presentó como SCA con elevación del segmento ST contra un 52.4 de los hombres,  $p = 0.21$ . Las mujeres mostraron un mayor riesgo de sangrado (CRUSADE), sin diferencias en el riesgo isquémico (GRACE y TIMI). Se usaron stents farmacoactivos con más frecuencia en mujeres (88.9 vs. 75.5%,  $p = 0.04$ ). Se observó una tendencia de menor prescripción del ticagrelor en mujeres (42.6 vs. 50.9%,  $p = 0.29$ ) en favor de un mayor uso del clopidogrel. No se identificaron diferencias en cuanto a la prescripción del prasugrel. Las mujeres presentaron al año una menor mortalidad (1.4 vs. 6.7%,  $p = 0.19$ ), aunque mayor sangrado (23.3 vs. 17.4%,  $p = 0.27$ ). **Conclusiones:** En este estudio de pacientes consecutivos con SCA tratados con stent se registró una mayor prescripción de clopidogrel en las mujeres que en los hombres. Las mujeres presentaron una menor incidencia anual de mortalidad, pero mayor sangrado en comparación con los hombres, no significativo.

**Palabras clave:** Síndrome coronario agudo. Doble antiagregación. ICP. Sexo. Sangrado. Mortalidad.

### **Abstract**

**Aims and objective:** Impact of sex-related differences in patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention and treated with new P2Y12 inhibitors is not adequately characterised. We aimed to analyse gender-based differences in dual antiplatelet therapy, and adverse cardiovascular events and bleeding.

### **Correspondencia:**

\*Javier Jimeno Sánchez

E-mail: javierjimeno1@gmail.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 05-02-2019

Fecha de aceptación: 27-06-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000058

Disponible en internet: 06-09-2019

Arch Cardiol Mex.2019;89(4):330-338

[www.archivoscardiologia.com](http://www.archivoscardiologia.com)

**Materials and methods:** Prospective-observational study of the consecutive ACS patients treated with stent from July 2016 to January 2016, with a follow-up of 1 year. **Results:** We examined 283 patients, 75 (26.5%) women and 208 (73.5%) men. Women were older than men ( $71 \pm 13$  vs.  $66.5 \pm 13$  years). There were 44% of women and 52% of men presenting with ST-elevation ACS ( $p = 0.21$ ). Women had a higher bleeding risk (CRUSADE), without differences in the ischaemic risk (GRACE and TIMI). More women were treated with drug-eluting stent (88.9 vs. 75.5%,  $p = 0.04$ ). There was a lower rate of ticagrelor prescription in women (42.6 vs. 50.9%,  $p = 0.29$ ), in favour of clopidogrel. No differences were observed in prasugrel prescription. No significant differences were observed after a year of follow up, but women had a tendency towards lower mortality (1.4 vs. 6.7%,  $p = 0.19$ ) and higher bleeding rates (23.3 vs. 17.4%,  $p = 0.27$ ). **Conclusions:** In our study of patients presenting with ACS treated with stent, clopidogrel was preferred in women, whereas ticagrelor was the most frequent prescription in men. No significant differences were noted in clinical outcomes, but women experienced a tendency towards less mortality and more bleeding events.

**Key words:** Acute coronary syndrome. Dual antiplatelet therapy. PCI. Sex. Bleeding. Mortality.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en el mundo y se prevé que causen más de 23.3 millones de muertes hasta el año 2030<sup>1</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud, dichas alteraciones produjeron el 32% de todas las muertes en mujeres y el 27% en hombres en 2004<sup>2</sup>. Si bien la mortalidad relacionada con la enfermedad coronaria es mayor en hombres, en las últimas décadas se ha observado un incremento desproporcionado de mortalidad en las mujeres<sup>3,4</sup>. En España, la enfermedad coronaria también es más frecuente en los hombres, aunque en el síndrome coronario agudo (SCA) se han descrito notorias diferencias de género en cuanto a la fisiopatología, clínica, pronóstico y tratamiento<sup>5,6</sup>.

La combinación de tratamiento antitrombótico (incluyendo la doble antiagregación) e intervencionismo coronario percutáneo (ICP) es el tratamiento regular en el SCA y reduce de manera significativa el riesgo de mortalidad y los eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), a expensas de un mayor riesgo de sangrado<sup>7,8</sup>. En este sentido, los nuevos y más potentes inhibidores de P2Y12 ticagrelor y prasugrel han demostrado una eficacia mayor que el clopidogrel en cuanto a prevención de eventos isquémicos<sup>9,10</sup>, similar en ambos sexos<sup>11,12</sup>. Sin embargo, se ha descrito un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con el ticagrelor y el prasugrel en comparación con el clopidogrel<sup>9,10</sup>. Por otra parte, el sexo femenino supone un factor de riesgo independiente de sangrado en pacientes con SCA<sup>3,12-14</sup>.

La evidencia en la práctica clínica sobre las diferencias existentes en función del sexo en el tratamiento antitrombótico que reciben los pacientes con SCA tratados con stent es escasa. El objetivo de este estudio es analizar las diferencias secundarias al sexo en el tratamiento con doble

antiagregación plaquetaria (DAPT) y sus implicaciones pronósticas en cuanto a ECAM y sangrado.

## Pacientes y métodos

### Diseño del estudio

Este estudio sigue un diseño prospectivo analítico observacional de pacientes consecutivos ingresados en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (España) con diagnóstico de SCA tratados con stent coronario desde julio de 2015 hasta enero de 2016. Toda la información recogida en este trabajo forma parte de la práctica clínica diaria y cuenta con la autorización del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón. Para cada paciente se recogieron durante su ingreso datos demográficos y antropométricos, antecedentes clínicos y parámetros analíticos, además de información sobre el ICP realizado. La atención terapéutica antitrombótica al ingreso y el alta las decidió el médico responsable de cada paciente de acuerdo con su juicio clínico y las guías vigentes. El seguimiento se llevó a cabo a través del registro de eventos disponible en la Historia Clínica Electrónica del Sistema Aragonés de Salud y mediante entrevista telefónica.

## Objetivos

El objetivo principal del estudio fue analizar las diferencias en función del sexo en el tratamiento de la doble antiagregación. El objetivo secundario fue describir las divergencias en relación con ECAM y sangrado en términos del sexo. Se definió el ECAM como el episodio combinado de muerte cardiovascular, IAM no letal, necesidad de revascularización de la lesión causal y trombosis definitiva del stent. Se consideró

sangrado mayor, tal y como lo señalan los criterios TIMI<sup>13</sup>, a la hemorragia intracranal o una caída de la hemoglobina > 5 g/dl o del hematocrito ≥ 15%. El sangrado menor se definió como cualquier tipo de hemorragia clínicamente relevante que exigiera asistencia médica y que no cumpliera los criterios ya descritos. Se consideraron pacientes con SCA de alto riesgo aquéllos con escala GRACE > 140 y con alto riesgo hemorrágico aquéllos con escala CRUSADE > 40.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentaron en forma de porcentajes y se compararon mediante la prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Las variables continuas se presentaron como media y desviación estándar y se compararon con la prueba de la t de Student o pruebas no paramétricas, según correspondiera. La incidencia acumulada de ECAM y sangrado se calculó mediante el método de Kaplan-Meier y los grupos se compararon con prueba *log-rank*. Se evaluó la influencia del género en los ECAM y eventos hemorrágicos mediante análisis de regresión logística univariante.

Se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis un valor de  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 20.0, para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

### Resultados

Se trató a un total de 283 pacientes con diagnóstico de SCA mediante ICP e implante de stent, 75 (26.5%) mujeres y 208 (73.5%) hombres. La edad media fue de  $70.9 \pm 13.4$  y  $66.5 \pm 13.2$  años, respectivamente. Las mujeres presentaron mayor prevalencia de hipertensión arterial (75.3 vs. 65.3%,  $p = 0.03$ ) y menor de tabaquismo (26.2 vs. 45.7%,  $p = 0.007$ ), sin diferencias significativas en cuanto al índice de masa corporal o prevalencia de dislipemia, diabetes, enfermedad renal crónica, fibrilación auricular y accidente cerebrovascular previo.

Un 44% de mujeres se presentó como SCA con elevación del segmento ST frente a un 52.4% de los hombres ( $p = 0.21$ ). Las mujeres mostraban un mayor riesgo de sangrado según la escala CRUSADE (37.92 vs. 29.14,  $p = 0.01$ ), sin diferencias significativas en cuanto al riesgo isquémico medido por las escalas GRACE y TIMI en los pacientes presentados como SCA sin elevación del segmento ST (Tabla 1).

No se observaron diferencias respecto de la ICP primaria en pacientes con SCA con elevación de ST (93.5% mujeres vs. 92.6% hombres). El acceso radial

fue el más utilizado en ambos sexos (89.2 y 89.9%). La prevalencia de enfermedad multivaso fue alta en ambos sexos (63.5 y 68.8%,  $p = 0.61$ ). Se usaron inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en mayor medida en hombres (16.2 vs. 32.3%,  $p = 0.01$ ) y stents farmacoactivos en mujeres (88.9 vs. 75.5%,  $p = 0.04$ ).

En cuanto a la selección de la DAPT, se identificó una menor prescripción al ingreso del ticagrelor en mujeres (32.8 vs. 48.5%,  $p = 0.02$ ); el clopidogrel fue el fármaco preferido como antiplaquetario inhibidor de receptor de P2Y12 en el sexo femenino (60 vs. 42.6%,  $p = 0.01$ ). En los hombres, por el contrario, el ticagrelor fue el fármaco inicial preferido. Al alta se prescribió clopidogrel en el 52% de las mujeres y en el 39.9% de los hombres ( $p = 0.07$ ), así como ticagrelor en el 42.6% de mujeres y en el 50.9% de los hombres ( $p = 0.23$ ). No hubo diferencias significativas en términos de la prescripción de prasugrel, que fue el fármaco utilizado con menor frecuencia. Se observó un cambio de antiagregante en el 15.9 y 21.6% de las mujeres y hombres, respectivamente ( $p = 0.31$ ) (Tabla 2). En concreto, el cambio de clopidogrel a ticagrelor representó un 58.5% y el de ticagrelor a clopidogrel un 41.5%, sin diferencias en cuanto a sexos. Interrumpieron de forma prematura la DAPT un 10% de las mujeres y un 19.6% de los varones ( $p = 0.07$ ). La revascularización fue completa en el 66.2% de las mujeres y en el 67.1% de los hombres, sin diferencias significativas.

No se registraron diferencias significativas en relación con el evento combinado de muerte cardiovascular, IAM no letal, necesidad de revascularización de la lesión causal y la trombosis definitiva del stent tras un año de seguimiento (5.3% en mujeres y 10.6% en hombres,  $p = 0.39$ ). Las mujeres tuvieron una menor mortalidad total y cardiovascular no significativa (Fig. 1), con similares tasas de infarto de miocardio (5.3% en mujeres y 6.7% en hombres,  $p = 0.84$ ) y trombosis del stent (2.5% en mujeres y 2% en hombres,  $p = 0.84$ ). Asimismo, se observó una tendencia mayor no significativa de eventos cerebrovasculares y hemorrágicos en las mujeres. De manera específica, las mujeres presentaron tras un año de seguimiento un 23.3% de sangrado por todas las causas frente al 17.4% en hombres ( $p = 0.27$ ); la incidencia de sangrado fue mayor un 8 y 5.2%, respectivamente ( $p = 0.40$ ). La curva de Kaplan-Meier para sangrado por todas las causas (Fig. 2) muestra una mayor incidencia en el sexo femenino, no significativa (prueba *log-rank* = 0.27). Al analizar los distintos tipos de sangrado de acuerdo con su origen, no hubo diferencias estadísticamente significativas en función del sexo (Tabla 3).

**Tabla 1.** Características de los pacientes

	Mujeres (n = 75)	Hombres (n = 208)	p
Edad (media ± SD)	70.9 ± 13.4	66.5 ± 13.2	0.01
Índice de masa corporal (media ± SD)	27.76 ± 5.3	27.58 ± 3.6	0.77
Hipertensión arterial (n, %)	55 (75%)	125 (61%)	0.03
Dislipemia (n, %)	39 (53%)	99 (48%)	0.47
Diabetes (n, %)	22 (31%)	64 (32%)	0.85
Tabaquismo (n, %)	17 (26%)	74 (46%)	< 0.01
Enfermedad renal crónica (n, %)	13 (18.8%)	31 (15.4%)	0.51
Fibrilación auricular (n, %)	7 (10%)	20 (9.8%)	0.96
Cardiopatía isquémica previa (n, %)	19 (27.1%)	50 (24.8%)	0.69
Enfermedad vascular periférica (n, %)	7 (10.1%)	25 (12.5%)	0.67
Fracción de expulsión < 35 % (n, %)	5 (8.1%)	11 (6.1%)	0.58
Accidente cerebrovascular previo (n, %)	7 (9.9%)	17 (8.5%)	0.72
SCACEST (IAMCEST) (n, %)	33 (44%)	109 (52.4%)	0.21
SCASEST (IAMSEST/angina inestable) (n, %)	42 (56%)	99 (47.6%)	
CRUSADE risk (media ± SD)	37.92 ± 13	29.14 ± 17	0.01
TIMI risk* (media ± SD)	3.34 ± 1.2	3.6 ± 1.4	0.09
GRACE risk* (media ± SD)	123 ± 26	117 ± 32	0.56

Los valores se presentan como media ± SD o porcentajes.

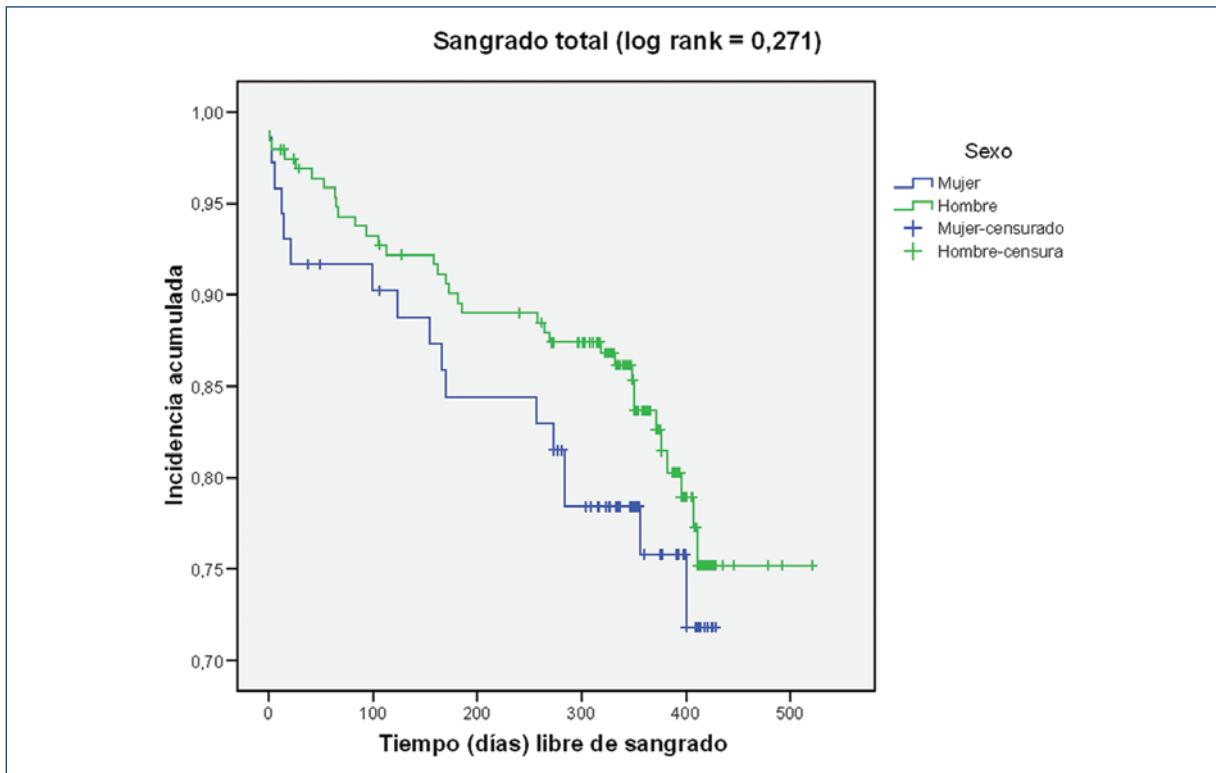
\*En pacientes con SCASEST.

SCACEST: síndrome coronario con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario sin elevación del segmento ST.

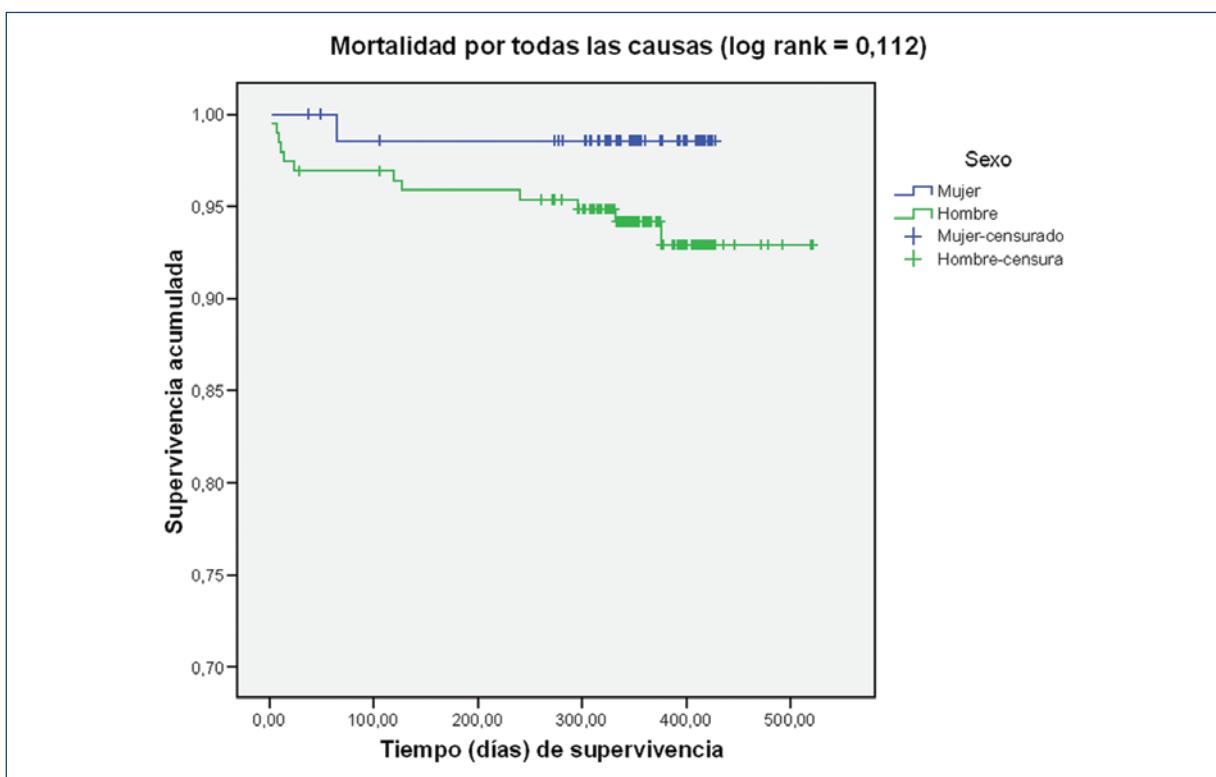
**Tabla 2.** Características del intervencionismo y tratamiento

	Mujeres (n = 75)	Hombres (n = 208)	p
Intervencionismo			
Intervencionismo coronario percutáneo primario, en SCACEST (n, %)	29 (93.5%)	100 (92.6%)	0.86
Enfermedad multivaso (n, %)	47 (63.5%)	137 (66.8%)	0.61
Acceso radial (n, %)	66 (89.2%)	186 (89.9%)	0.87
Tromboaspiración (n, %)	18 (29%)	55 (32%)	0.63
Número de stents por paciente (media ± SD)	2.1 (1.19)	2.5 (1.7)	0.03
Stent farmacoactivo (n, %)	64 (88.9%)	154 (75.5%)	0.04
Revascularización completa (n, %)	49 (66.2%)	139 (67.1%)	0.88
Inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa (n, %)	16.2%	32.3%	0.01
Doble tratamiento antiagregante			
Admisión <sup>a</sup>			
Clopidogrel (n, %)	42 (60%)	87 (42.6%)	0.01
Ticagrelor (n, %)	23 (32.8%)	99 (48.5%)	0.02
Prasugrel (n, %)	5 (7.1%)	18 (8.8%)	0.81
Alta			
Clopidogrel (n, %)	39 (52%)	83 (39.9%)	0.07
Ticagrelor (n, %)	32 (42.6%)	106 (50.9%)	0.23
Prasugrel (n, %)	4 (5.6%)	19 (9.3%)	0.45*
Cambio de antiagregante (n, %)	11 (15.9%)	42 (21.6%)	0.31

<sup>a</sup>Prueba exacta de Fisher. Los valores se presentan como media ± SD o porcentajes.<sup>a</sup>Sobre 274 pacientes (96.81%) con inhibidor del receptor P2Y12 al ingreso, 70 mujeres y 208 hombres.



**Figura 1.** Incidencia acumulada de eventos hemorrágicos en hombres y mujeres tras un año de seguimiento.



**Figura 2.** Incidencia acumulada de mortalidad por todas las causas en hombres y mujeres tras un año de seguimiento.

**Tabla 3.** Eventos tras un año de seguimiento

	Mujeres (n = 75)	Hombres (n = 208)	p	OR para hombres (95% IC)	p
<b>Eventos adversos cardiacos mayores (n, %)</b>	4 (5.3%)	22 (10.6%)	0.39	1.36 (0.66-3.01)	0.37
Mortalidad cardiovascular (n, %)	0 (0%)	9 (4.3%)	0.18*		
Infarto agudo de miocardio (n, %)	4 (5.3%)	14 (6.7%)	0.84	1.41 (0.45-4.37)	0.56
Trombosis definitiva del <i>stent</i> (n, %)	2 (2.5%)	3 (2%)	0.55	0.89 (0.31-7.15)	0.66
Accidente cerebrovascular (n, %)	2 (2.6%)	3 (1.4%)	0.54	0.54 (0.09-3.31)	0.51
Mortalidad por todas las causas (n, %)	1 (1.4%)	14 (6.7%)	0.19	5.39 (0.70-41.74)	0.11
<b>Sangrado por todas las causas (n, %)</b>	17 (23.3%)	35 (17.4%)	0.27	0.69 (0.36-1.33)	0.27
Sangrado mayor (n, %)	6 (8%)	11 (5.2%)	0.40	0.65 (0.23-1.18)	0.41
Tipos de sangrado, porcentajes del total:			0.86		
Intracraneal (n, %)	0 (0%)	2 (5.7%)			
Urológico (n, %)	3 (17%)	6 (17.2%)			
Digestivo (n, %)	7 (41%)	11 (31.4%)			
Acceso vascular (n, %)	2 (12%)	4 (11.4%)			
Epistaxis/cutáneo (n, %)	4 (25%)	9 (25.7%)			
Otros (n, %)	1 (5%)	3 (8.5%)			

\*Prueba exacta de Fisher. Los valores se presentan como media ± SD o porcentajes.  
OR: razón de momios; IC: intervalo de confianza.

## Discusión

Los principales hallazgos de este estudio de pacientes consecutivos con SCA tratados con *stent* son los siguientes:

1. Existen diferencias de acuerdo con el sexo en cuanto a la prescripción de los más potentes antiagregantes inhibidores del receptor P2Y12 plaquetario, con un mayor uso de clopidogrel en las mujeres y de ticagrelor en los hombres.
2. Las mujeres mostraron una mayor incidencia de eventos hemorrágicos y una menor mortalidad en el seguimiento a un año en comparación con los hombres, sin alcanzar la significación estadística.

Múltiples estudios previos han demostrado diferencias según el género en los pacientes con SCA. Por ejemplo, de manera característica las mujeres son 6 a 10 años mayores y poseen un perfil de riesgo mayor con más prevalencia de HTA, dislipemia y diabetes, aunque con menor tasa de tabaquismo<sup>5,14</sup>. En este estudio, las mujeres eran más añosas y presentaban cifras más elevas de tensión arterial, sin diferencias en el resto de comorbilidades. Por otra parte, el dolor torácico es el síntoma más común en ambos sexos, si

bien las mujeres pueden presentar una clínica de SCA más atípica<sup>3</sup> y solicitar asistencia médica con mayor retraso<sup>16</sup>. Las mujeres representaban un porcentaje pequeño en esta cohorte: sólo ingresó una mujer por SCA tratada con *stent* por cada cuatro varones. En España, según datos del registro RECALCAR, en el año 2013 hubo una menor tasa de ingresos por SCA en mujeres para todas las edades, lo que representa una mayor tasa hospitalaria de mortalidad y complicaciones hemorrágicas<sup>17</sup>. En cuanto a la mortalidad relacionada con SCA, distintos estudios han descrito un mayor riesgo en las mujeres con respecto a los hombres<sup>17-19</sup>. Las diferencias basales previamente descritas de mayor edad y comorbilidades, junto con un retraso en el tiempo de solicitud de asistencia sanitaria, podrían explicar este mayor riesgo isquémico reflejado en un incremento de mortalidad. Asimismo, se ha descrito que las mujeres tienen más a menudo mecanismos etiopatogénicos no ateroescleróticos en el SCA, como angina microvascular, disfunción endotelial y dissección coronaria espontánea<sup>15</sup>. En consonancia con los datos de este estudio, las mujeres con SCA sufren por lo general infarto agudo de miocardio sin elevación de ST o angina inestable con mayor frecuencia, en

comparación con los hombres, y es menos habitual su presentación en forma de infarto agudo de miocardio con elevación de ST<sup>15</sup>. De igual modo, en los últimos años se ha señalado que las mujeres reciben con menos frecuencia un tratamiento intervencionista<sup>5,6,17</sup>. En este estudio, si bien sólo se incluyó a pacientes con SCA tratados con *stent*, destaca la elevada tasa de ICP primaria en ambos sexos por igual (93.5% mujeres vs. 92.6% hombres). También se distingue el acceso radial como el más utilizado, sin diferencias entre ambos sexos, de acuerdo con las recomendaciones actuales. Por último, en esta cohorte se usaron *stents* farmaco-coactivos en mayor medida en mujeres (88.9 vs. 75.5%), tal vez debido al menor diámetro de sus arterias coronarias en comparación con los varones.

Por otra parte, no se han demostrado diferencias acordes con el sexo en la respuesta al tratamiento farmacológico del SCA. Según las guías de práctica clínica<sup>7,8</sup>, el tratamiento antiplaquetario en pacientes con SCA tratados con *stent* consiste en la combinación de ácido acetilsalicílico y un segundo antiagregante inhibidor de P2Y12, ticagrelor (90 mg/12 h) o prasugrel (10 mg/24 h). El clopidogrel (75 mg/24 h) se recomienda en caso de contraindicación para ticagrelor o prasugrel, incluidos los pacientes con antecedente de sangrado intracraneal o cuando el riesgo hemorrágico del paciente es elevado (indicación de anticoagulación, etc.).

En este sentido, los estudios más recientes con respecto a la doble antiagregación han demostrado una eficacia similar en mujeres y hombres, si bien las mujeres presentan en especial un mayor riesgo hemorrágico<sup>12</sup>. En cuanto al clopidogrel, un metaanálisis ha demostrado que reduce en grado significativo el riesgo de infarto de miocardio por igual en ambos sexos en comparación con la monoterapia con ácido acetilsalicílico, a expensas de incrementar el riesgo hemorrágico (en ambos sexos)<sup>20</sup>. El estudio PLATO<sup>10</sup> evidenció una reducción de la mortalidad en pacientes con SCA tratados con ticagrelor en comparación con aquéllos tratados con clopidogrel, sin diferencias significativas entre mujeres y hombres. El estudio TRITON-TIMI 38<sup>9</sup> para prasugrel fue el único en demostrar una mayor reducción absoluta (2.4 vs. 1.6%) y relativa (21 vs. 12%) del riesgo de ECAM en hombres con respecto a mujeres en comparación con el clopidogrel. En cualquier caso, las guías vigentes especifican que no existe una evidencia suficiente para diferenciar en función del sexo los distintos tipos y pautas de tratamiento, y que el ticagrelor y el

prasugrel, junto con el ácido acetilsalicílico, es la doble antiagregación de primera elección tanto en hombres como en mujeres<sup>7,8,21</sup>. Sin embargo, no sólo se ha descrito un tratamiento invasivo menos frecuente en las mujeres, sino también un infratratamiento farmacológico<sup>22</sup>. En este estudio, de manera estadísticamente significativa, el clopidogrel fue el antiagregante inicial preferido en las mujeres junto con el ácido acetilsalicílico, mientras que el fármaco de primera elección en la admisión en varones fue el ticagrelor. Al alta, aunque las diferencias fueron menos evidentes y el ticagrelor era el fármaco de elección en ambos sexos, persistió un mayor uso del clopidogrel en las mujeres. Es creciente la evidencia al respecto, con otro estudio reciente que obtuvo resultados similares: el clopidogrel se prescribe en mayor medida en mujeres que en hombres<sup>23</sup>. Asimismo, en esta cohorte hubo un mayor uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en hombres (16.2 vs. 32.3%), también un indicador del tratamiento antitrombótico más radical realizado en los varones.

Es probable que la explicación fundamental para estos datos sea el hecho de que las mujeres poseen un mayor riesgo hemorrágico, tal y como se ha descrito de manera consistente en las publicaciones médicas<sup>3,6,15,17,23,24</sup>. En un reciente estudio prospectivo de 1.214 pacientes sometidos a cateterismo en un hospital terciario español<sup>25</sup> no se hallaron diferencias significativas en función del sexo en el tratamiento y pronóstico de dichos pacientes. Sin embargo, es destacable que un menor porcentaje de mujeres se trató con los nuevos antiagregantes más potentes, diferencia que según los autores del estudio podría explicarse por presentar un mayor riesgo hemorrágico. En el estudio de los autores, las mujeres mostraban un mayor riesgo de sangrado de acuerdo con la escala CRUSADE, sin diferencias significativas en cuanto al riesgo isquémico medido con las escalas GRACE y TIMI. El análisis del registro CRUSADE ya reveló una mayor tasa de sangrado mayor intrahospitalario en mujeres, en particular relacionado con el acceso vascular<sup>16</sup>. En fecha reciente, varios trabajos prospectivos observacionales en pacientes con SCA tratados con *stent* han señalado un mayor riesgo hemorrágico en las mujeres, sin demostrar mayor tasa de episodios isquémicos<sup>23,24</sup>. A su vez, otro estudio descriptivo recién publicado basado en una amplia cohorte de pacientes contemporáneos de EE.UU. sometidos a ICP reconoció una mayor incidencia de mortalidad intra-hospitalaria y sangrado mayor<sup>26</sup>. Sin embargo, los

grandes protocolos clínicos (TRITON-TIMI 38<sup>9</sup>, PLATO<sup>10</sup>, CHAMPION PHOENIX<sup>20</sup>) no han evidenciado que exista una relación significativa entre el tratamiento antiagregante y el sexo femenino en cuanto al riesgo hemorrágico. De igual manera, según resultados recientes del estudio DAPT<sup>27</sup>, mujeres y hombres tienen un riesgo tardío (más allá del primer año) isquémico y hemorrágico similar tras ICP con *stent*. Estas discrepancias entre los análisis de subgrupos de los estudios clínicos y los estudios observacionales de vida real podrían deberse a la reducida representación de las mujeres en los protocolos clínicos, además de un posible exceso de dosificación de antiagregantes en la práctica real al no ajustarse al peso y función renal de las mujeres<sup>12,15</sup>. En cualquier caso, en esta cohorte no se identificaron diferencias significativas de pronóstico en función del sexo tras un año de seguimiento. Se observó una tendencia de mayor incidencia de ECAM totales en los hombres, fundamentalmente a expensas de una mayor mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Asimismo, se reconoció una tendencia mayor no significativa de eventos hemorrágicos en las mujeres (sangrado mayor y menor). La curva de Kaplan-Meier para sangrado total muestra una mayor incidencia en el sexo femenino no significativa. Tampoco hubo diferencias significativas en términos del sexo tras analizar los distintos tipos de sangrado según su origen.

Este trabajo tiene ciertas limitaciones. Primero, se trata de un estudio observacional y unicéntrico, por lo que se dificulta la extrapolación de los resultados y puede estar sujeto a diferentes tipos de sesgos. Segundo, el tamaño de la muestra quizás supuso una limitación para obtener resultados con significación estadística al carecer de la potencia suficiente para detectar diferencias en los eventos adversos, sobre todo en la trombosis del *stent*.

## Conclusiones

En este estudio de pacientes consecutivos con diagnóstico de SCA tratados con *stent*, las mujeres representan un porcentaje pequeño. Asimismo, existen diferencias de acuerdo con el sexo en cuanto a la prescripción de los más potentes antiagregantes inhibidores de P2Y12 y se observó una mayor prescripción de clopidogrel en las mujeres y de ticagrelor en los hombres. No hubo diferencias de pronóstico según el sexo tras un año de seguimiento, si bien las mujeres

presentaron una menor incidencia de mortalidad y mayor de sangrado no significativo por todas las causas.

## Financiamiento

No se ha recibido ningún tipo de financiación para realizar el presente trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Smith SC Jr, Collins A, Ferrari R, Holmes DR, Logstrup S, McGhie DV, et al. World Heart Federation, American Heart Association; American College of Cardiology Foundation, European Heart Network; European Society of Cardiology. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:2343-2348.
- World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en\\_index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en_index.html) (3 August 2015). 2008.
- Andreotti F, Marchese N. Women and coronary disease. *Heart*. 2008; 94 (11):108-116.
- Wenger NK. Prevention of cardiovascular disease in women: highlights for the clinician of the 2011 American Heart Association Guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013; 0:419-422.
- Anguita M, Alonso J, Bertomeu V, Gómez-Doblas J, López-Palop R, Pedreira M. Proyecto de estudio sobre la situación de la enfermedad cardiovascular de la mujer en España: conclusiones y recomendaciones finales. *Rev Esp Cardiol*. 2008; vol.8, fascículo D.
- Samartín M, Del Val D. Ischemic heart disease in women: a pending issue? *Rev Clin Esp*. 2016;216(1):19-21.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Gilles M, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al; for the TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;2001-15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; PLATO investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1045-57.

11. Lau ES, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Bonaca MP, Husted S, et al. Potent P2Y(12) inhibitors in men versus women: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Mar 28;69(12):1549-1559.
12. Wang WT, James SK, Wang TY. A review of sex-specific benefits and risks of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2017 Jan 14; 38(3):165-171.
13. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, DALen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation.* 1987;76:142-54.
14. Blomkäns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al; CRUSADE Investigators. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:832-837.
15. Foussas S. Differences in men and women in acute coronary syndromes. *Hellenic J Cardiol.* 2016; 57: 296-299.
16. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkäns A, Chen AY, Miller C, et al. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J.* 2010;160:80-87.e3.
17. Calvo Cebollero I, Elola J, Sánchez Insa E. Diferencia de género en cardiopatía isquémica: mitos y realidades. En: Romero Alvira D, Calvo Cebollero I, Sánchez-Rubio J. El corazón de la mujer. 1º ed. Zaragoza: Limencop; 2016:39-57.
18. Redfors B, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I, Dwork C, et al. Trends in genderdifferences in cardiac care and outcome after acute myocardial infarction in Western Sweden: a report from the Swedish Web System for Enhancement of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *J Am Heart Assoc.* 2015;4:e001995.
19. Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Piana RN, Kao J, Shroff A. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am Heart J.* 2009;157:141-148.
20. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP, Chen Z, Jiang L, Jones JB, et al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men a sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1935-1945.
21. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2017;0:1-48.
22. Merz CN. The Yentl syndrome is alive and well. *Eur Heart J.* 2011; 32:1313-1315.
23. Xanthopoulou I, Davlouros P, Deftereos S, Hamilos M, Sifafidis G, Gannakakis I et al. Gender-related differences in antiplatelet treatment patterns and outcome: Insights from the GReekAntiPlatElet Registry. *Cardiovasc Ther.* 2017;35(4).
24. Solinas E, Vignali L, Ortolani P, et al. Association of bleeding, mortality and sex in acute coronary syndromes: the missing triangle. *J Cardiovasc Med.* (Hagerstown). 2015;16(5):347-54.
25. Ruiz-Pizarro V, Ferrera C, Gómez-Polo JC, Palacios-Rubio J, Rico-Garcia A, Fernandez-Ortiz A, et al. Sex differences in treatment and prognosis of acute coronary syndrome with interventional management. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019 Mar;20(3):183-186.
26. Potts J, Sirker A, Martínez SC, Gulati M, Alasnag M, Rashid M, et al. Persistent sex disparities in clinical outcomes with percutaneous coronary intervention: Insights from 6.6 million PCI procedures in the United States. *PLOS ONE.* 2018; 13(9):e0203325.
27. Berry N, Kereiakes DJ, Yeh RW, Steg PG, Cutlip DE, Jacobs AK, et al. Benefit and risk of prolonged DAPT after coronary stenting in women. Results from the DAPT study. *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2018;11:e005308.