



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

Pronóstico luego de la implantación de *stents* coronarios desde una perspectiva de género

Clara Saldarriaga^{a,b,c}, Natalia González^a, Ana C. Castañeda^b, Carlos Uribe^a, Carlos Tenorio^a, Carlos Eusse^a

^aClínica cardioVID, Medellín, Colombia

^bUniversidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^cUniversidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Recibido el 6 de mayo de 2013; aceptado el 12 de diciembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Mujer;
Epidemiología;
Stent;
Pronóstico;
Enfermedad coronaria

Resumen

Introducción: Es prioritario identificar la existencia de desenlaces clínicos diferentes según el sexo con el fin de definir la mejor estrategia de revascularización a utilizar en la enfermedad coronaria: *stents* convencionales vs. medicados.

Objetivo: Determinar si existen diferencias de género en cuanto a mortalidad, re-infarto, tasa de revascularización de la lesión o del vaso tratados al primero, sexto y décimosegundo mes, luego de la implantación de *stent* coronarios.

Metodología: Estudio observacional, analítico, de tipo cohorte retrospectiva.

Resultados: Se incluyeron 2.500 pacientes, 41% de sexo femenino, con edad promedio de 66 años. El uso de *stent* convencionales fue de 57,8% en las mujeres y de 55% en los hombres, sin diferencias según el género. Las mujeres tenían más comorbilidades (hipertensión y diabetes). Se apreció mayor incidencia de infarto a treinta días en las mujeres con *stent* convencionales; sin embargo, los desenlaces clínicos fueron similares para hombres y mujeres con *stents* medicados. El subgrupo de mujeres diabéticas mostró igual comportamiento que el de los hombres.

Conclusión: La revascularización con *stent* convencionales aumenta el re-infarto a treinta días en las mujeres; no obstante, esta diferencia no es significativa al año de seguimiento ni en las pacientes post-implante de *stent* medicado.

© 2013 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: clarais@une.net.co (C. Saldarriaga).

KEYWORDS

Woman;
Epidemiology;
Stent;
Prognosis;
Coronary disease

Prognosis after the implantation of coronary stents from a gender perspective**Abstract**

Introduction: To identify the existence of different outcomes by gender in order to define the best revascularization strategy used in coronary artery disease: conventional stents vs. medicated stents, is a priority.

Objective: To determine whether there are differences in gender in terms of mortality, re-infarction, revascularization rate of the lesion or vessel treated at the first, sixth and twelfth month after coronary stent implantation.

Methods: an observational, analytical, retrospective cohort study type.

Results: 2,500 patients, 41% female, mean age 66 years, were included. Use of conventional stents was 57.8% in women and 55% in men, with no differences by gender. Women had more comorbidities (hypertension and diabetes). A higher incidence of infarction at 30 days was observed in women with bare stents. However, clinical outcomes for men and women with medicated stents, were similar. The subgroup of diabetic women showed similar behavior as that of men.

Conclusion: Revascularization with conventional stents increases reinfarction at thirty days in women; however, this difference is not significant at one year follow-up or in the female patients after medicated stent implantation.

© 2013 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en las mujeres¹. En tal sentido, los avances en Cardiología intervencionista han permitido contar con más disponibilidad de estrategias de revascularización como la angioplastia y los *stents* convencionales y medicados. Pese a ello, existe evidencia contradictoria respecto a las diferencias de género en el pronóstico de mujeres y hombres luego de la práctica de intervencionismo coronario percutáneo²⁻⁴. Adicionalmente, los estudios realizados en países desarrollados reportan que los pacientes de sexo femenino que requieren implantación de *stents* coronarios, son de mayor edad y carga de comorbilidades, y sus arterias coronarias tienen menor diámetro de referencia al compararlas con la población masculina⁵. Por esta razón, es prioritario identificar si existen desenlaces clínicos diferentes entre hombres y mujeres cuando se someten a intervención coronaria percutánea, con el objetivo de definir cuál debería ser la mejor estrategia a utilizar: *stent* convencionales vs. medicados, o si se requiere un seguimiento más estricto para detectar los eventos adversos asociados con la revascularización.

Este estudio tiene como propósito determinar si existen diferencias de género en el pronóstico definido como muerte, re-infarto y tasa de revascularización de la lesión tratada (TLR) o del vaso tratado (TVR) luego de la implantación de *stent* coronarios, en una cohorte de pacientes con enfermedad coronaria atendidos en un centro de referencia colombiano.

Metodología

Se diseñó un estudio observacional, con intencionalidad analítica, de tipo cohorte retrospectiva.

La institución cuenta con una base de datos relacional donde se ingresan los datos demográficos, clínicos y de seguimiento personal o telefónico hasta un año post-interven-

ción, de todos los pacientes atendidos en el laboratorio de hemodinámica.

Se incluyeron todos aquellos que ingresaron consecutivamente entre los años 2009 a 2011, que requirieron revascularización percutánea para al menos una lesión.

Se definieron como desenlaces: presencia de infarto agudo del miocardio (IAM), necesidad de revascularización del vaso culpable (TVR), requerimiento de revascularización de la lesión previamente tratada (TLR) y muerte. Éstos se analizaron por separado para cada uno de los géneros, en el primero, sexto y décimosegundo mes de seguimiento. El análisis estadístico se realizó mediante SPSS v20; todas las variables cualitativas se presentan con frecuencias relativas y las cuantitativas se describen mediante medidas de tendencia central.

Para el análisis bivariado según género, se utilizó chi cuadrado para la comparación de las variables categóricas y t de Student para la comparación de promedios.

En todos los casos se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 2.499 pacientes, 41% de sexo femenino, con edad promedio de 66 años, sin diferencias según el género. La distribución de los factores de riesgo por sexo se describe en la tabla 1. Para la población de mujeres se encontró mayor frecuencia de comorbilidades como hipertensión y diabetes. No se encontraron diferencias significativas respecto al uso de *stents* convencionales (57,8% en las mujeres y 55% en los hombres $p = 0,31$). Al comparar los desenlaces de muerte, revascularización repetida del vaso y de la lesión culpable e infarto para toda la población del estudio, independiente del tipo de *stent* utilizado, se observó que la tasa de revascularización repetida de la lesión culpable fue mayor a treinta días y a seis meses en las mujeres; esta

diferencia, no obstante, dejó de ser significativa al año de seguimiento (tabla 2). El subgrupo de mujeres diabéticas mostró igual comportamiento que el de los hombres diabéticos. El análisis bivariado según el tipo de *stent* mostró que los desenlaces clínicos son similares para hombres y mujeres revascularizados con *stents* medicados (tabla 3); pese a ello se apreció mayor incidencia de infarto a treinta días en las mujeres revascularizadas con *stents* convencionales (tabla 4).

Tabla 1 Variables demográficas y clínicas según el género

	Mujeres (n = 1.023) (40%)	Hombres (n = 1.476) (59%)	Valor de p
Edad promedio (DE)	66 (10)	65 (7)	0,44
Número de vasos comprometidos. Promedio (DE)	3 (1)	2,8 (1,2)	0,11
Porcentaje de HTA	90	81	0,00
Porcentaje de dislipidemia	83,7	79,8	0,04
Porcentaje de diabetes mellitus	20	14	0,00
Porcentaje de historia familiar	21	21,4	0,80
Enfermedad coronaria			
Porcentaje de tabaquismo	21	33	0,00
Porcentaje de uso de <i>stent</i> convencional	57,8	55	0,31

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 2 Análisis bivariado de desenlaces clínicos según el género

	Mujeres (n = 1.023) (40%)	Hombres (n = 1.476) (59%)	Valor de p
<i>Desenlaces a treinta días</i>			
Porcentaje de muerte	1,1	1	0,84
Porcentaje de IAM	0,4	0,3	0,72
TVR	0,1	0,1	1
TLR	0,5	0,1	0,04
<i>Desenlaces a seis meses</i>			
Porcentaje de muerte	1,5	1,3	0,72
Porcentaje de IAM	1,3	0,6	0,8
TVR	0,3	0,6	0,5
TLR	1,3	0,5	0,03
<i>Desenlaces a doce meses</i>			
Porcentaje de muerte	2,1	1,6	0,64
Porcentaje de IAM	0,8	0,6	0,87
TVR	0,5	0,9	0,52
TLR	1,7	1	0,28

IAM: infarto agudo del miocardio. TVR: tasa de revascularización del vaso culpable. TLR: tasa de revascularización de la lesión culpable.

Discusión

El estudio sugiere un incremento inicial en la TLR a los treinta días y a los seis meses de seguimiento en las mujeres con revascularización percutánea, pero, estas diferencias dejan de ser significativas a los doce meses de seguimiento.

Tabla 3 Análisis bivariado de desenlaces clínicos según el tipo de género ajustados por *stent* medicado

	Mujeres (n = 1.023) (40%)	Hombres (n = 1.476) (59%)	Valor de p
<i>Desenlaces a treinta días</i>			
Porcentaje de muerte	2,3	1,1	0,27
Porcentaje de IAM	0,2	0,6	0,65
TVR	0,2	0	0,47
TLR	0,9	0,2	0,18
<i>Desenlaces a seis meses</i>			
Porcentaje de muerte	2,8	1,2	0,17
Porcentaje de IAM	0,7	0,9	0,91
TVR	0,2	0,3	0,97
TLR	1,9	0,5	0,08
<i>Desenlaces a doce meses</i>			
Porcentaje de muerte	3,3	1,7	0,24
Porcentaje de IAM	0,7	0,9	0,91
TVR	0,7	0,8	0,98
TLR	2,6	1,2	0,26

IAM: infarto agudo del miocardio, TVR: tasa de revascularización del vaso culpable, TLR: tasa de revascularización de la lesión culpable.

Tabla 4 Análisis bivariado de desenlaces clínicos según el tipo de género ajustados por *stent* convencional

	Mujeres (n = 1.023) (40%)	Hombres (n = 1.476) (59%)	Valor de p
<i>Desenlaces a treinta días</i>			
Porcentaje de muerte	0,2	0,9	0,08
Porcentaje de IAM	0,5	0	0,04
TVR	0	0,1	0,39
TLR	0,2	0	0,23
<i>Desenlaces a seis meses</i>			
Porcentaje de muerte	0,5	1,3	0,12
Porcentaje de IAM	0,7	0,4	0,41
TVR	0,3	0,6	0,47
TLR	0,8	0,5	0,4
<i>Desenlaces a doce meses</i>			
Porcentaje de muerte	1,2	1,5	0,65
Porcentaje de IAM	0,8	0,4	0,23
TVR	0,3	1	0,16
TLR	1	0,7	0,56

IAM: infarto agudo del miocardio, TVR: tasa de revascularización del vaso culpable, TLR: tasa de revascularización de la lesión culpable.

Las mujeres han tenido pobre representación en los estudios que han evaluado el impacto de la revascularización percutánea; por tanto, la evidencia disponible proviene del análisis de subgrupos de ensayos clínicos y de registros, razón por la cual se han encontrado resultados contradictorios⁶.

Desde la década de los ochenta se publicaron los primeros registros que plantean la existencia de diferencias de género en el pronóstico luego de la realización de intervencionismo coronario⁷. Inicialmente se evaluaron los resultados de la angioplastia sin *stent* en mujeres y se mostró que existía mayor mortalidad, menor éxito del procedimiento y mayor número de complicaciones como disección coronaria, vasoespasmos y fibrilación ventricular⁸. No obstante, en la década de los noventa, con el desarrollo de nuevos dispositivos y estrategias de tratamiento como la inhibición plaquetaria y los inhibidores de glicoproteína IIB/IIIa, la literatura ha reportado "la paradoja del sexo femenino" en la cual se describe que, pese a que cuando las mujeres desarrollan enfermedad coronaria son en promedio diez años mayores que los hombres, con más frecuencia padecen hipertensión, diabetes y dislipidemia y poseen vasos de menor tamaño, tienen igual pronóstico que sus contrarios^{9,10}. Respecto a las características demográficas basales, el estudio encontró similitudes con lo reportado en la literatura, pues las mujeres incluidas tenían mayor incidencia de diabetes.

En cuanto a los desenlaces clínicos hallados en otras series del mundo y su relación con los resultados del estudio de Saldarriaga y colaboradores, que se publica en este número, en 2003, Mehili y colaboradores reportaron los resultados del seguimiento de una cohorte alemana que incluyó 4.374 pacientes revascularizados con *stent* convencionales, de los cuales 1.025 eran mujeres. Se halló una incidencia de muerte a treinta días del 2% vs. el 1% en mujeres vs. hombres ($p = 0,007$) con mayor incidencia de reinfarto, 1,7% vs. 0,9% ($p = 0,049$); sin embargo luego de un año de seguimiento la mortalidad no fue diferente para los dos grupos (5,2% vs. 4,5% $p = 0,36$)¹¹. Posteriormente, Woo y colaboradores reportaron un desenlace compuesto de muerte, re-infarto o revascularización repetida de 2,8% vs. 0,9% ($p = 0,037$) a treinta días y de 10% vs. 10,4% ($p = 0,8$) a un año en una cohorte de 969 pacientes chinos, de los cuales 250 eran mujeres¹². Estos dos estudios coinciden en la mayor incidencia de desenlaces adversos a treinta días, principalmente de re-infarto, pero no a doce meses. A su vez, en 2012, Anderson y colaboradores expusieron los resultados del registro CATH-PCI que incluyó la mayor cohorte de pacientes que ha evaluado las diferencias de género luego de la implantación de *stent*. En éste se incluyeron 426.996 pacientes de los cuales 42,3% eran mujeres, y se determinó que las complicaciones intrahospitalarias fueron más frecuentes en éstas, con OR de 1,41 (1,33-1,49) para mortalidad, 1,19 (1,11-1,27) para infarto, 1,86 (1,79-1,93) para sangrado y 1,85 (1,73-1,99) para complicaciones vasculares; sin embargo, estas diferencias desaparecieron luego de doce meses de seguimiento¹³. Los resultados del estudio de Saldarriaga y colaboradores, muestran una frecuencia de desenlaces similar a la del registro CATH-PCI¹³ que se explica porque ambas son cohortes contemporáneas de revascularización percutánea donde se incluye el uso de *stent* medicados y antiagregación dual con aspirina y clopidogrel. Las dos cohortes coinciden, además, en una mayor frecuencia de eventos durante los treinta días del intervencionismo, que

se explica por las complicaciones relacionadas con el procedimiento, sin que esto derive en implicaciones pronósticas a largo plazo.

Los registros y análisis de subgrupos realizados luego de la aparición de los *stent* medicados (DES) reportan una mejoría significativa en el pronóstico de las mujeres revascularizadas; al comparar los subgrupos revascularizados con *stent* convencionales (BMS) vs. DES, se ha observado que en las mujeres el pronóstico es similar al de la población masculina cuando se utilizan DES, pero tienen mayor incidencia de desenlaces adversos con los BMS^{2,3}. Los resultados del estudio de Saldarriaga y colaboradores confirman lo que reporta la literatura a favor del uso de DES en la población femenina. Pese a ello, esta evidencia parece diferir respecto al tipo de DES utilizado; por ejemplo, para el caso de los DES recubiertos con paclitaxel existen resultados contradictorios, pues el estudio TITAX AMI mostró mayor TLR y MACE a tres años en la población femenina¹⁴; entre tanto, el estudio TAXUS WOMAN, mostró un beneficio similar en hombres y mujeres excepto por un incremento modesto en la TLR en la cohorte de alto riesgo¹⁵. Los estudios con DES con sirolimus han mostrado mayor TLR en las mujeres y mayores síntomas anginosos a cinco años de seguimiento¹⁶ pero iguales desenlaces a corto plazo que en la población masculina^{17,18}; además, recientemente se ha reportado el seguimiento de los DES con everolimus, los cuales parecen tener mejores resultados en comparación con paclitaxel¹⁹.

De otra parte, la diabetes es una de las comorbilidades que más se relaciona con el pronóstico luego de la revascularización percutánea debido que ésta incrementa el riesgo de re-estenosis^{20,21}. Sin embargo, el estudio de Saldarriaga y colaboradores no encontró diferencias entre el pronóstico de las mujeres diabéticas en comparación con los hombres, resultados que pueden explicarse por el uso de *stent* medicados que en dicho estudio fue de 42,2% vs. 45% para mujeres y hombres, respectivamente. En concordancia con ello, la literatura ilustra hallazgos similares en la cohorte reportada por Ogita y colaboradores quienes confirmaron un desenlace compuesto (MACE) a cuatro años para el grupo de mujeres revascularizadas con DES²².

El estudio de Saldarriaga y colaboradores no reportó incidencia de re-estenosis. Esta limitación parte de la no disponibilidad de angiografía coronaria de control en todas las pacientes; con todo, no se ha descrito el sexo femenino como predictor independiente para re-estenosis, mientras que con este fenómeno, por encima de la edad o el género, sí se han relacionado otras características clínicas como lesiones complejas (ostiales, bifurcaciones y trifurcaciones) y falla cardíaca avanzada^{11,23}.

Conclusión

La revascularización con *stent* convencionales aumenta las posibilidades de re-infarto a treinta días en las mujeres; sin embargo, esta diferencia no es significativa al año de seguimiento ni en las pacientes post-implante de *stent* medicado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bairey Merz N, Bonow RO, Sopko G, Balaban RS, Cannon RO, Gordon D, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: executive summary. *Circulation*. 2004;109:805-7.
2. Chen SL, Ye F, Zhang JJ, Lin S, Tian NL, Liu ZZ, et al. Comparison of a five-year clinical outcome between chinese women and men with de novo coronary disease treated with implantation of a drug-eluting stent: a three-center, prospective, registry study. *Chin Med J*. 2012;125:7-11.
3. Kornowski R, Vaknin-Assa H, Assali A, Lev El, Porter A, Battler A. A comparative analysis of major clinical outcomes with drug-eluting stents versus bare metal stents in male versus female patients. *Euro Intervention*. 2012;7:1051-9.
4. Trabattoni D, Fabbiochi F, Galli S, Montorsi P, Lualdi A, Grancini L. Sex difference in long-term clinical outcome after sirolimus-eluting stent implantation. *Coron Artery Dis*. 2011;22:442-6.
5. Fath-Ordoubadi F, Barac Y, Abergel E, Danzi GB, Kerner A, Nikolsky E, et al. Gender impact on prognosis of acute coronary syndrome patients treated with drug-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2012;110:636-42.
6. Mikhail GW. Coronary revascularisation in women. *Heart*. 2006;92(Suppl. 3):19-23.
7. Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women: 1985-1986 NHLBI coronary angioplasty registry. *Circulation*. 1993;87:720-74.
8. Jacobs AK, Kelsey SF, Yeh W, Holmes DR Jr, Block PC, Cowley MJ, et al. Documentation of decline in mortality in women undergoing coronary angioplasty (a report from the 1993-1994 NHLBI percutaneous transluminal coronary angioplasty registry). *Am J Cardiol*. 1997;80:979-84.
9. Jacobs AK, Johnston JM, Haviland A, Brooks MM, Kelsey SF, Holmes DR Jr, et al. Improved outcomes for women undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1608-14.
10. Presbitero P, Belli G, Zavalloni D, Rossi ML, Lisignoli V, Barberis G, et al. "Gender paradox" in outcome after percutaneous coronary intervention with paclitaxel eluting stents. *Euro Intervention*. 2008;4:345-50.
11. Mehilli J, Ndrepepa G, Kastrati A, Nekolla SG, Markwardt C, Bollwein H, et al. Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J*. 2003;24:1523-30.
12. Woo M, Fan CQ, Chen YL, Husein H, Fang HY, Lin CJ, et al. Gender differences in patients undergoing coronary stenting in current stent era. *Chin Med J*. 2011;124:862-6.
13. Anderson ML, Peterson ED, Brennan JM, Rao SV, Dai D, Anstrom KJ, et al. Short- and long-term outcomes of coronary stenting in women versus men: results from the National Cardiovascular Data Registry Centers for Medicare & Medicaid services cohort. *Circulation*. 2012;126:2190-9.
14. Tuomainen PO, Ylitalo A, Niemelä M, Kervinen K, Pietilä M, Sia J, et al. Gender-based analysis of the 3-year outcome of bioactive stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: an insight from the TITAX-AMI trial. *J Invasive Cardiol*. 2012;24:104-8.
15. Mikhail GW, Gerber RT, Cox DA, Ellis SG, Lasala JM, Ormiston JA et al. Influence of sex on long-term outcomes after percutaneous coronary intervention with the paclitaxel-eluting coronary stent: results of the "TAXUS Woman" analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1250-9.
16. Trabattoni D, Fabbiochi F, Galli S, Montorsi P, Lualdi A, Grancini L. Sex difference in long-term clinical outcome after sirolimus-eluting stent implantation. *Coron Artery Dis*. 2011;22:442-6.
17. Zhang Q, Qiu JP, Zhang RY, Li YG, He B, Jin HG. Absence of gender disparity in short-term clinical outcomes in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing sirolimus-eluting stent based primary coronary intervention: a report from Shanghai Acute Coronary Event (SACE) Registry. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123:782-8.
18. Kataoka Y, Yasuda S, Morii I, Kawamura A, Miyazaki S. Improved long-term prognosis of elderly women in the era of sirolimus-eluting stents. *Circ J*. 2009;73:1219-27.
19. Seth A, Serruys PW, Lansky A, Hermiller J, Onuma Y, Miquel-Hebert K et al. A pooled gender based analysis comparing the XIENCE V(R) everolimus-eluting stent and the TAXUS paclitaxel-eluting stent in male and female patients with coronary artery disease, results of the SPIRIT II and SPIRIT III studies: two-year analysis. *Euro Intervention*. 2010;5:788-94.
20. Van Buuren F, Dahm JB, Horskotte D. Stent restenosis and thrombosis: etiology, treatment, and outcomes. *Minerva Med*. 2012;103:503-11.
21. Al Muradi H, Mehra A, Okolo J, Vlachos H, Selzer F, Marroquin OC, et al. Clinical presentation and predictors of target vessel revascularization after drug-eluting stent implantation. *Cardiovasc Revasc Med*. 2012;13:311-5.
22. Ogita M, Miyauchi K, Dohi T, Wada H, Tuboi S, Miyazaki T, et al. Gender-based outcomes among patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Int Heart J*. 2011;52:348-52.
23. Shammass NW, Shammass GA, Lemke J, Miller S, Meriner S. Gender differences in patients treated with the zotarolimus-eluting stent at a tertiary medical center. *J Invasive Cardiol*. 2012;24:256-60.