

Influencia del sexo en el perfil clínico y pronóstico de la insuficiencia cardiaca tras el alta hospitalaria

Belén Redondo-Bermejo, Domingo A. Pascual-Figal, José A. Hurtado-Martínez, Pablo Peñafiel-Verdú, Daniel Saura-Espín, Iris P. Garrido-Bravo, Juan Martínez-Sánchez y Mariano Valdés-Chávarri

Unidad de Insuficiencia Cardiaca. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Introducción y objetivos. La historia natural de la insuficiencia cardiaca puede ser distinta en mujeres, debido a su diferente perfil clínico, terapéutico y pronóstico. Nuestro objetivo fue definir las características diferenciales de mujeres hospitalizadas por insuficiencia cardiaca.

Métodos. Estudiamos prospectivamente a los pacientes consecutivos dados de alta con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca ($n = 412$). Al alta, se registraron las variables clínicas, analíticas, ecocardiográficas y terapéuticas. Durante el seguimiento (16 ± 9 meses) se registraron mortalidad y reingreso hospitalario.

Resultados. Respecto a los varones, las mujeres ($n = 157$; 38%) presentaron: mayor edad (75 ± 12 y 71 ± 18 años; $p < 0,001$), hipertensión arterial (el 71 y el 51%; $p < 0,001$) e ingresos previos por insuficiencia cardiaca (el 36 y el 25%; $p = 0,02$); mayor prevalencia de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada (el 44 y el 21%; $p < 0,001$); menor prevalencia de cardiopatía isquémica (el 34 y el 49%; $p = 0,007$) y mayor de hipertensiva (el 17 y el 8%; $p = 0,006$); peor función renal (52 ± 25 y 58 ± 25 ml/min/1,73 m²; $p = 0,002$) y menos hemoglobina ($12,1 \pm 1,7$ y $12,9 \pm 1,9$; $p < 0,001$). Este perfil clínico conllevó menos coronariografías (el 22 y el 37%; $p = 0,001$), antiplaquetarios (el 45 y el 62%; $p = 0,001$) y bloqueadores beta (el 39 y el 50%; $p = 0,03$); el sexo femenino tiene relación con menos uso de estatinas (el 31 y el 45%; $p = 0,003$). Sin embargo, su mortalidad (el 23 contra el 18%; $p = 0,26$) y sus reingresos hospitalarios (el 44 y el 46%; $p = 0,81$) fueron similares. En mujeres, los predictores independientes de muerte fueron edad ($p = 0,036$; *hazard ratio* [HR] = 1,05 [1,01-1,09]) y anemia ($p = 0,015$; HR = 2,43 [1,16-5,12]).

Conclusiones. Las mujeres hospitalizadas por insuficiencia cardiaca presentan un perfil clínico diferente, con FEVI más preservada y mayores comorbilidades, que conlleva un manejo terapéutico distinto. Su pronóstico es similar al de los varones.

Palabras clave: Mujeres. Insuficiencia cardiaca. Pronóstico.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1118-21

Correspondencia: Dr. D.A. Pascual.
Benabía, 7. 30110 Murcia. España.
Correo electrónico: dapascual@servicam.com

Recibido el 27 de febrero de 2007.
Aceptado para su publicación el 26 de junio de 2007.

Influence of Gender on the Clinical Characteristics and Prognosis of Patients Hospitalized for Heart Failure

Background and objectives. The natural history of heart failure (HF) may be different in women due to their clinical characteristics, treatment and prognosis being distinct. Our aim was to describe the differential characteristics of women hospitalized with HF.

Methods. We prospectively studied consecutive patients who were discharged with a diagnosis of HF ($n=412$). Clinical, laboratory, echocardiographic, and therapeutic variables were recorded at discharge. During follow-up (16 [9] months), all-cause mortality and the need for rehospitalization were recorded.

Results. Compared with men, women ($n=157$, 38%) were older (75 [12] years vs. 71 [18] years, $P<.001$), had a higher prevalence of arterial hypertension (71% vs. 51%, $P<.001$), had more frequently been previously hospitalized for HF (36% vs. 25%, $P=.02$), had a higher prevalence of HF with a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) (44% vs. 21%, $P<0.001$), had less coronary disease (34% vs. 49%, $P=.007$), had more hypertensive cardiomyopathy (17% vs. 8%, $P=.006$), had worse renal function (52 [25] vs. 58 [25] mL/min per 1.73m², $P=.002$), and had lower hemoglobin levels (12.1 [1.7] vs. 12.9 [1.9] g/dL, $P<.001$). This clinical profile resulted in less use of coronary angiography (22% vs. 37%, $P=.001$), antiplatelet drugs (45% vs. 62%, $P=.001$), and beta-blockers (39% vs. 50%, $P=.03$). In addition, women received statin treatment less often (31% vs. 45%, $P=.003$). Nevertheless, mortality (23% vs. 18%, $P=.26$) and the rehospitalization rate (44% vs. 46%, $P=.81$) were similar. In women, age (*hazard ratio* [HR] = 1.05, 95% confidence interval [CI] 1.01–1.09; $P=.036$) and anemia (HR = 2.43, 95% CI 1.16–5.12; $P=.015$) were independent predictors of death.

Conclusions. Women hospitalized for HF had a distinct clinical profile: their LVEF was greater and they more frequently had comorbid conditions. This led to different treatment, though prognosis was similar to that in men.

Key words: Women. Heart failure. Prognosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

DSVI: disfunción sistólica de ventrículo izquierdo.
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
HR: *hazard ratio*.
NYHA: New York Heart Association.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es un importante problema de salud pública debido a su elevada prevalencia (el 10% de los mayores de 70 años y en torno a 80.000 hospitalizaciones anuales) y su elevada morbimortalidad¹. Así, es la primera causa de hospitalización en mayores de 60 años, con una mortalidad de un 20-30%, según las distintas series, y un coste económico del 2% del presupuesto sanitario en los países industrializados, a expensas sobre todo de las hospitalizaciones, que suponen hasta un 60% del gasto^{1,2}. Todo ello hace que sea necesario profundizar en el conocimiento de su epidemiología y su manejo diagnóstico y terapéutico en España.

Registros recientes muestran una prevalencia de insuficiencia cardiaca similar en varones y mujeres³⁻⁶. El riesgo estimado de desarrollar insuficiencia cardiaca a lo largo de la vida es de 1 de cada 5 personas, independientemente del sexo, según el estudio de Framingham⁷. En las mujeres, la enfermedad cardiovascular continúa siendo una de las principales causas de mortalidad y la insuficiencia cardiaca representa la tercera causa de muerte¹. Parece que hay características diferenciales según el sexo respecto al modo de presentación de la insuficiencia cardiaca, su etiología, el perfil clínico y el manejo diagnóstico y terapéutico⁸⁻¹⁰. Como consecuencia de la menor inclusión de las mujeres en los ensayos clínicos, el conocimiento del perfil clínico de presentación de la insuficiencia cardiaca en ellas es escaso^{11,12}. Además, los datos son contradictorios respecto a la evolución pronóstica de la insuficiencia cardiaca según el sexo y los predictores pronósticos no están tan bien identificados en las mujeres como en los varones¹³⁻¹⁵. Por lo tanto, se hace necesario conocer si existen con carácter diferencial factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca, así como cuál es el perfil clínico de presentación, su manejo, su evolución y sus determinantes pronósticos. Todo ello puede permitir establecer estrategias que faciliten su prevención, así como corregir y potenciar actitudes terapéuticas más adecuadas.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la mortalidad y sus predictores pronósticos a medio plazo en las mujeres que ingresan por insuficiencia cardiaca, así como estudiar las características diferenciales respecto a los varones en cuanto a los factores de riesgo, el perfil de presentación y el manejo diagnóstico y terapéutico.

MÉTODOS

Población de estudio

Diseñamos un estudio observacional, en el que se incluyó a 412 pacientes dados de alta del servicio de cardiología de un hospital universitario y terciario con el diagnóstico principal de insuficiencia cardiaca. La inclusión se realizó de forma consecutiva desde enero de 2002 hasta abril de 2004, y el diagnóstico de insuficiencia cardiaca se estableció según las guías clínicas vigentes^{16,17}. El día del alta hospitalaria se recogieron todas las variables clínicas basales, que se registraron de forma prospectiva: edad, sexo, diabetes, hipertensión, tabaquismo activo, hipercolesterolemia, clase funcional estratificada de la New York Heart Association (NYHA), comorbilidades asociadas, etiología de la miocardiopatía, ingresos previos por insuficiencia cardiaca, ritmo cardiaco, presencia de bloqueo de rama completo, pruebas diagnósticas o terapéuticas realizadas durante su ingreso, así como la medicación al alta.

La etiología de la insuficiencia cardiaca se estableció por la siguiente clasificación: cardiopatía isquémica, en caso de antecedente de síndrome coronario agudo, enfermedad coronaria objetivada por coronariografía o revascularización coronaria previa; valvular, en caso de valvulopatía al menos moderada como causa primaria; hipertensiva, en caso de hipertensión arterial con antecedentes de mal control y afección miocárdica demostrada¹⁸; miocardiopatía dilatada, en caso de dilatación y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo no justificable por otras etiologías tras un estudio cardiológico completo¹³. A los pacientes en quienes confluyeron varias etiologías se los clasificó por la que a criterio clínico fuera predominante en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca.

Parámetros ecocardiográficos y de laboratorio

A todos los pacientes se les realizó un estudio ecocardiográfico completo (Sonos 5500, Philips, Andover, Massachusetts, Estados Unidos) una vez superada la fase aguda de la descompensación (al menos 72 h tras el ingreso) y antes del alta. Las variables recogidas durante dicho estudio fueron las establecidas según las guías actuales^{16,17}. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se midió mediante método biplano de Simpson. La disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (DSVI) se definió por una FEVI < 45%¹⁹. Antes del alta hospitalaria, en ayunas y tras 10 min de reposo, se recogieron muestras de sangre que se procesaron seguidamente para la determinación de parámetros hematológicos y bioquímicos. Las porciones de hemoglobina y hematocrito se determinaron con el analizador hematológico automatizado XE-2100 (Symex, Kobe, Japón) y las medidas bioquí-

micas se obtuvieron con un analizador Roche/Hitachi Modular (Roche diagnosis, Mannheim, Alemania). La anemia se definió según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS): hemoglobina < 13 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres. La función renal se determinó mediante las concentraciones de creatinina y de urea, la tasa de filtrado glomerular (TFG)²⁰ se calculó con la fórmula simplificada de MDRD²¹ (ml/min/1,73 m²; $186,3 \times (\text{creatinina plasmática})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203}$) –el factor de corrección para mujeres fue $\times 0,742$ – y se validó con el aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft-Gault. Otros datos analíticos recogidos fueron: sodio plasmático, ácido úrico, perfil lipídico, proteína C reactiva, albúmina, proteínas totales y fibrinógeno.

Eventos y seguimiento

El evento principal evaluado fue la muerte por cualquier causa y adicionalmente se clasificó como no cardiaca, cardiovascular, por insuficiencia cardiaca o por muerte súbita. Los pacientes sometidos a trasplante cardiaco electivo fueron censurados en la fecha del trasplante. Como eventos secundarios se analizaron los reingresos hospitalarios y sus causas, clasificadas en insuficiencia cardiaca no fatal y otras causas con base en los informes de alta hospitalaria disponibles en las historias clínicas y los registros hospitalarios. El seguimiento se llevó a cabo mediante entrevista personal en consultas ambulatorias y hospitalarias, contacto telefónico, revisión de historias clínicas, registros hospitalarios y registros oficiales de mortalidad. Se realizó un seguimiento medio de 16 ± 9 meses, con 2 (0,5%) pacientes perdidos en el seguimiento.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como media \pm desviación estándar (DE) y las variables con distribución asimétrica se expresan como mediana (intervalo intercuartílico). Las variables categóricas se presentan como frecuencia (porcentaje). Las diferencias entre cuartiles para las diferentes variables clínicas se evaluaron utilizando el análisis de la varianza y el test de Kruskal-Wallis para variables continuas y la prueba de la χ^2 de Pearson para variables categóricas. Para el estudio de la supervivencia libre de eventos se utilizó el análisis de Kaplan-Meier, utilizando el estadístico *log-rank* para la comparación entre las curvas de supervivencia. En el modelo de riesgos proporcionales de Cox se empleó el análisis univariable de predictores de eventos. En dicho análisis se incluyeron todas las variables clínicas, electrocardiográficas, analíticas y ecocardiográficas recogidas. En el análisis multivariable de Cox se incluyeron las variables que alcanzaron $p < 0,1$ en el análisis univariable. Se muestran las *hazard ratio* (HR) y el inter-

valo de confianza (IC) del 95%. En el análisis de predictores independientes asociados a la realización de estudio coronariográfico, al tratamiento con antiagregantes, bloqueadores beta, estatinas y anticoagulación oral se utilizó la regresión logística, incluyendo en el análisis multivariable las variables que alcanzaron $p < 0,1$ en el análisis univariable. El nivel de significación estadística se estableció con un valor de $p < 0,05$. Todo el análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS v.12.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Población de estudio

Se incluyó a un total de 412 pacientes consecutivos, de los que 157 (38,1%) eran mujeres y 255 (61,9%), varones, cuyas características clínicas basales se muestran en las tablas 1 y 2. El sexo femenino se asoció con edad más avanzada, mayor proporción de hipertensión arterial y una menor tasa de fumadores activos, broncopatía crónica y vasculopatía periférica. Las mujeres presentaron una menor proporción de insuficiencia cardiaca de novo (el 64 y el 75%; $p = 0,017$), con una mayor prevalencia de ingresos previos por insuficiencia cardiaca. En las mujeres fue más frecuente la cardiopatía hipertensiva y valvular, frente a una menor prevalencia de cardiopatía isquémica. En este contexto, la ecocardiografía mostró una función sistólica más preservada, con FEVI más elevada y volúmenes telediastólicos menores (tabla 1 y fig. 1). De los parámetros analíticos (tabla 2), las concentraciones de hemoglobina y el hematocrito fueron menores en mujeres; si bien no hubo diferencias en cuanto a la anemia (definición OMS). La función renal, en todas sus medidas, se encontraba más deteriorada en las mujeres.

En cuanto al manejo terapéutico (tabla 3), se realizó a las mujeres un estudio coronariográfico durante el ingreso en menor proporción que a los varones, tanto en la población general (el 21,6 y el 36,5%; $p = 0,001$) como entre los pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica (el 40,7 y el 58,2%; $p = 0,035$). En los pacientes a los que se realizó una coronariografía, la revascularización no se vio afectada por el sexo (el 61,8 y el 65,6%; $p = 0,835$). Tras analizar los predictores independientes asociados a la realización de coronariografía, el sexo femenino no mostró una asociación independiente, mientras que sí lo fueron la edad (HR = 0,962; IC del 95%, 0,944-0,982; $p < 0,001$), el diagnóstico de SCA al ingreso (HR = 5,380; IC del 95%, 3,660-7,909; $p < 0,001$) y la diabetes mellitus (HR = 1,672; IC del 95%, 1-2,796; $p = 0,05$). El sexo femenino se asoció de forma significativa a un menor uso de tratamiento antiagregante, estatinas y de bloqueadores beta; entre los pacientes con insuficiencia cardiaca de origen isquémico ($n = 176$; 54 [30%] mujeres), tam-

TABLA 1. Características clínicas basales según el sexo

	Población total (n = 412)	Mujeres (n = 157; 38%)	Varones (n = 255; 62%)	p
Edad (años)	72,2 [14,7]	74,6 [11,5]	70,7 [17,7]	< 0,001
IMC	28,0 ± 3,9	27,7 ± 3,9	28,2 ± 4	0,426
Diabetes mellitus	164 (39,8)	66 (42)	98 (38,4)	0,468
Hipertensión	240 (58,3)	111 (70,7)	129 (50,6)	< 0,001
Hipercolesterolemia	122 (29,6)	50 (31,8)	72 (28,2)	0,435
Fumador activo	48 (11,7)	2 (1,3)	46 (18)	< 0,001
NYHA III y IV	319 (77,4)	126 (80,3)	193 (75,7)	0,065
Hospitalización previa por insuficiencia cardiaca	119 (28,9)	56 (35,7)	63 (24,7)	0,017
Anemia (OMS)	194 (47,1)	74 (47,1)	120 (47,1)	0,988
Broncopatía crónica	85 (20,6)	20 (12,7)	65 (25,5)	0,002
Enfermedad cerebrovascular	58 (14,1)	20 (12,7)	38 (14,9)	0,540
Vasculopatía periférica	27 (6,6)	4 (2,5)	23 (9)	0,010
Insuficiencia renal crónica	44 (10,7)	16 (10,2)	28 (11)	0,833
Fibrilación auricular crónica	138 (33,5)	55 (35)	83 (32,5)	0,604
Trastorno de la conducción	95 (23,1)	30 (19,1)	65 (25,5)	0,135
Etiología				
Isquémica	176 (42,7)	54 (34,4)	122 (47,8)	0,007
Idiopática	103 (25)	37 (23,6)	66 (25,9)	0,598
Valvular	67 (16,3)	32 (20,4)	35 (13,7)	0,075
Hipertensiva	48 (11,7)	27 (17,2)	21 (8,2)	0,006
SCA al ingreso	135 (33)	36 (23)	99 (39)	0,001
FEVI (%)	35 [21]	40 [29]	35 [15]	< 0,001
DSVI (FEVI < 45%)	287 (70)	87 (55,8)	200 (78,7)	< 0,001
VTDVI (ml)	126 [69]	102 [58]	144 [88]	< 0,001
Diámetro auricular (mm)	45 [10]	45 [9]	46 [10]	0,173

DSVI: disfunción sistólica de ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organización Mundial de la Salud; SCA: síndrome coronario agudo; VTDVI: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo. Los datos expresan media ± desviación estándar, mediana [rango intercuartílico] o n (%).

TABLA 2. Variables bioquímicas según el sexo

	Población total (n = 412)	Mujeres (n = 157)	Varones (n = 255)	p
Hemoglobina, g/dl	12,6 ± 1,9	12,1 ± 1,7	12,9 ± 1,9	< 0,001
Hematocrito	38,1 ± 5,6	36,7 ± 5,2	39 ± 5,7	< 0,001
Creatinina sérica, mg/dl	1,2 [0,5]	1,1 [0,5]	1,3 [1,4]	< 0,001
Urea, mg/dl	52 [30]	49 [33]	54 [28]	0,124
TFG, ml/min/1,73 m ²	56,6 [25]	51,7 [26,6]	58 [25,4]	< 0,001
Aclaramiento de creatinina	52 [28,8]	44,6 [24,3]	55,7 [30,1]	< 0,001
Na, mEq/l	138 [4]	138 [5]	138 [4]	0,341
Ácido úrico, mg/dl	7,8 [2,8]	7,3 [2,2]	7,9 [2,9]	0,021
HbA _{1c}	6,1 [2]	6,4 [2,2]	6 [1,8]	0,979

HbA_{1c}: glucohemoglobina; TFG: tasa de filtrado glomerular. Los datos expresan media ± desviación estándar, mediana [rango intercuartílico] o n (%).

bién las mujeres recibieron menos antiagregación (el 72 y el 91%; $p = 0,001$) y estatinas (el 48 y el 66%; $p = 0,03$), con una tendencia a recibir menos bloqueadores beta (el 46,3 y el 58,2%; $p = 0,14$). En un modelo multivariable, el sexo femenino mostró una asociación independiente con una menor probabilidad de recibir estatinas (HR = 0,484; IC del 95%, 0,288-0,815; $p = 0,006$), mientras que la menor tasa de bloqueo beta y antiagregación fue dependiente de otras variables como la edad (HR = 0,943; IC del 95%, 0,904-0,985; $p = 0,008$) y la cardiopatía isquémica (HR = 7,352; IC del 95%, 2,476-21,826; $p < 0,001$).

Supervivencia y reingresos

En el seguimiento (16 ± 9 meses), 81 (19,7%) pacientes murieron, sin diferencias entre mujeres y varones (el 23 y el 18%; $p = 0,26$). En esta población, el sexo femenino no fue predictor de mortalidad ni en el análisis univariable (HR = 1,372; IC del 95%, 0,883-2,132; $p = 0,160$) ni en el análisis multivariable (HR = 1,053; IC del 95%, 0,720-1,539; $p = 0,790$). En la figura 2 se muestran las curvas de supervivencia por sexo, que tampoco mostraron diferencias significativas (*log rank*, 0,213). En cuanto a

TABLA 3. Manejo terapéutico según el sexo

	Población total, n (%)	Mujeres, n (%)	Varones, n (%)	p
Tratamiento al alta	412	157	255	
Antiplaquetarios	228 (55,3)	71 (45,2)	157 (61,6)	0,001
ACO	161 (39,1)	73 (46,5)	88 (34,5)	0,015
IECA/ARA-II	338 (82)	127 (80,9)	211 (82,7)	0,634
Bloqueadores beta	190 (46,1)	62 (39,5)	128 (50,2)	0,034
Diuréticos de asa	347 (84,2)	135 (86)	212 (83,1)	0,441
Espironolactona	133 (32,3)	43 (27,4)	90 (35,3)	0,096
Digoxina	159 (38,6)	60 (38,2)	99 (38,8)	0,902
Amiodarona	35 (8,5)	16 (10,2)	19 (7,5)	0,333
Estatinas	163 (39,6)	48 (30,6)	115 (45,1)	0,003
Coronariografía	127 (30,8)	34 (21,6)	93 (36,5)	0,001
Cardiopatía isquémica	176	54	122	
Coronariografía	92 (52,3)	22 (40,7)	71 (58,2)	0,035
Revascularización	77 (83,7)	21 (95,5)	56 (78,9)	0,106

ACO: anticoagulación oral; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

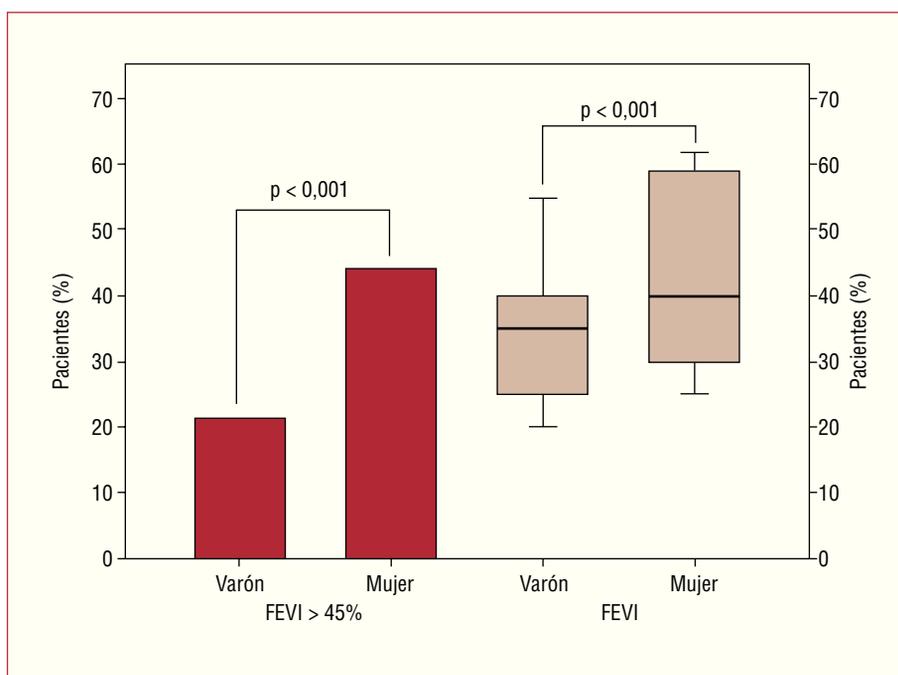


Fig. 1. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) según el sexo.

las causas de muerte, no hubo diferencias entre mujeres y varones en cuanto a muerte por insuficiencia cardiaca (el 50 y el 49%), súbita (el 6,3 y el 5,4%), otras cardiovasculares (el 19 y el 24%) y no cardiovasculares (el 25 y el 22%) ($p = 0,96$). El reingreso hospitalario ocurrió en 183 pacientes, sin diferencias entre mujeres y varones (el 44,4 y el 45,6%; $p = 0,815$); a 18 meses la supervivencia libre de cualquier reingreso fue del 51 y el 52% ($\log rank$, 0,89) y los reingresos por insuficiencia cardiaca no fatal, del 79 y el 81% ($\log rank$, 0,725). En la figura 3 se muestran las curvas de supervivencia para el evento combinado de muerte y/o reingreso por cualquier causa ($\log rank$, 0,676).

Predictores pronósticos

En el análisis univariable de Cox, se identificaron como predictores de mortalidad en las mujeres: la edad (HR = 1,056; IC del 95%, 1,012-1,102; $p = 0,013$), la anemia (HR = 2,929; IC del 95%, 1,410-6,086; $p = 0,004$) y la TFG (ml/min/1,73 m²; HR = 0,98; IC del 95%, 0,961-0,999; $p = 0,042$). En el análisis multivariable, sólo la edad (HR = 1,046; IC del 95%, 1,010-1,093; $p = 0,036$) y la anemia (HR = 2,43; IC del 95%, 1,161-5,121; $p = 0,015$) fueron predictores independientes. La figura 4 muestra la mortalidad y el riesgo relativo de acuerdo con la presencia de anemia y la edad por encima de la mediana. En los varo-

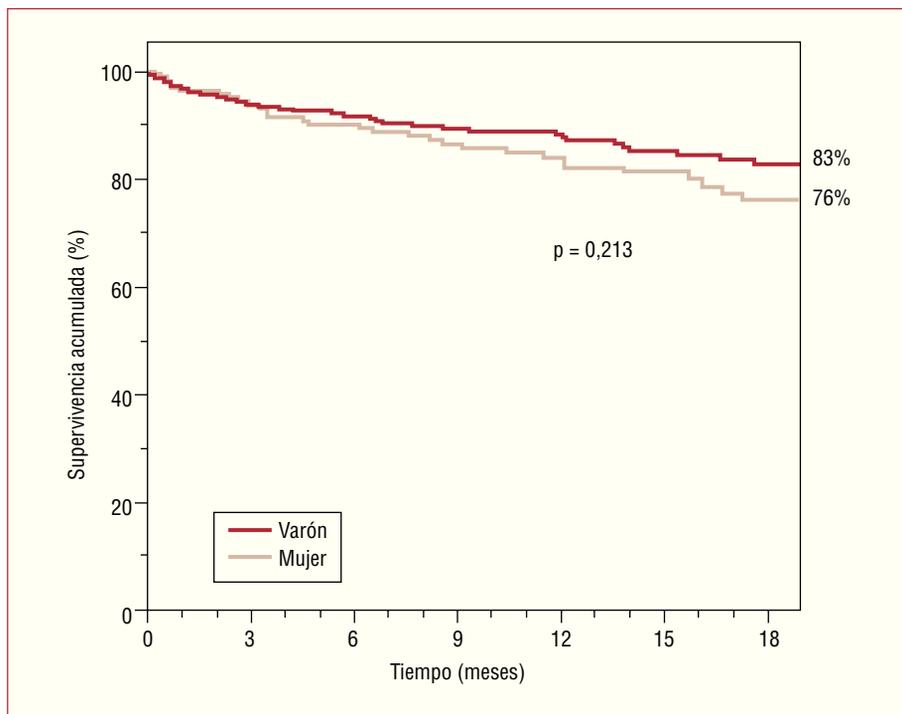


Fig. 2. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para muerte, por sexos.

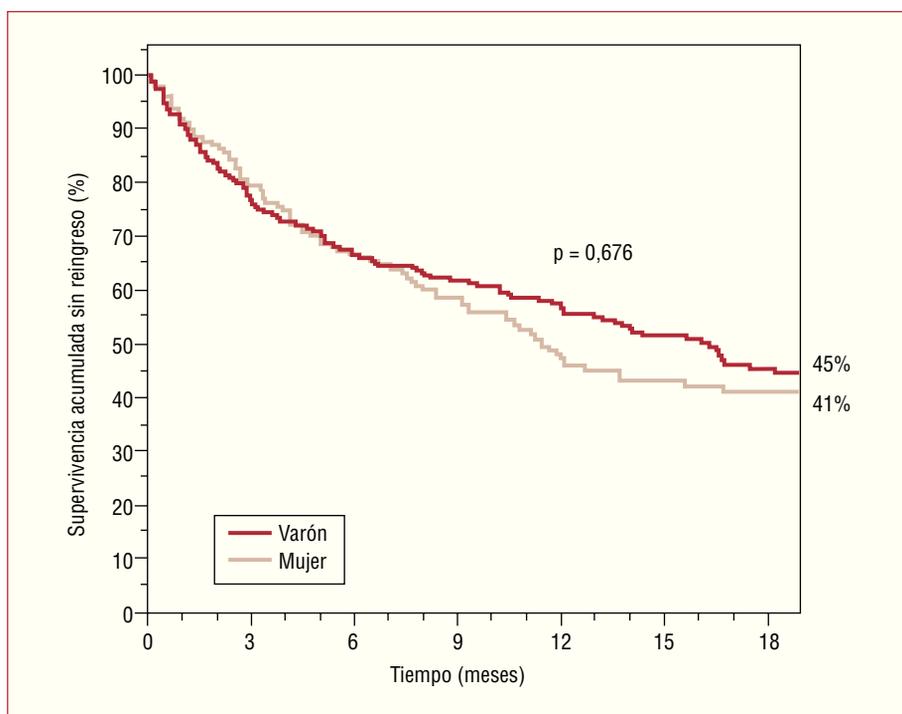


Fig. 3. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para muerte o reingreso por cualquier causa, según sexos.

nes, sólo la edad fue predictora independiente de muerte (HR = 1,029; IC del 95%, 1,002-1,058; p = 0,035).

DISCUSIÓN

En esta serie de pacientes hospitalizados en un servicio de cardiología por insuficiencia cardiaca, la pre-

valencia de mujeres fue menor que la de varones. Las mujeres presentaron un perfil clínico de mayor riesgo y más evolucionado, junto a una FEVI más preservada y una diferente etiología (más cardiopatía hipertensiva y menos isquémica). Las diferencias en el manejo terapéutico se debieron a este diferente perfil clínico, excepto en un menor uso de estatinas. Durante el seguimiento la morbimortalidad, la muerte y los

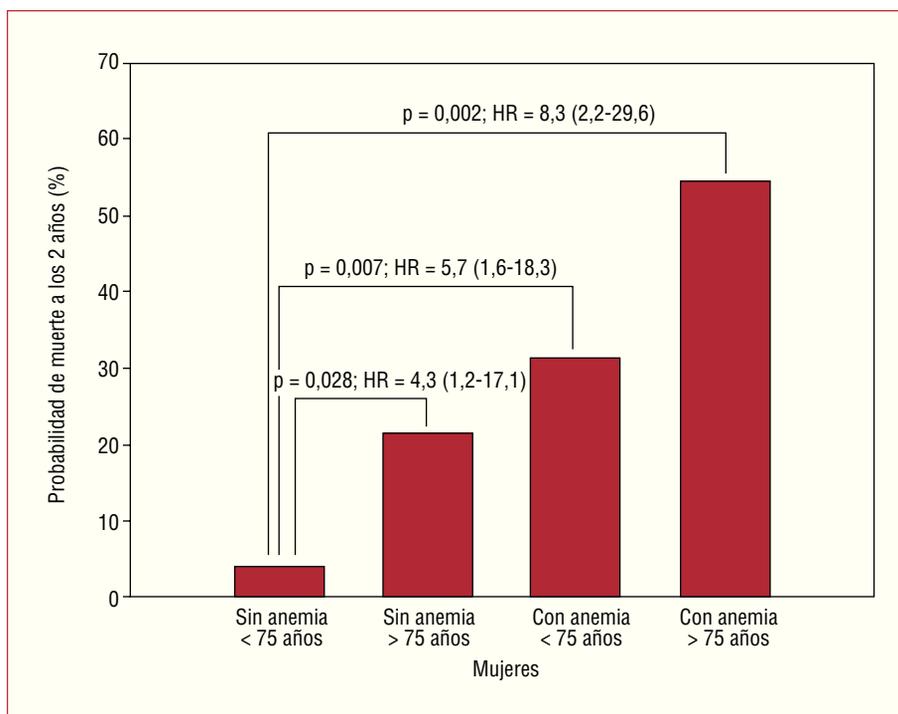


Fig. 4. Probabilidad de muerte a 2 años en mujeres, atendiendo a si tienen o no anemia y al grupo de edad según la mediana (75 años). HR: *hazard ratio*.

reingresos fueron similares que en los varones pese a la mayor edad y el peor perfil de riesgo. La edad y la anemia fueron los principales predictores de mortalidad en esta población.

Registros previos han mostrado prevalencias e incidencias de insuficiencia cardiaca similares entre varones y mujeres³⁻⁶. En nuestra población, procedente de un servicio de cardiología, la proporción de mujeres fue significativamente menor. Esto podría indicar la existencia de una proporción significativa de mujeres con insuficiencia cardiaca ingresadas en otros servicios médicos¹⁴ y, por lo tanto, determinar también un manejo y un seguimiento diferentes. Esta posibilidad se ve apoyada también por el hecho de que las mujeres presenten una mayor edad y función sistólica más preservada^{13,14}. En nuestra serie, al igual que en otras, la edad media de la mujeres con insuficiencia cardiaca es muy elevada y claramente mayor que la de los varones; a la vez, presentan un perfil clínico diferente con predominio de cardiopatía hipertensiva, con función sistólica más preservada, y se encontraban en situación más sintomática^{6,13,14,19}. Entre los potenciales mecanismos que explican estas diferencias se encuentran las características biológicas inherentes al sexo que favorecen un desarrollo de insuficiencia cardiaca más tardío en las mujeres²². Los estrógenos tienen un efecto protector en el miocardio contra la sobrecarga sistólica gracias a su efecto vasodilatador y a la reducción de la actividad de renina y de la fibrosis miocárdica²³. Además tienen un efecto protector contra la apoptosis celular secundaria al daño miocárdico²⁴. La mayor preva-

lencia de la hipertensión arterial entre las mujeres junto con una diferente respuesta de las mujeres a la sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo (VI), que aparece con la edad, favorece la aparición de hipertrofia concéntrica del VI y disfunción diastólica, que se asocia a insuficiencia cardiaca y mayor deterioro de la capacidad funcional y calidad de vida²⁵⁻²⁸. Tras la menopausia, el efecto protector de los estrógenos desaparece y, junto con la presencia de factores de riesgo no tratados, hace que las mujeres sean más vulnerables.

Las mujeres de nuestra población se encuentran en una situación clínica más evolucionada con peor capacidad funcional, mayor número de reingresos previos por insuficiencia cardiaca y mayor deterioro de los órganos diana; presentaron una peor función renal y mayor proporción de anemia. En nuestro análisis, la anemia fue el principal marcador de gravedad y mortalidad, con un valor pronóstico independiente, como ya se ha publicado en trabajos previos²⁹⁻³¹; destaca que en los varones no alcanzó dicho valor pronóstico. Este valor diferencial no ha sido analizado en trabajos previos y podría indicar una mayor susceptibilidad de las mujeres al déficit de hemoglobina e hiperdinamia secundaria. Debido a este perfil clínico más deteriorado, el riesgo de desarrollar síntomas de insuficiencia cardiaca tras un evento cardiaco agudo parece ser mayor en mujeres^{32,33}. Sin embargo, pese a ello, las mujeres no mostraron una peor evolución durante el seguimiento. Al analizar la mortalidad y los reingresos, tanto en general como por insuficiencia cardiaca no fatal, no se encontraron diferencias significativas respecto a los varones. Los datos

epidemiológicos señalan a que las diferencias relacionadas con el sexo en el desarrollo y el pronóstico de la insuficiencia cardiaca son difíciles de establecer y pueden estar confusas por la distinta etiología de la insuficiencia cardiaca, que en definitiva implica un diferente mecanismo de muerte. Es por ello que la discrepancia respecto al resultado de la mortalidad por sexo, según las distintas series, podría basarse en el diferente perfil de las poblaciones estudiadas^{13,14,34}.

Varios estudios han demostrado una menor utilización de determinadas pruebas diagnósticas, como el estudio ecocardiográfico o las ergometrías, en las mujeres hospitalizadas por insuficiencia cardiaca^{4,5,14,34}. Nosotros hemos estudiado la proporción de estudios coronariográficos realizados a las mujeres, y fue menor que en los varones, así como las diferencias en cuanto al tratamiento prescrito al alta, que mostraron un déficit terapéutico respecto a los varones. Tras analizar los motivos de este diferente manejo, comprobamos que dichas diferencias se debieron a su diferente perfil clínico (mayor edad y menor etiología isquémica) y no tanto al sexo femenino per se, y únicamente para las estatinas el sexo femenino surge como determinante de una menor prescripción en esta población.

Limitaciones del estudio

La principal limitación de nuestro estudio se deriva de la inclusión de casos de insuficiencia cardiaca procedentes de un servicio de cardiología, lo que podría originar un sesgo en la selección. La edad avanzada y la comorbilidad de la población de mujeres estudiada sugieren una menor selección que en otros estudios. Este estudio evaluó la prevalencia de insuficiencia cardiaca hospitalaria y, por lo tanto, sus resultados no son aplicables a la incidencia de dicha enfermedad. La valoración de la función renal en pacientes de edad tan avanzada es limitada y en la literatura actual hay discrepancia sobre la conveniencia de utilizar las distintas fórmulas para el cálculo del filtrado glomerular^{35,36}. Este estudio es exploratorio, por lo que sus hallazgos han de confirmarse sobre otras cohortes más extensas que nos permitan avanzar en el conocimiento de las características clínicas diferenciales, el pronóstico y el manejo de la insuficiencia cardiaca en las mujeres.

CONCLUSIONES

Las mujeres hospitalizadas con insuficiencia cardiaca presentan un perfil clínico diferente del de los varones, con edad más avanzada, mayor prevalencia de hipertensión arterial, hospitalizaciones previas por insuficiencia cardiaca y peor clase funcional; la función sistólica está más preservada, con menor proporción de cardiopatía isquémica y más cardiopatía hipertensiva. Aunque las mujeres recibieron un manejo y un tratamiento distintos, estas diferencias se debieron a su

diferente perfil clínico, excepto para el tratamiento con estatinas. Pese a este perfil clínico de mayor riesgo, el pronóstico a largo plazo de las mujeres fue similar al de los varones e identificamos como predictores independientes de muerte la edad y la anemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2004 Update. Dallas: American Heart Association; 2002 [citado Ene 2004]. Disponible en: <http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1040391091015HSStats2004Update.pdf>
2. Levy D, Kenchaiah S, Larson M, Benjamin E, Kupka M, Ho K, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1397-402.
3. Fonarow GC. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4:S21-30.
4. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MG, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209-16.
5. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure Survey programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:442-63.
6. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis WA, Gheorghia-de M, Greenberg B, et al. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J*. 2004;148:43-51.
7. Lloyd-Jones D, Larson M, Leip E, Beiser A, D'Agostino R, Kannel W, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:448-54.
8. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas J, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70.
9. Petrie M, Dawson N, Murdoch D, Davie A, McMurray J. Failure of women's heart. *Circulation*. 1999;99:2334-41.
10. Wenger NK. Women, heart failure, and heart failure therapies. *Circulation*. 2002;105:1526-8.
11. Rumsfeld J, Masoudi F. Sex differences implications for heart failure care. *Eur Heart J*. 2004;25:101-3.
12. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med*. 2001;161:996-1002.
13. Varela Román A, Grigorian Shamagian L, Bandin Dieguez M, Rigueiro Veloso P, González Juanatey J. Influencia del sexo en la mortalidad a largo plazo de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada o deprimida. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1171-80.
14. Martínez-Selles M, García Robles J, Prieto L, Domínguez Munoa M, Frades E, Díaz-Castro O, et al. Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J*. 2003;25:2046-53.
15. Hernández G, Anguita M, Ojeda S, Durán C, Rodríguez A, Ruiz M, et al. Insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada. Diferencias pronósticas según la etiología. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:346-51.
16. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1527-60.

17. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
18. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:198-207.
19. Siirila-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola VP. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:3011-7.
20. Smilde TD, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Voors AA, Hillege HL. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation*. 2006;114:1572-80.
21. O'Meara E, Chong KS, Gardner RS, Jardine AG, Neilly JB, McDonagh TA. The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equations provide valid estimations of glomerular filtration rates in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:63-7.
22. Jessup M, Piña I. Is it important to examine gender differences in the epidemiology and outcome of severe heart failure? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1247-52.
23. Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2002;53:672-7.
24. Guerra S, Leri A, Wang X, Finato N, Di Loreto C, Beltrami C, et al. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. *Circ Res*. 1999;85:856-66.
25. Levy D, Larson M, Vasan R, Kannel W, Ho K. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275:1557-62.
26. Lund LH, Mancini D. Heart failure in women. *Med Clin North Am*. 2004;88:1321-45.
27. Mendes L, Davidoff R, Cupples L, Ryan T, Jacobs A. Congestive heart failure in patients with coronary artery disease: the gender paradox. *Am Heart J*. 1997;134:207-12.
28. Kannel WB, Seidman JM, Fercho W, Castelli WP. Vital capacity and congestive heart failure: The Framingham Study. *Circulation*. 1974;49:1160-6.
29. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candestart in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2006;113:986-4.
30. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1933-9.
31. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1780-6.
32. Hurtado-Martínez J, Pinar-Bermúdez E, Teruel-Carrillo F, Gimeno-Blanes JR, Lacunza-Ruiz J, Valdesuso R, et al. Mortalidad a corto y largo plazo en mujeres con infarto de miocardio tratado con angioplastia primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1113-22.
33. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88:107-15.
34. Daly C, Clemens F, López Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. Gender differences in the management and clinical outcome outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;113:467-9.
35. Wiczorowska-Tobis K, Niemi Z, Guzik P, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Difference in estimated GFR with two different formulas in elderly individuals. *Int Urol Nephrol*. 2006;38:1573-84.
36. Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38:73-7.