

Artículo original

Diferencias en función del sexo en las características clínicas, tratamiento y mortalidad a 28 días y 7 años de un primer infarto agudo de miocardio. Estudio RESCATE II

Cosme García-García^{a,b,c,*}, Lluís Molina^{a,b,d}, Isaac Subirana^{d,e}, Joan Sala^f, Jordi Bruguera^{a,b}, Fernando Arós^g, Miquel Fiol^{h,i}, Jordi Serra^j, Jaume Marrugat^e y Roberto Elosua^{e,d}

^a Departamento de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, España

^c Departamento de Medicina Interna, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^d CIBER en Epidemiología y Salud Pública, Barcelona, España

^e Grupo de Genética y Epidemiología Cardiovascular, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, España

^f Departamento de Cardiología, Hospital Josep Trueta, Girona, España

^g Departamento de Cardiología, Hospital Txagurritxu, Vitoria, Álava, España

^h Departamento de Cardiología, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España

ⁱ CIBER en Obesidad y Nutrición, Barcelona, España

^j Departamento de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 11 de abril de 2013

Aceptado el 18 de junio de 2013

On-line el 11 de noviembre de 2013

Palabras clave:

Infarto agudo de miocardio

Pronóstico según sexo

Sexo

RESUMEN

Introducción y objetivos: Analizar las diferencias en función del sexo en las características clínicas, tratamiento y mortalidad a los 28 días y a los 7 años de un primer infarto de miocardio.

Métodos: Entre 2001 y 2003, 2.042 pacientes con un primer infarto de miocardio ingresaron consecutivamente en seis hospitales españoles. Se recogen prospectivamente las características clínicas, el tratamiento y la mortalidad a los 28 días. Se dispone del estado vital a los 7 años mediante consulta del Índice Nacional de Defunciones.

Resultados: Se incluyó a 449 mujeres y 1.593 varones con un primer infarto de miocardio. En comparación con los varones, las mujeres eran mayores y tenían mayor prevalencia de hipertensión y diabetes mellitus; también recibieron más tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, pero menos bloqueadores beta y trombolisis. No hubo diferencias en el uso de procedimientos invasivos. Las mujeres tuvieron más infartos de miocardio sin elevación del segmento ST o no clasificables (el 37,9 frente al 31,3% y el 9,8 frente al 6,1% respectivamente; $p < 0,001$). La mortalidad a los 28 días era similar en mujeres y varones (el 5,57 y el 4,46%; $p = 0,39$). Tras el ajuste multivariable, la *odds ratio* de mortalidad a los 28 días de los varones fue 1,06 (intervalo de confianza del 95%, 0,49–2,27; $p = 0,883$). Los varones tuvieron mayor mortalidad a los 7 años que las mujeres (*hazard ratio* = 1,93; intervalo de confianza del 95%, 1,46–2,56; $p < 0,001$).

Conclusiones: Hay diferencias clínicas y demográficas entre varones y mujeres que ingresan por un primer infarto de miocardio. El pronóstico a corto plazo es similar en ambos sexos. La mortalidad a 7 años de un primer infarto de miocardio es peor en varones que en mujeres. Estos resultados se observan en infartos agudos de miocardio con y sin elevación del segmento ST.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Sex-based Differences in Clinical Features, Management, and 28-day and 7-year Prognosis of First Acute Myocardial Infarction. RESCATE II Study

ABSTRACT

Introduction and objectives: To analyze sex-based differences in clinical characteristics, management, and 28-day and 7-year prognosis after a first myocardial infarction.

Methods: Between 2001 and 2003, 2042 first myocardial infarction patients were consecutively registered in 6 Spanish hospitals. Clinical characteristics, management, and 28-day case-fatality were prospectively recorded. Seven-year vital status was also ascertained by data linkage with the National Mortality Index.

Results: The registry included 449 women and 1593 men with a first myocardial infarction. Compared with men, women were older, had a higher prevalence of hypertension and diabetes, and were more likely to receive angiotensin-converting enzyme inhibitors but were less likely to receive beta-blockers or thrombolysis. No differences were observed in use of invasive procedures. More women had non-ST-segment elevation and unclassified myocardial infarction than men (37.9% vs 31.3% and 9.8% vs

Keywords:

Acute myocardial infarction

Gender prognosis

Sex

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Pg. Marítim 25, 08003 Barcelona, España.

Correo electrónico: cgarciag@parcdesalutmar.cat (C. García-García).

6.1%, respectively; both $P < .001$). Case-fatality at 28 days was similar in women and men (5.57% vs 4.46%; $P = .39$). After multivariate adjustment, the odds ratio of 28-day mortality for men was 1.06 (95% confidence interval: 0.49-2.27; $P = .883$) compared with women. After multivariate adjustment, men had higher 7-year mortality than women, hazard ratio 1.93 (95% confidence interval: 1.46-2.56; $P < .001$). **Conclusions:** There are demographic and clinical differences between men and women with a first myocardial infarction. The short-term prognosis of a first myocardial infarction in this century is similar in both sexes. However, the long-term vital prognosis after a first myocardial infarction is worse in men than in women. These results are observed in both ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction events.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

IAM: infarto agudo de miocardio

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas tres décadas, un gran número de estudios se han centrado en las diferencias entre varones y mujeres en cuanto a las características de la cardiopatía isquémica^{1,2}. Uno de los principales campos de investigación ha sido las diferencias entre sexos en cuanto al pronóstico de la cardiopatía isquémica. Las mujeres tienen peor pronóstico a corto plazo tras un infarto agudo de miocardio (IAM) en la mayoría de esos estudios³⁻¹², pero no en todos¹³. Este peor pronóstico a corto plazo se ha observado principalmente en los casos de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), sobre todo en las mujeres más jóvenes, y parece atenuarse con la edad¹⁴. En otros estudios, el peor pronóstico del IAM en las mujeres ha estado relacionado principalmente con la mayor edad y la comorbilidad, las diferencias entre los sexos en cuanto a fisiopatología¹⁵⁻¹⁷ y forma de presentación clínica de la enfermedad^{15,18-20} y el menor uso de fármacos y procedimientos eficaces durante la fase aguda en las mujeres^{15,21-26}. Sin embargo, esta diferencia de mortalidad se ha ido reduciendo²⁷.

En unos pocos estudios se han analizado las diferencias entre los sexos en cuanto al pronóstico a largo plazo después del IAM, con resultados contradictorios. En comparación con los varones, se ha descrito que las mujeres tienen un pronóstico mejor^{28,29}, peor^{30,31} y similar a largo plazo^{13,32-35}.

Hemos descrito que en la década de los noventa las mujeres tenían un primer IAM mortal con mayor frecuencia que los varones, con independencia de la edad y la comorbilidad¹². El presente estudio tiene tres objetivos: determinar si esta diferencia persiste en la primera década del siglo XXI, si hay diferencias entre varones y mujeres en cuanto a la mortalidad a 1 y 7 años después de un primer IAM y, de ser así, si estas diferencias están presentes tanto en el IAMCEST como en el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST).

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un registro prospectivo de pacientes con un primer IAM, llevado a cabo en seis hospitales públicos de España, con un seguimiento a largo plazo del estado vital. Se incluyó en el registro de forma prospectiva y consecutiva a todos los pacientes

de 18 o más años de edad que ingresaron por un primer IAM en las 72 h siguientes al inicio de los síntomas entre septiembre de 2001 y junio de 2003.

El estudio recibió la aprobación del comité ético local y se informó a todos los participantes, que firmaron su consentimiento.

Población en estudio

El diagnóstico siguió la definición de la Sociedad Europea de Cardiología/American College of Cardiology (ESC/ACC)³⁶ de que el IAM es una necrosis miocárdica secundaria a la isquemia. La necrosis miocárdica se define como una elevación (respecto a los valores normales definidos en cada centro) de la concentración de troponina T o I o de la fracción MB de la creatincinasa, en presencia de síntomas relacionados con la isquemia miocárdica. Los criterios de exclusión fueron los antecedentes de IAM previo, residir fuera del área cubierta por el centro y la enfermedad grave no relacionada con el ingreso y que limitara la esperanza de vida del paciente.

Variables de interés

Se utilizó un cuestionario estandarizado, aplicado por personal especialmente preparado, para recoger prospectivamente la información de las variables demográficas y las comorbilidades. Los antecedentes de factores de riesgo clásicos se basaron en el diagnóstico o tratamiento previos o en un diagnóstico *de novo* establecido durante la hospitalización, con los siguientes criterios: hipertensión (presión arterial sistólica mayor o igual a 140 o presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg), diabetes mellitus (dos determinaciones de glucosa en ayunas mayores o iguales a 126 mg/dl o una determinación de glucosa mayor o igual a 200 mg/dl), dislipemia (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad mayor de 160 mg/dl o colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad menor de 35 mg/dl en los varones o 45 mg/dl en las mujeres). Se registró también la información relativa al tabaquismo previo y la angina según lo indicado por los propios pacientes.

Se registraron las características clínicas del episodio, incluido el tiempo entre el inicio de los síntomas y la monitorización en el hospital, la localización del IAM, la presencia de elevación del segmento ST en el electrocardiograma al ingreso, la aparición de ondas Q y las complicaciones, como aparición de edema pulmonar o shock cardiogénico o la presencia de arritmias ventriculares malignas en las primeras 48 h (definida como la aparición de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida con necesidad de atención médica inmediata). Por último, se registró el tratamiento del episodio agudo, incluidos los tratamientos farmacológicos durante la estancia en el hospital y al alta, la reperusión (trombolisis o intervención coronaria percutánea primaria) y otros procedimientos como pruebas de estrés o farmacológicas para evaluar la presencia de isquemia, ecocardiografía, angiografía coronaria para determinar el número de vasos con lesiones graves y revascularización coronaria quirúrgica o percutánea electiva.

Cada hospital participante siguió sus propios protocolos para el tratamiento clínico de los pacientes. Todos los protocolos de los hospitales siguieron las guías de práctica clínica nacionales e internacionales en vigor en el momento del estudio^{36–38}.

Episodios de interés

Los episodios de interés se definieron como la mortalidad a 28 días, 1 año y 7 años, con un seguimiento del estado vital hasta el 31 de diciembre de 2009. Se llevó a cabo un seguimiento individual de todos los pacientes (la mayoría con una visita clínica y en el resto con una llamada telefónica) para evaluar los episodios hasta los 28 días (angina, reinfarto, ictus, muerte). Los casos mortales se identificaron mediante el acceso al Registro Nacional de Defunciones de España, una base de datos oficial, exhaustiva y obligatoria que recoge los datos individuales de todas las muertes ocurridas en el país desde 1987. Esta base de datos, que el Ministerio de Sanidad de España pone a disposición de las instituciones públicas (administraciones de asistencia sanitaria, centros de investigación), aporta información sobre el estado vital y la fecha de la muerte y puede vincularse manualmente con los datos de los pacientes individuales en nuestros registros hospitalarios. Se asumió que los pacientes que no aparecían en el Registro Nacional de Defunciones seguían con vida al final del seguimiento.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de la t de Student o la de la U de Mann-Whitney para comparar las variables continuas y la prueba de la χ^2 entre dos grupos. Se utilizó regresión logística y regresión de Cox para determinar las asociaciones entre el sexo y la mortalidad a los 28 días o a largo plazo, con un ajuste respecto a los factores de confusión identificados. En los análisis multivariantes, se construyeron diferentes modelos para evaluar la influencia en la mortalidad de diferentes conjuntos de variables, como edad y patrón del electrocardiograma (modelo 1), comorbilidades (modelo 2), gravedad del IAM (modelo 3), tratamiento (tratamiento médico durante el ingreso [para la mortalidad a 28 días] o al alta [para la mortalidad a medio y largo plazo] —modelo 4a— o técnicas invasivas —modelo 4b—) y todas las variables mencionadas (modelo 5). Se evaluó también la interacción entre el sexo y los patrones electrocardiográficos (IAMCEST e IAMSEST) en cuanto al pronóstico a 28 días, 1 año y 7 años.

En los análisis multivariantes, se aplicaron múltiples métodos de imputación³⁹ utilizando los programas «mi» y «mitools» (paquete estadístico R, versión 2.11.1)⁴⁰ para sustituir los valores no disponibles de las variables de ajuste y evitar un posible sesgo de selección y pérdida de potencia estadística. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio a 2.042 pacientes consecutivos con un primer IAM, de los que el 21,99% eran mujeres (n = 449). En la [figura 1](#) se presenta el diagrama de flujo correspondiente a la selección de estos pacientes para el estudio.

Características basales y manejo clínico

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se indican en la [tabla 1](#). Las mujeres eran de mayor edad, tenían menor probabilidad de ser fumadoras y presentaban mayor prevalencia de hipertensión y diabetes mellitus. El IAMCEST fue más frecuente en los varones; la presencia de IAM sin onda Q y

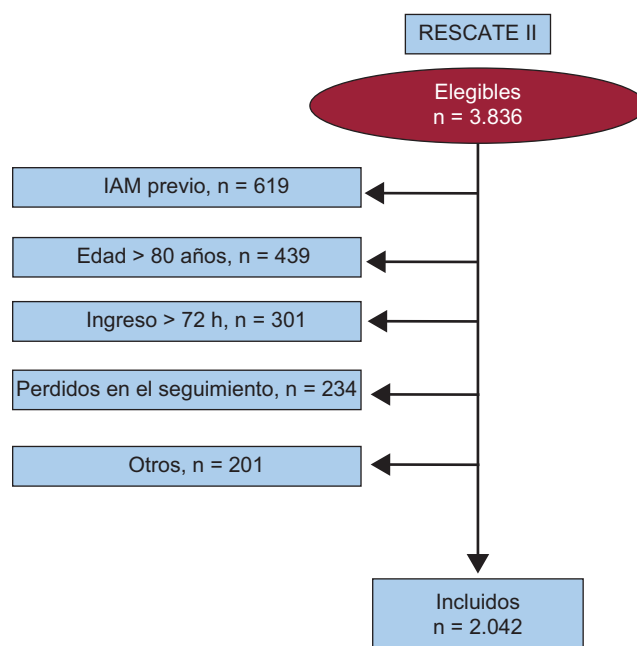


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes registrados e incluidos en el Registro RESCATE II. IAM: infarto agudo de miocardio.

estadio Killip III-IV al ingreso fueron más frecuentes en las mujeres. Las mujeres presentaron también un tiempo más largo hasta la llegada al hospital tras el inicio de los síntomas.

El uso de tratamientos farmacológicos y técnicas diagnósticas o terapéuticas invasivas según el sexo se muestran en la [tabla 2](#). El uso de bloqueadores beta y reperusión (relacionado con

Tabla 1
Características basales de los pacientes incluidos en el registro, por sexo

	Varones (n = 1.593)	Mujeres (n = 449)	p
Edad (años)	60,2 ± 11,7	66,8 ± 10,8	< 0,001
ECG al ingreso			< 0,001
IAMCEST	996 (62,5)	235 (52,3)	
IAMSEST	499 (31,3)	170 (37,9)	
IAM no clasificado	98 (6,15)	44 (9,8)	
Hipertensión	750 (48,1)	314 (71,0)	< 0,001
Diabetes mellitus	399 (25,9)	165 (37,4)	< 0,001
Dislipemia	696 (45,5)	208 (48,0)	0,383
Fumador actual	819 (53,4)	80 (18,5)	< 0,001
Angina previa	651 (42,1)	197 (45,7)	0,201
Killip III-IV al ingreso	120 (7,7)	54 (12,6)	0,002
Tiempo síntomas-monitorización	120 [60-240]	155 [52-287]	0,002
ECG al alta			< 0,001
Onda Q anterior	326 (21,9)	76 (18,5)	
Onda Q inferior	478 (32,1)	85 (20,7)	
Onda Q lateral	34 (2,3)	10 (2,4)	
Onda Q en varias localizaciones	101 (6,8)	29 (7,1)	
Sin onda Q	509 (34,1)	194 (47,2)	
No clasificado	43 (2,9)	17 (4,1)	

ECG: electrocardiograma; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 2

Tratamientos farmacológicos durante la hospitalización y al alta y técnicas aplicadas durante el ingreso, por sexo

	Varones (n = 1.593)	Mujeres (n = 449)	p
<i>Ácido acetilsalicílico</i>			0,238
Durante la hospitalización	1.439 (93,1)	397 (91,3)	< 0,001
Al alta	1.324 (91,6)	343 (85,3)	
<i>Clopidogrel</i>			0,197
Durante la hospitalización	595 (38,5)	152 (34,9)	0,204
Al alta	563 (37,0)	150 (33,8)	
<i>Inhibidores de GPIIb/IIIa en el hospital</i>	386 (25,0)	124 (28,5)	0,153
<i>Bloqueadores beta</i>			
Durante la hospitalización	1.208 (78,0)	309 (71,0)	0,003
Al alta	1.033 (71,2)	260 (64,5)	0,011
<i>IECA</i>			
Durante la hospitalización	946 (61,1)	289 (66,4)	0,049
Al alta	801 (55,2)	235 (58,3)	0,298
<i>Estatinas</i>			
Durante la hospitalización	1.128 (72,8)	321 (74,5)	0,532
Al alta	1.062 (73,2)	292 (73,2)	1
<i>TMO*</i>			
Durante la hospitalización	545 (35,3)	141 (32,6)	0,318
Al alta	405 (28,0)	95 (23,7)	0,102
<i>ICP primaria</i>	111 (11,5)	27 (12,1)	0,908
<i>ICP de rescate</i>	83 (8,60)	14 (6,3)	0,314
<i>ICP electiva</i>	208 (21,6)	50 (22,4)	0,847
<i>Trombolisis</i>	536 (55,5)	104 (46,4)	0,017
<i>Tratamiento de reperfusión (ICP o trombolisis)</i>	647 (67,0)	131 (58,5)	0,019
<i>Tiempo síntomas-reperfusión (min)</i>	180 [120-255]	195 [120-270]	0,108
<i>Tiempo monitorización-reperfusión (min)</i>	55 [33-102]	60 [30-120]	0,501
<i>CABG</i>	160 (10,3)	50 (11,5)	0,546
<i>Fracción de eyección (%)</i>			0,673
< 30	117 (7,39)	35 (7,83)	< 0,001
31-45	343 (21,7)	89 (19,9)	
46-60	665 (42,0)	182 (40,7)	
> 60	458 (28,9)	141 (31,5)	
<i>Número de vasos afectados</i>			
0	47 (4,43)	32 (10,5)	< 0,001
1	403 (38,0)	123 (40,3)	
2-3	611 (57,6)	150 (49,2)	

CABG: cirugía de *bypass* aortocoronario; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; TMO: tratamiento médico óptimo.

Los datos expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

*Durante la hospitalización, combinación de ácido acetilsalicílico, estatinas, bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

menor uso de fibrinólisis) fue menor en mujeres que en varones, aunque el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) fue mayor. No se observaron diferencias entre los sexos en cuanto a la fracción de eyección o el uso de técnicas invasivas, antiagregantes plaquetarios, estatinas o un tratamiento médico óptimo (definido como una combinación de antiagregantes plaquetarios + bloqueadores beta + IECA + estatinas). Los tratamientos médicos (antiagregantes plaquetarios, estatinas, IECA o bloqueadores beta) utilizados al alta fueron similares a los administrados durante el ingreso. En los varones hubo un porcentaje superior de casos de afección de múltiples vasos (tabla 2).

Pronóstico intrahospitalario y mortalidad a 28 días

En la tabla 3 se presentan los resultados durante la hospitalización y la mortalidad a 28 días, estratificadas por sexos. En las

mujeres hubo un porcentaje de casos con edema pulmonar o *shock* cardiogénico y angina posterior a IAM superior al observado en los varones; la mortalidad a 28 días fue similar en varones y mujeres.

El sexo no mostró una asociación significativa con la mortalidad a 28 días en los diferentes modelos multivariantes definidos (tabla 4) y no hubo interacción ($p = 0,943$) entre sexo y patrones electrocardiográficos (IAMCEST e IAMSEST) por lo que respecta a la letalidad a 28 días.

Mortalidad a medio y largo plazo: mortalidad a 1 año y a 7 años de los supervivientes a los 28 días

Este estudio alcanzó un seguimiento del 100% (mediana, 7,16 años) de los pacientes que sobrevivieron a la fase aguda. En el análisis bivariable, no hubo diferencias asociadas al sexo en la mortalidad a medio y largo plazo (tabla 3). En la figura 2 se

Tabla 3

Pronóstico a 28 días y mortalidad a 1 y 7 años de los pacientes incluidos en este registro, por sexo

	Varones (n = 1.593)	Mujeres (n = 449)	p
Pronóstico a 28 días			
Killip III-IV máxima	126 (8,45)	69 (16,5)	< 0,001
Recurrencia de IAM	53 (3,43)	21 (4,85)	0,22
Angina post-IAM	145 (9,45)	58 (13,3)	0,025
TV/FV < 48 h	108 (6,91)	21 (4,73)	0,122
TV/FV 48 h-28 días	24 (1,58)	6 (1,38)	0,942
Complicaciones mecánicas	16 (1,0)	6 (1,4)	0,514
BAV completo	54 (3,45)	18 (4,07)	0,636
Ictus	12 (0,8)	3 (0,7)	0,873
Mortalidad a 28 días	71 (4,46)	25 (5,57)	0,392
Pronóstico a 1 año			
Supervivientes a 28 días	4,01	3,88	0,963
En el periodo completo	9,35	8,16	0,486
Pronóstico a 7 años			
Supervivientes a 28 días	18,2	18,4	0,819
En el periodo completo	21,9	22,9	0,810

BAV: bloqueo auriculoventricular; FV: fibrilación ventricular; IAM: infarto agudo de miocardio; TV: taquicardia ventricular.

Los datos expresan n (%).

presentan las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia a 7 años de varones y mujeres, con los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Sin embargo, en los modelos de regresión de Cox multivariantes para la mortalidad a 7 años, en los pacientes supervivientes a los 28 días se observó una clara asociación entre el sexo masculino y la mayor mortalidad a 7 años (tabla 5). Según cuál fuera el modelo considerado, la probabilidad de muerte durante el seguimiento de 7 años era entre un 70 y un 200% mayor en los varones que en las mujeres. La interacción entre sexo y patrones electrocardiográficos en cuanto a la mortalidad a 7 años de los supervivientes a los 28 días no fue estadísticamente significativa (interacción, $p = 0,522$).

Tabla 4

Asociación entre sexo y tasa de mortalidad a 28 días ajustada por diversas covariables en los modelos de regresión logística

	Mujeres (n = 449)	Varones (n = 1.593), OR (IC95%)	p
Modelo 1	1	1,23 (0,76-2,01)	0,399
Modelo 2	1	1,43 (0,75-2,32)	0,277
Modelo 3	1	1,50 (0,74-3,05)	0,257
Modelo 4a	1	1,14 (0,53-2,43)	0,736
Modelo 4b	1	1,36 (0,66-2,80)	0,403
Modelo 5	1	1,06 (0,49-2,27)	0,883

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Modelo 1: ajustado por edad y patrón electrocardiográfico.

Modelo 2: modelo 1 más diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo y angina.

Modelo 3: modelo 2 más Killip 3-4, fracción de eyección y número de vasos.

Modelo 4a: modelo 3 más ácido acetilsalicílico, clopidogrel, bloqueadores beta, estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y reperusión.

Modelo 4b: modelo 3 más revascularización coronaria percutánea o cirugía de bypass aortocoronario electivos.

Modelo 5: modelo 3 más ácido acetilsalicílico, clopidogrel, bloqueadores beta, estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, revascularización coronaria percutánea o cirugía de revascularización aortocoronaria electivas y reperusión.

Analizamos también la mortalidad a 1 año, y los resultados fueron similares (tablas 3 y 5).

Mortalidad total (aguda y a medio y largo plazo)

La mortalidad total, desde el inicio de los síntomas hasta el final del seguimiento a los 7 años, fue similar en varones y mujeres (tabla 3). Sin embargo, en los modelos de regresión de Cox multivariantes para la mortalidad a 7 años, no hubo una asociación clara entre sexo masculino y mayor mortalidad total a los 7 años (tabla 5). La probabilidad de muerte durante el seguimiento de 7 años fue de un 57 a un 93% superior en los varones que en las mujeres, según cuál fuera el modelo considerado. Los resultados de mortalidad a 1 año fueron similares (tabla 5).

La interacción entre sexo y patrones electrocardiográficos en cuanto a la mortalidad total a 7 años y a 1 año no fue estadísticamente significativa.

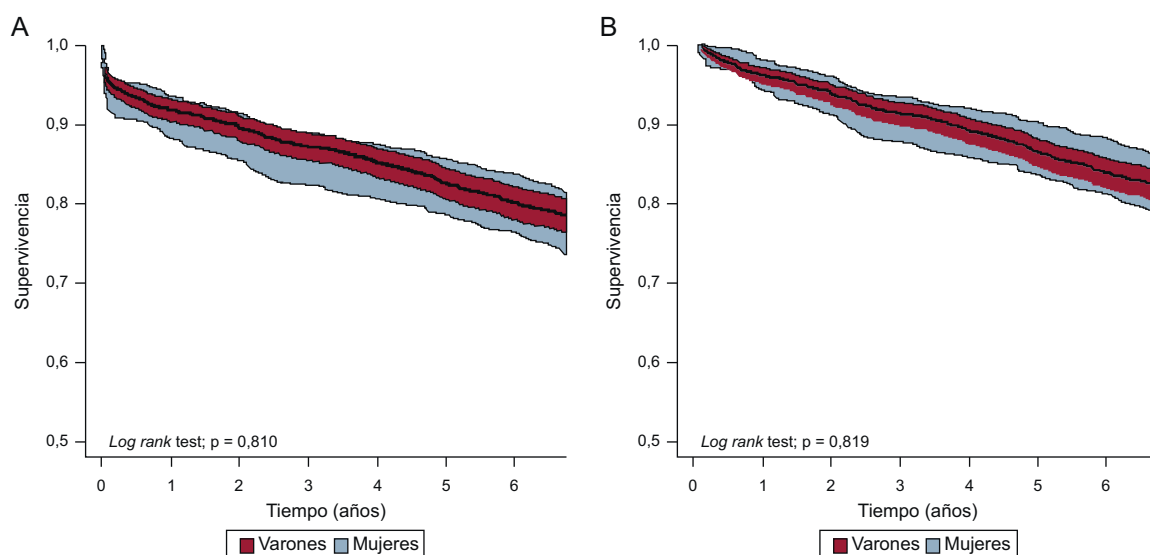


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia según el sexo, a los 7 años del ingreso (A) y de los supervivientes a los 28 días (B).

Tabla 5

Asociación entre sexo y tasa de mortalidad a 1 año y a 7 años, ajustada por diversas covariables en los modelos de regresión de Cox

Supervivientes a 28 días				Incluida la letalidad a 28 días		
	Mujeres (n=424)	Varones (n=1.522) HR (IC95%)	p	Mujeres (n=449)	Varones (n=1.593) HR (IC95%)	p
Mortalidad a 1 año						
Modelo 1	1	1,66 (0,94-2,91)	0,080	1	1,39 (0,97-2,00)	0,069
Modelo 2	1	1,97 (1,02-3,78)	0,042	1	1,68 (1,07-2,64)	0,024
Modelo 3	1	2,20 (1,12-4,33)	0,022	1	1,83 (1,14-2,95)	0,013
Modelo 4a	1	2,45 (1,19-5,05)	0,015	1	2,11 (1,21-3,66)	0,008
Modelo 4b	1	2,39 (1,19-4,82)	0,014	1	1,82 (1,12-2,96)	0,016
Modelo 5	1	2,53 (1,20-5,32)	0,015	1	2,14 (1,21-3,77)	0,008
Mortalidad a 7 años						
Modelo 1	1	1,68 (1,30-2,17)	<0,001	1	1,57 (1,25-1,96)	<0,001
Modelo 2	1	1,81 (1,36-2,41)	<0,001	1	1,74 (1,34-2,26)	<0,001
Modelo 3	1	1,90 (1,42-2,55)	<0,001	1	1,84 (1,41-2,41)	<0,001
Modelo 4a	1	2,11 (1,55-2,88)	<0,001	1	1,92 (1,45-2,53)	<0,001
Modelo 4b	1	2,01 (1,49-2,72)	<0,001	1	1,91 (1,45-2,52)	<0,001
Modelo 5	1	2,12 (1,55-2,90)	<0,001	1	1,93 (1,46-2,56)	<0,001

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Modelo 1: ajustado por edad y patrón electrocardiográfico.

Modelo 2: modelo 1 más diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo y angina.

Modelo 3: modelo 2 más Killip 3-4, fracción de eyección y número de vasos.

Modelo 4a: modelo 3 más ácido acetilsalicílico, clopidogrel, bloqueadores beta, estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y reperfusión.

Modelo 4b: modelo 3 más revascularización coronaria percutánea o cirugía de bypass aortocoronario electivos.

Modelo 5: modelo 3 más ácido acetilsalicílico, clopidogrel, bloqueadores beta, estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, revascularización coronaria percutánea o cirugía de revascularización aortocoronaria electivas y reperfusión.

DISCUSIÓN

En este estudio, el pronóstico a corto plazo tras un primer IAM en el siglo actual ha sido similar en varones y mujeres. Las mujeres de nuestro registro eran de mayor edad, tenían más comorbilidades y llegaron al hospital más tarde, aunque el tratamiento del IAM en la fase aguda fue similar en ambos sexos. Los varones tuvieron peor pronóstico a largo plazo tras un primer IAM, con una mortalidad a 7 años superior a la de las mujeres. Estos resultados se observaron tanto en el IAMCEST como en el IAMSEST.

Pronóstico en la fase aguda

Aunque no es posible realizar una comparación directa, ya que la definición del IAM cambió en 2000, un estudio similar llevado a cabo en 1992-1994 (estudio RESCATE I) en cuatro de los seis hospitales participantes en el presente estudio indicó que las mujeres tenían un riesgo de muerte a corto plazo a los 28 días y a los 6 meses de un primer IAM superior al de los varones¹². Además, tal como se demostró en un estudio previo, considerando tan solo a los pacientes del estudio RESCATE II que cumplían los mismos criterios diagnósticos que los del RESCATE I, la mortalidad intrahospitalaria se redujo en un 25% y el pronóstico a 6 meses mejoró también en el segundo registro⁴¹.

Hay varios factores que podrían contribuir a explicar la reducción observada en la letalidad aguda, principalmente de las mujeres, y la consecuente desaparición de las diferencias entre los sexos^{12,41}: la media de edad de las mujeres del presente estudio fue 2 años inferior a la del estudio previo; aunque las mujeres continuaban llegando al hospital más tarde que los varones, la diferencia entre los sexos se redujo de 60 a 35 min; hubo un porcentaje inferior de pacientes tratadas con reperfusión, pero la distancia respecto a los varones se redujo también y la proporción

de pacientes tratados con trombolisis o intervención coronaria percutánea primaria aumentó significativamente tanto en varones como en mujeres, pasando de menos del 50% del total (el 23,9% de las mujeres) a casi un 66% (el 58,5% de las mujeres); tal vez la mejora más importante en las mujeres fuera la disminución de un tercio en la presencia de edema pulmonar o *shock* cardiogénico, que pasó del 24,8 al 16,5%.

En este estudio, no se observaron diferencias entre los sexos en cuanto al tratamiento del IAM durante la estancia en el hospital, a diferencia de lo indicado por otros estudios^{22,23,42}. El porcentaje de pacientes que recibieron un «tratamiento médico óptimo» (antiagregantes plaquetarios + bloqueadores beta + IECA + estatinas) y el de tratados con técnicas invasivas fue similar en varones y mujeres. Sin embargo, hubo algunas diferencias en el uso de los tratamientos farmacológicos: se observó menor uso de trombolisis en las mujeres, lo cual podría estar relacionado con un mayor retraso en la llegada al hospital; hubo un mayor uso de IECA y menor uso de bloqueadores beta en las mujeres, lo cual podría explicarse por su mayor tasa de edema pulmonar y *shock* cardiogénico.

Todos estos datos indican que el uso de tratamientos basados en la evidencia, incluido un abordaje más invasivo, en el tratamiento del IAM tanto de los varones como de las mujeres se asocia a mejor pronóstico a 28 días y la desaparición de las diferencias entre los sexos en la fase aguda. Esta semejanza en el pronóstico se ha descrito en algunos estudios recientes^{13,32}, pero no en otros^{31,33}, incluido un reciente estudio de registro de Chile, con la inclusión de casi 50.000 pacientes. En este registro, las mujeres de menor edad tienen un riesgo superior de mortalidad intrahospitalaria a causa del IAM⁴⁴. Además, en registros españoles recientes se han observado tasas de mortalidad en la fase aguda más altas en las mujeres, aunque los varones tuvieron más reingresos en el seguimiento a largo plazo⁴⁵. En cambio, en un amplio registro de Suecia, el estudio SWEDEHEART, con la inclusión de más de 46.000 pacientes ingresados por síndromes coronarios agudos sin

elevación del segmento ST, los resultados obtenidos con la estrategia invasiva fueron similares en los varones y las mujeres, aunque el seguimiento se limitó a 1 año⁴³.

Mortalidad a medio y largo plazo

En este estudio, la mortalidad a medio y largo plazo (1 y 7 años) fue aproximadamente el doble de alta en los varones que en las mujeres. Aunque la mayoría de los estudios no ha indicado diferencias según el sexo en la mortalidad a 1 año^{13,32,33,43} y a los 3-5 años de seguimiento^{30,31,34}, se ha descrito una mortalidad a largo plazo superior en los varones en otros estudios con seguimientos de 3²⁸ o 5 años²⁹. A pesar de los resultados contradictorios, hay varios factores que podrían estar involucrados en la mayor mortalidad a largo plazo de los varones. En primer lugar, hay diferencias en la progresión de la aterosclerosis, sobre todo en las arterias coronarias⁴⁶. Cuando se incluye a los pacientes con enfermedad coronaria clínica, las mujeres presentan menor carga de ateroma en el árbol coronario que los varones⁴⁷ y es más frecuente que tengan lesión de un solo vaso; generalmente los varones presentan mayor extensión de la enfermedad³³. En segundo lugar, el diferente patrón de aterosclerosis coronaria podría explicar el mayor riesgo de reinfarcto en los varones³³. Por último, analizamos la mortalidad total; los varones tienen menos esperanza de vida que las mujeres, y que sean distintas las causas de mortalidad de las enfermedades cardiovasculares también podría ser un factor, sobre todo por lo que respecta a la mortalidad asociada al tabaquismo, como las enfermedades pulmonares y ciertos cánceres.

Aunque no se dispuso de información sobre la causa de la muerte, se consideró que la mortalidad a 1 año de un IAM está relacionada principalmente con causas cardiovasculares, tal como se ha descrito en otros estudios⁴⁸, sobre todo en una población joven como la de nuestro estudio. Se analizó y se comparó la mortalidad a 1 año y a 7 años, y se observó que el exceso de mortalidad de los varones era similar a 1 año y a 7 años, lo cual indica que podría estar relacionado con causas cardiovasculares.

Fortalezas y limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. Se dispone de datos sobre el tratamiento en el hospital y el tratamiento al alta, pero no sobre los cambios del tratamiento farmacológico, la exposición a factores de riesgo o su control durante el seguimiento o parámetros de valoración diferentes de la muerte. Además, aunque se determinó la mortalidad total a 7 años, no se dispuso de información sobre la causa específica de la muerte. Uno de los puntos fuertes del estudio es que los resultados se basan en un registro exhaustivo y consecutivo de pacientes hospitalizados por un primer IAM, con un seguimiento largo y obteniendo información clínica detallada durante la estancia en el hospital.

CONCLUSIONES

Existen diferencias demográficas y clínicas entre varones y mujeres con un primer IAM. El pronóstico a corto plazo de un primer IAM en el presente siglo es similar en ambos sexos. Sin embargo, el pronóstico vital a largo plazo después de un primer IAM es peor en los varones que en las mujeres. Estos resultados se observaron tanto en el IAMCEST como en el IAMSEST.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se financió en parte por una subvención no condicionada de Sanofi-Aventis y por subvenciones del Instituto de Salud Carlos III (Red HERACLES RD06/0009 y CIBERESP).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Vaccarino V, Badimon L, Corti R, De Wit C, Dorobantu M, Hall A, et al. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2011;90:9–17.
- Vaccarino V. Ischaemic heart disease in women: many questions, few facts. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:111–5.
- Vaccarino V, Krumholz HM, Berkman LF, Horwitz RJ. Sex differences in mortality after myocardial infarction: is there any evidence for an increased risk for women? *Circulation*. 1995;91:1861–71.
- Køber L, Torp-Pedersen C, Ottesen M, Rasmussen S, Lessing M, Skagen K; TRACE study group. Influence of gender on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;77:1052–6.
- Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:226–32.
- Koek HL, De Bruin A, Gast F, Gevers E, Kardaun JW, Reitsma JB, et al. Short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction in men versus women. *Am J Cardiol*. 2006;98:993–9.
- Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernandez AP, Palacios IF, Maree AO, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:2803–10.
- Halvorsen S, Eritsland J, Abdelnoor M, Holst Hansen C, Riscøe C, Mitdtbø K, et al. Gender differences in management and outcome of acute myocardial infarctions treated in 2006–2007. *Cardiology*. 2009;114:83–8.
- Benamer H, Tafflet M, Matalle S, Escolano S, Livarek B, Fourchard V, et al; CARDIO-ARHIF Registry Investigators. Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry. *Eurointervention*. 2011;6:1073–9.
- Sadowski M, Gasior M, Gierotka M, Janion M, Polonski L. Gender-related differences in mortality after ST-segment elevation myocardial infarction: a large multicentre national registry. *Eurointervention*. 2011;6:1068–72.
- Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Miura F, Nakana Y, et al. Comparison of gender-specific mortality in patients < 70 years versus > 70 years with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011;108:772–5.
- Marrugat J, Sala J, Masiá R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al; RESCATE Investigators. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. *JAMA*. 1998;280:1405–9.
- Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Bøtker HE, Sørensen HT. 25 years trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;344:e356.
- Canto JG, Rogers W, Goldberg R, Peterson E, Wenger N, Vaccarino V, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA*. 2012;307:813–22.
- Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey-Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1561–75.
- Arslanian-Engoren C, Engoren M. Physiological and anatomical bases for sex differences in pain and nausea as presenting symptoms of acute coronary syndromes. *Heart Lung*. 2010;39:386–93.
- Bairey-Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3 Suppl):S21–9.
- Kirchberger I, Heier M, Kucj B, Wende R, Meisinger C. Sex differences in patients reported symptoms associated with myocardial infarction (from the population based MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol*. 2011;107:1585–9.
- Mackay MH, Ratner PA, Johnson JL, Humphries KH, Buller CE. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J*. 2011;32:3107–14.
- Ladwig KH, Meisinger C, Hoyer H, Wolf K, Heier M, Von Scheidt W, et al. Sex and age specific time patterns and long term time trends of pre-hospital delay of patients presenting with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2011;152:350–5.
- Anand SS, Xie CC, Mehta S, Franzosi MG, Joyner C, Chrolavicius S, et al. Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1845–51.
- Fang J, Alderman MH. Gender differences of revascularization in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006;97:1722–6.
- Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J*. 2011;32:1331–6.
- Bugiardini R, Yan AT, Yan RT, Fitchett D, Langer A, Manfrini O, et al. Canadian Acute Coronary Syndrome Registry I and II Investigators. Factors influencing

- underutilization of evidence-based therapies in women. *Eur Heart J*. 2011; 32:1337-44.
25. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Descotes-Genon V, Chopard R, Janin S, et al. Propensity score-matched analysis of effects of clinical characteristics and treatment on gender difference in outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011;108:789-98.
 26. Alfredsson J, Liindbäck J, Wallentin L, Swahn E. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Eur Heart J*. 2011;32:3128-36.
 27. Grau M, Sala C, Sala J, Masia R, Vila J, Subirana I, et al. Sex-related differences in prognosis after myocardial infarction: changes from 1978 to 2007. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:847-55.
 28. 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.
 29. Koek HL, De Bruin A, Gast F, Gevers E, Kardaun JW, Reitsma JB, et al. Short-and long-term prognosis after acute myocardial in men versus women. *Am J Cardiol*. 2006;98:993-9.
 30. D'Ascenzo F, Gonella A, Quadri G, Longo G, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. Comparison of mortality rates in women versus men presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011;107:651-4.
 31. Machón M, Basterretxea M, Martínez-Cambor P, Aldasoro E, Maria San Vicente J, Larrañaga N. Diferencias por sexo en la supervivencia relativa y los factores pronósticos de pacientes con un primer infarto agudo de miocardio en Guipúzcoa. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:649-59.
 32. Woo JS, Kim W, Ha SJ, Kim SJ, Kang WY, Jeong MH. Impact of gender differences on long-term outcomes after successful percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2010;145: 516-8.
 33. Lawesson SS, Stenestrand U, Lagerqvist B, Wallentin L, Swahn E. Gender perspective on risk factors, coronary lesions and long-term outcome in young patients with ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2010;96:453-9.
 34. Sjaauw KD, Stegenga NK, Engstrom AE, Van der Schaaf RJ, Wis MM, Macleod A, et al. The influence of gender on short- and long-term outcome after primary PCI and delivered medical care for ST-segment elevation myocardial infarction. *Eurointervention*. 2010;5:780-7.
 35. Norhammar A, Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction: a report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). *Heart*. 2008;94:1565-70.
 36. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21:1502-13.
 37. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, Braniff BA, Brooks NH, Califf RM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1328-428.
 38. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al; Committee Members Task Force Members. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002;106:1893-900.
 39. Abayomi K, Gelman A, Levy M. Diagnostics for multivariate imputations. *Applied Statistics*. 2008;57:273-91.
 40. R Development Core Team (2010). R: A language and environment for statistical computing. Viena: R Foundation for Statistical Computing [consultado 18 Jun 2013]. Disponible en: <http://www.R-project.org>
 41. García-García C, Sanz G, Valle V, Molina LL, Sala J, Subirana I, et al. Evolución de la mortalidad intrahospitalaria y el pronóstico a seis meses de los pacientes con un primer infarto agudo de miocardio. Cambios en la última década *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1136-44.
 42. Riesgo A, Miró O, López-de-Sá E, Sánchez M. Comparación del manejo del infarto de miocardio sin elevación del ST durante la asistencia urgente en función del sexo del paciente. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1060-4.
 43. Alfredsson J, Lindbäck J, Wallentin L, Swahn E. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Eur Heart J*. 2011;32:3128-36.
 44. Nazzari C, Alonso FT. Las mujeres jóvenes en Chile tienen elevado riesgo de muerte intrahospitalaria por infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:104-9.
 45. Andrés E, Cordero A, Magán P, Alegría E, León M, Luengo E, et al. Mortalidad a largo plazo y reingreso hospitalario tras infarto agudo de miocardio: un estudio de seguimiento de ocho años. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:414-20.
 46. Kardys I, Vliegthart R, Oudkerk M, Hofman A, Wittemam JC. The female advantage in cardiovascular disease: do vascular beds contribute equally? *Am J Epidemiol*. 2007;166:403-12.
 47. Nicholls SJ, Wolski K, Sipahi I, Schoenhagen P, Crowe T, Kapadia SR, et al. Rate of progression of coronary atherosclerotic plaque in women. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1546-51.
 48. Wallentin L, Becker R, Budaj A, Cannon C, Emanuelson H, Held C, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.