

## Artículo original

## Las diferencias por sexo en la mortalidad tras un síndrome coronario agudo se incrementan en los países de menor riqueza y mayor desigualdad de ingresos

Xavier Rossello<sup>a,b,c,d,e</sup>, Caterina Mas-Lladó<sup>a,b</sup>, Stuart Pocock<sup>c,d</sup>, Lourdes Vicent<sup>f</sup>, Frans Van de Werf<sup>g</sup>, Chee Tang Chin<sup>h</sup>, Nicolas Danchin<sup>i</sup>, Stephen W.L. Lee<sup>j</sup>, Jesús Medina<sup>k</sup>, Yong Huo<sup>l</sup> y Héctor Bueno<sup>f,m,n,o,\*</sup><sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Son Espases (HUSE), Palma, Islas Baleares, España<sup>b</sup> Grupo de Fisiopatología y Terapéutica Cardiovascular, Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears (IdISBa), Palma, Islas Baleares, España<sup>c</sup> Laboratorio Traslacional para la Imagen y Terapia Cardiovascular, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España<sup>d</sup> Department of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, Reino Unido<sup>e</sup> Facultat de Medicina, Universitat de les Illes Balears (UIB), Palma, Islas Baleares, España<sup>f</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España<sup>g</sup> Department of Cardiovascular Sciences, University of Leuven, Lovaina, Bélgica<sup>h</sup> Cardiology Department, National Heart Centre Singapore, Singapur, República de Singapur<sup>i</sup> Service de Cardiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou & René Descartes University, París, Francia<sup>j</sup> Cardiology Department, Queen Mary Hospital, Pok Fu Lam, China<sup>k</sup> Medical Department, AstraZeneca, Madrid, España<sup>l</sup> Cardiology Department, Beijing University First Hospital, Pekín, China<sup>m</sup> Grupo de Investigación Cardiovascular Traslacional Multidisciplinaria, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España<sup>n</sup> Facultat de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España<sup>o</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

## Historia del artículo:

Recibido el 18 de febrero de 2021

Aceptado el 5 de mayo de 2021

On-line el 8 de agosto de 2021

## Palabras clave:

Síndrome coronario agudo

Riqueza

Desigualdad de ingresos

Diferencias por sexo

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Aunque se han comunicado varios factores asociados con las diferencias por sexo en el tratamiento y el pronóstico tras un síndrome coronario agudo (SCA), se sabe poco acerca de la influencia de factores socioeconómicos en las disparidades por sexo. Nuestro objetivo es evaluar el impacto de la riqueza nacional y la desigualdad de ingresos en las diferencias por sexo en la mortalidad tras un SCA.

**Métodos:** Se evaluaron las diferencias entre varones y mujeres en la mortalidad a los 2 años del alta hospitalaria de 23.489 pacientes con SCA de los registros EPICOR y EPICOR Asia. Se utilizaron modelos de regresión de Cox ajustados para evaluar los terciles del producto interior bruto y de desigualdad de ingresos.

**Resultados:** Las mujeres (24,3%) eran de más edad que los varones (65,5 frente a 59,4 años;  $p < 0,001$ ), tenían más comorbilidades, se las revascularizó con menos frecuencia (el 63,6 frente al 75,6%;  $p < 0,001$ ) y recibieron al alta menos tratamientos recomendados por las guías de práctica clínica. Comparadas con los varones, la mortalidad de las mujeres en el seguimiento fue mayor (el 6,4 frente al 4,9%;  $p < 0,001$ ). La asociación entre sexo y mortalidad cambió su dirección desde una *hazard ratio* (HR) = 1,32 (IC95%, 1,17-1,49) en el análisis univariado a HR = 0,76 (IC95%, 0,67-0,87) después de ajustar por variables de confusión. Estas diferencias fueron más evidentes a medida que la riqueza de los países se incrementaba (HR<sub>países con bajo nivel de riqueza</sub> = 0,85; IC95%, 0,72-1,00; HR<sub>países con nivel de riqueza intermedio</sub> = 0,66; IC95%, 0,50-0,87; HR<sub>países con elevado nivel de riqueza</sub> = 0,60; IC95%, 0,40-0,90;  $p$  para test de tendencia = 0,115) y a medida que se equilibraba la desigualdad de ingresos (HR<sub>bajo índice de desigualdad</sub> = 0,54; IC95%, 0,36-0,81; HR<sub>índice de desigualdad intermedio</sub> = 0,66; IC95%, 0,50-0,88; HR<sub>alto índice de desigualdad</sub> = 0,87; IC95%, 0,74-1,03;  $p$  para test de tendencia = 0,031).

**Conclusiones:** Las mujeres con SCA que viven en países con altos estándares socioeconómicos tienen menos riesgo de mortalidad tras el alta en comparación con los varones. Este riesgo se atenúa en países con un contexto socioeconómico más bajo, donde la mortalidad ajustada es similar entre mujeres y varones.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Calle de Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, España. Correo electrónico: [hector.bueno@cnic.es](mailto:hector.bueno@cnic.es) (H. Bueno).

## Sex differences in mortality after an acute coronary syndrome increase with lower country wealth and higher income inequality

### ABSTRACT

#### Keywords:

Acute coronary syndrome  
Wealth  
Income inequality  
Sex differences

**Introduction and objectives:** Although several factors associated with sex differences in the management and outcomes after acute coronary syndrome (ACS) have been reported, little is known about the influence of socioeconomic factors on sex disparities. Our aim was to evaluate the influence of country wealth and income inequality on national sex differences in mortality after ACS.

**Methods:** Sex differences in 2-year postdischarge mortality were evaluated in 23 489 ACS patients from the EPICOR and EPICOR Asia registries. Adjusted Cox regression models by country-based terciles of gross national income per capita and income inequality were used.

**Results:** Women (24.3%) were older than men (65.5 vs 59.4 years,  $P < .001$ ), had more comorbidities, were less often revascularized (63.6% vs 75.6%,  $P < .001$ ) and received fewer guideline recommended therapies at discharge. Compared with men, a higher percentage of women died during follow-up (6.4% vs 4.9%,  $P < .001$ ). The association between sex and mortality changed direction from hazard ratio (HR) 1.32 (95%CI, 1.17-1.49) in the univariate assessment to HR 0.76 (95%CI, 0.67-0.87) after adjustment for confounders. These differences were more evident with increasing country wealth (HR<sub>low-income countries</sub> = 0.85; 95%CI, 0.72-1.00; HR<sub>mid-income countries</sub> = 0.66; 95%CI, 0.50-0.87; HR<sub>high-income countries</sub> = 0.60; 95%CI, 0.40-0.90; trend test  $P = .115$ ) and with decreasing income inequality (HR<sub>low-inequality index</sub> = 0.54; 95%CI, 0.36-0.81; HR<sub>intermediate-inequality index</sub> = 0.66; 95%CI, 0.50-0.88; HR<sub>high-inequality index</sub> = 0.87; 95%CI, 0.74-1.03; trend test  $P = .031$ ).

**Conclusions:** Women with ACS living in high socioeconomic countries showed a lower postdischarge mortality risk compared with men. This risk was attenuated in countries with poorer socioeconomic background, where adjusted mortality rates were similar between women and men.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

RNB: renta nacional bruta per cápita

SCA: síndrome coronario agudo

### INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas se han descrito varias diferencias por sexo con respecto al acceso a la asistencia, el tratamiento y los resultados clínicos en el síndrome coronario agudo (SCA)<sup>1–11</sup>, entre ellas una mayor demora hasta que se solicita y se recibe la asistencia sanitaria. En comparación con los varones, las mujeres tienen una menor probabilidad de recibir tratamiento según lo establecido en las guías y tasas de mortalidad más altas<sup>1–11</sup>, y ello a pesar de los esfuerzos realizados para aumentar la concienciación respecto al problema y las estrategias aplicadas para mejorar la salud cardiovascular de las mujeres y reducir la brecha de género<sup>12–16</sup>. Las causas de estas diferencias son múltiples e incluyen las relacionadas con las características del paciente (como la edad y las comorbilidades), la forma de presentación clínica y el tratamiento (un acceso menor o tardío a los métodos diagnósticos y los tratamientos recomendados por las guías). Aunque se han identificado algunos factores socioeconómicos, relacionados principalmente con el nivel de ingresos, como factores de riesgo de un peor pronóstico de los pacientes con SCA<sup>17,18</sup>, no se sabe si esos factores pueden influir en las diferencias observadas entre los sexos en cuanto a los resultados clínicos. Además, los estudios sobre las diferencias entre sexos en los pacientes con SCA proceden principalmente de Norteamérica y Europa occidental (en gran parte países de ingresos altos) y hay pocos datos de otras regiones con unas características sociodemográficas diferentes<sup>19,20</sup>. Dado que no se conoce la influencia que tienen las disparidades socioeconómicas entre distintos países en las diferencias

existentes entre los sexos en cuanto al tratamiento clínico y la mortalidad de los pacientes con SCA, y puesto que la mayor parte de las muertes de causa cardiovascular se producen fuera de los países occidentales<sup>21</sup>, es importante tener en cuenta la posible influencia de las características socioeconómicas, además de la evaluación clínica tradicional, para explicar las diferencias de mortalidad entre los sexos en todo el mundo.

Los objetivos de nuestro estudio son: a) describir las diferencias de mortalidad entre las mujeres y los varones a los 2 años del alta, según el país, y b) evaluar el impacto de la riqueza nacional y de la desigualdad de ingresos entre países en las diferencias por sexo en la mortalidad tras un SCA.

### MÉTODOS

#### Diseño y población del estudio

El EPICOR (*Long-term Follow-up of Antithrombotic Management Patterns in Acute Coronary Syndrome Patients*, NCT01171404) y el EPICOR Asia (NCT01361386) son 2 estudios de cohorte gemelos, internacionales, observacionales, prospectivos de la práctica clínica real, en los que se ha comparado a pacientes consecutivos de edad  $\geq 18$  años hospitalizados por un SCA en las 24–48 h siguientes al inicio de los síntomas, que sobrevivieron al episodio índice y fueron dados de alta del hospital<sup>22,23</sup>. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: SCA secundario (desencadenado por una complicación de una intervención quirúrgica, traumatismo, hemorragia gastrointestinal o intervención coronaria percutánea, o aparecido durante una hospitalización por otras causas), imposibilidad para completar el seguimiento, esperanza de vida  $< 6$  meses a causa de comorbilidades graves o inclusión previa en los estudios EPICOR o EPICOR Asia o en cualquier ensayo clínico aleatorizado. La inclusión de los pacientes tuvo lugar entre septiembre de 2010 y marzo de 2011 en el estudio EPICOR y entre junio de 2011 y mayo de 2012 en el estudio EPICOR Asia. Se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de los pacientes y el protocolo del estudio se atuvo a lo establecido en las directrices éticas de la Declaración de Helsinki de 1975.

## Obtención de los datos individuales y seguimiento

Los datos relativos a las características basales de los pacientes, la forma de presentación clínica del episodio índice, las complicaciones hospitalarias y el tratamiento y la medicación al alta se obtuvieron de manera homogénea en los 28 países participantes. Se realizó un seguimiento de los pacientes mediante entrevistas telefónicas centralizadas llevadas a cabo por hablantes nativos de la lengua de cada paciente, que recibieron una capacitación para ello y fueron supervisados por el Director de Contacto Directo con los Pacientes, hasta la muerte o hasta 24 meses después del alta. El objetivo principal fue la mortalidad por cualquier causa en los 2 años siguientes al alta. Dado que todos los participantes sobrevivieron al episodio índice y fueron dados de alta, no se dispuso de datos de mortalidad hospitalaria debido al diseño de estudio.

## Análisis socioeconómico por países

La situación económica nacional de cada país se evaluó mediante la renta nacional bruta (RNB) per cápita, según los datos de acceso libre proporcionados por el Banco Mundial mediante el Atlas contemporáneo (2011-2012)<sup>24</sup>. Se clasificó a los países en terciles según su RNB. Se realizó un análisis de sensibilidad agrupando a los países en ingresos altos e ingresos intermedios<sup>25</sup> según la clasificación empleada por el Banco Mundial<sup>26</sup>.

Las desigualdades de riqueza de los distintos países se evaluaron mediante el índice de Gini proporcionado por el Banco Mundial (datos correspondientes a los años 2011-2012)<sup>27</sup>. El índice de Gini mide el grado en que la distribución de los ingresos entre los individuos o los hogares de una economía se desvía de una distribución perfectamente igualitaria (un índice de Gini del 0% corresponde a la igualdad perfecta, mientras que un índice del 100% implica una desigualdad perfecta). Es de destacar que se excluyeron del análisis a los países sin índice de Gini disponible (Hong Kong, Singapur y Venezuela). Los países se clasificaron en terciles según su desigualdad de ingresos.

Tras aplicar estas clasificaciones de los países basadas en terciles de igual tamaño, los pacientes no tenían una distribución uniforme en esas categorías socioeconómicas. Por lo que respecta a la RNB, las categorías fueron las siguientes: países de ingresos bajos (tercil 1: 10 países, 15.133 pacientes), ingresos intermedios (tercil 2: 8 países, 4.941 participantes) e ingresos altos (tercil 3: 8 países, 3.415 pacientes). Por lo que respecta al índice de Gini, las categorías de países fueron: índice de desigualdad bajo (tercil 1: 9 países, 3.813 participantes), intermedio (tercil 2: 8 países, 4.564 pacientes) y alto (tercil 3: 8 países, 14.327 participantes).

## Análisis estadístico

Los datos de categorías se presentan en forma de frecuencia (%), mientras que los de variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Las comparaciones de las características iniciales según el sexo se realizaron con la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba de la *t* de Student, según procediera. Se obtuvieron las curvas de supervivencia de la mortalidad a 2 años por sexo para cada uno de los niveles socioeconómicos considerados, utilizando el método de Kaplan-Meier. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox univariantes para evaluar la asociación entre el sexo y la mortalidad a 2 años mediante la estimación de las *hazard ratio* (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) en cada nivel socioeconómico.

Se elaboraron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariantes incluyendo las covariables de la puntuación

de riesgo de mortalidad a 2 años creada anteriormente a partir de esta cohorte<sup>28</sup>, para evaluar la asociación entre el sexo y la mortalidad a 2 años. Este modelo de riesgo contiene 18 factores predictores de la mortalidad a 2 años, ordenados según su potencia predictiva<sup>29</sup>: edad, valor bajo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) al alta, ausencia de revascularización coronaria o trombolisis, elevación de la creatinina sérica al ingreso, mala calidad de vida (puntuación EuroQol de 5 dimensiones), hemoglobina baja, cardiopatía previa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica previa, elevación de la glucemia al ingreso, tratamiento con diuréticos al alta, sexo masculino, nivel de estudios inferior, tratamiento con un inhibidor de la aldosterona al alta, índice de masa corporal bajo, complicaciones cardíacas hospitalarias, diagnóstico de IAMCEST, clase de Killip y región. Los factores predictivos de esta puntuación de riesgo se han usado para el ajuste en estudios anteriores<sup>19,20,30</sup>. Con objeto de evitar un sobreajuste, se excluyó la covariable región cuando se aplicaron otros parámetros de clasificación basados en el país. Para abordar la falta de datos de las covariables, se aplicó una técnica de imputación múltiple mediante ecuaciones encadenadas. Inicialmente se produjeron 50 series de datos con imputación en la obtención de la puntuación de riesgo, con objeto de abordar la falta de datos en los 17 factores predictores del riesgo incluidos en el modelo ajustado<sup>28</sup>. Se presentan los porcentajes de valores no disponibles para cada uno de los factores imputados en la [tabla 1 del material adicional](#). Estas series de datos con imputación se han usado ya en estudios anteriores<sup>19,20,30</sup>.

Se utilizó el modelo de regresión de Cox multivariable plenamente ajustado para evaluar si la asociación entre sexo y riesgo de mortalidad era uniforme en las diversas categorías de países (añadiendo la interacción sexo  $\times$  ingresos o sexo  $\times$  desigualdad respectivamente) en el modelo y presentando el valor de *p* de tendencia para la interacción<sup>31</sup>. Se utilizaron otros ajustes del modelo eliminando del modelo con ajuste pleno algunos factores clínicos pertinentes asociados con mala supervivencia a largo plazo en pacientes que han sufrido un SCA (FEVI baja, clase de Killip, complicaciones cardíacas hospitalarias, tratamiento con diuréticos al alta y tratamiento con un inhibidor de la aldosterona al alta). Se obtuvieron los valores de HR ajustada para la mortalidad a 2 años en cada país. Para evitar estimaciones poco fiables, se excluyeron los países con menos de 200 participantes reclutados o con menos de 3 muertes en 1 de las categorías de sexo (Grecia, Bélgica, Dinamarca, Hong Kong, Luxemburgo, Eslovenia, Malasia, Singapur y Vietnam). A continuación se representó gráficamente cada estimación puntual (HR) en relación con sus correspondientes RNB e índice de Gini, y se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para cada comparación, con una ponderación según el tamaño del grupo, con objeto de determinar la fuerza de la asociación entre la mortalidad a 2 años y cada característica evaluada del país<sup>28</sup>.

La significación estadística bilateral se fijó en un valor de  $p < 0,05$ . Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático STATA versión 15.1 (Stata Corp., Estados Unidos). Los resultados se presentan según lo indicado en las guías para la presentación de estudios observacionales (STROBE).

## RESULTADOS

### Diferencias de las características de los pacientes y de la mortalidad según el sexo

En total, se reclutó a 23.489 pacientes con SCA de 774 hospitales de 28 países de Europa y Latinoamérica (EPICOR: 555 hospitales, 20 países,  $n = 10.567$ ) y Asia (EPICOR Asia: 219 hospitales, 8 países,

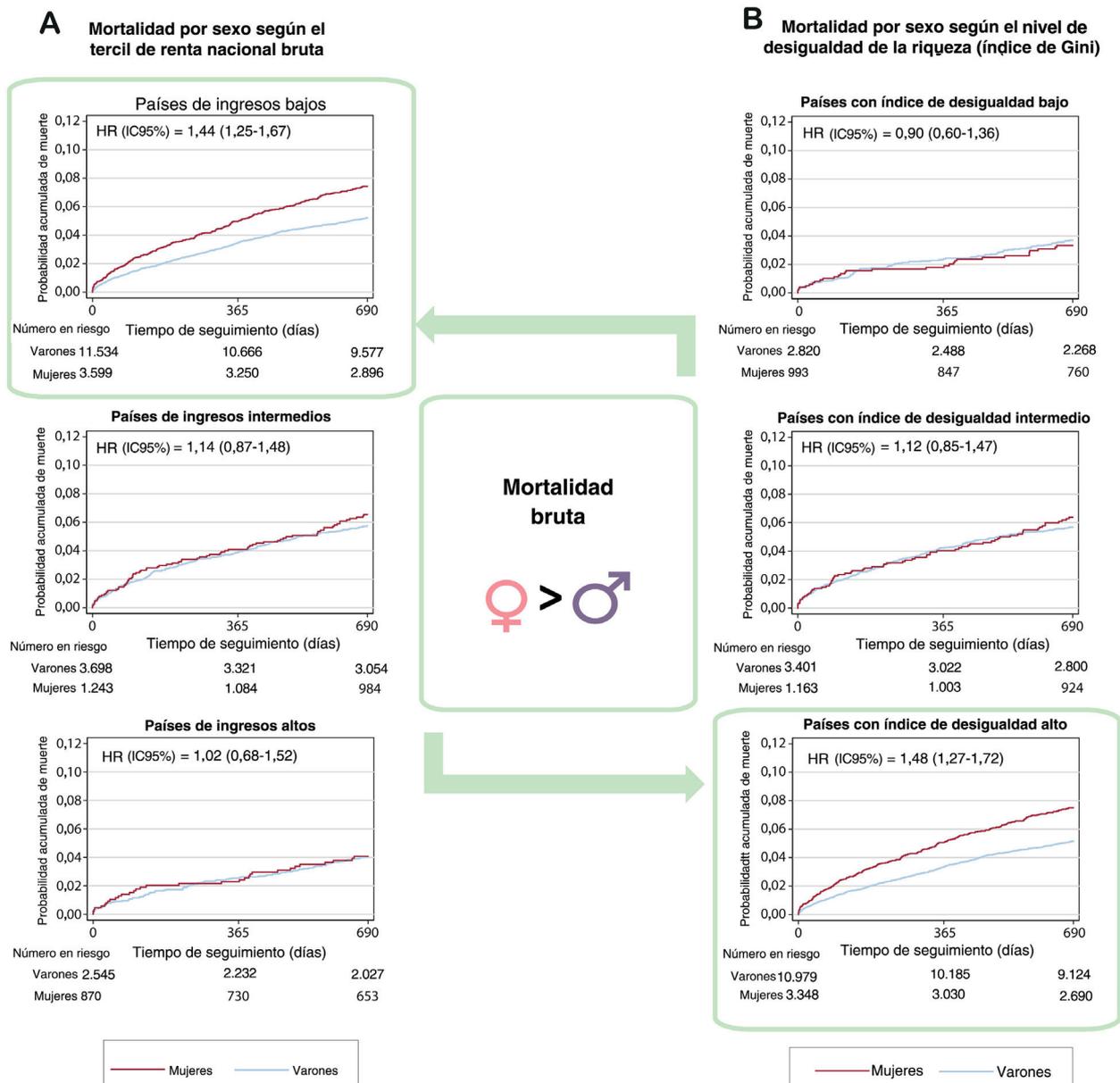
**Tabla 1**

Características basales de los pacientes y tratamiento inicial del síndrome coronario agudo según el sexo en los registros EPICOR (n=23.489)

	Mujeres	Varones	p
<b>Pacientes, n</b>	5.712 (24,3)	17.777 (75,7)	
<b>Características basales</b>			
Edad (años)	65,5 ± 11,5	59,4 ± 11,7	< 0,001
IMC < 20	365 (7,2)	597 (3,8)	< 0,001
Hipertensión	3849 (67,9)	9112 (51,8)	< 0,001
Hipercolesterolemia	1935 (35,5)	5156 (30,2)	< 0,001
Diabetes mellitus	1699 (30,2)	3867 (22,0)	< 0,001
Antecedentes familiares de EC	1065 (20,9)	3202 (19,8)	0,083
Cardiopatía previa	1636 (29,2)	4158 (23,9)	< 0,001
Enfermedad vascular periférica	166 (3,0)	465 (2,7)	0,22
Enfermedad renal crónica	160 (2,9)	467 (2,7)	0,45
EPOC/EPC	276 (4,9)	759 (4,4)	0,064
Nivel de estudios			< 0,001
Sin estudios formales	749 (17,1)	776 (5,6)	
Enseñanza primaria	1649 (37,7)	3884 (27,9)	
Enseñanza secundaria	1601 (36,6)	6413 (46,1)	
Enseñanza terciaria	373 (8,5)	2836 (20,4)	
<b>Forma de presentación clínica</b>			
Diagnóstico final del ingreso			< 0,001
IAMSEST	1758 (30,8)	4800 (27,0)	
IAMCEST	2189 (38,3)	9370 (52,7)	
Angina inestable	1765 (30,9)	3607 (20,3)	
Clase de Killip			< 0,001
I	3229 (78,9)	11.658 (82,2)	
II	563 (13,8)	1664 (11,7)	
III	199 (4,9)	516 (3,6)	
IV	102 (2,5)	352 (2,5)	
Hemoglobina < 13 g/dl	2910 (53,8)	3488 (20,7)	< 0,001
Creatinina ≥ 1,2 mg/dl	792 (14,6)	4492 (26,5)	< 0,001
Glucemia > 160 mg/dl	1316 (26,2)	3549 (22,7)	< 0,001
FEVI < 40%	426 (8,1)	1564 (9,5)	0,003
Puntuación del EQ-5D al alta			< 0,001
0	2568 (45,9)	10.362 (59,4)	
1	952 (17,0)	2787 (16,0)	
≥ 2	2074 (37,1)	4287 (24,6)	
<b>Complicaciones hospitalarias</b>			
Cualquier complicación cardíaca durante la hospitalización	969 (17,0)	2837 (16,0)	0,069
Infarto de miocardio recurrente	154 (2,7)	468 (2,7)	0,79
Isquemia recurrente	167 (3,0)	447 (2,5)	0,092
Insuficiencia cardíaca	369 (6,5)	910 (5,1)	< 0,001
Fibrilación/aleteo auricular	232 (4,1)	548 (3,1)	< 0,001
<b>Tratamiento</b>			
Revascularización coronaria o trombolisis	3608 (63,6)	13.378 (75,6)	< 0,001
Ácido acetilsalicílico al alta	5374 (94,2)	17.067 (96,2)	< 0,001
Cualquier inhibidor del P2Y <sub>12</sub> al alta	5043 (88,5)	16.570 (93,4)	< 0,001
BB al alta	4335 (76,2)	13.704 (77,3)	0,079
IECA/ARA-II al alta	3844 (67,6)	12.349 (69,7)	0,003
Fármacos hipolipemiantes al alta	5187 (90,8)	16.379 (92,1)	0,001
ARM al alta	499 (8,8)	1418 (8,0)	0,061
Diuréticos al alta	1125 (19,8)	2535 (14,3)	< 0,001

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BB: bloqueador beta; EC: enfermedad coronaria; EPOC/EPC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica/enfermedad pulmonar crónica; EQ-5D: EuroQol; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

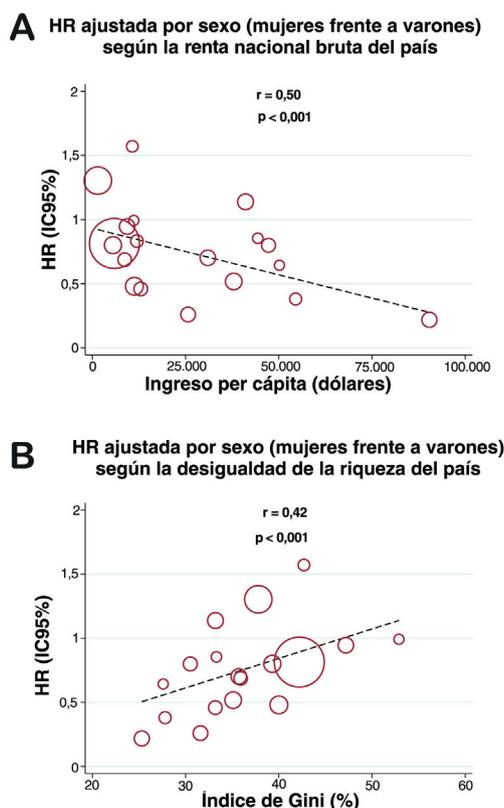


**Figura 1.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la mortalidad a 2 años según el sexo y el nivel socioeconómico del país. Riesgo bruto de mortalidad a 2 años, expresado mediante la *hazard ratio* (HR) univariante con su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

n = 12.922). En comparación con los varones, las mujeres (n = 5.712, 24,3%) eran de más edad, con más comorbilidades como hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y cardiopatía previa, y presentaron con más frecuencia un SCA sin elevación del segmento ST. En las mujeres fue menos frecuente el empleo de tratamientos de reperfusión miocárdica o de revascularización coronaria, así como un tratamiento al alta basado en las guías (como ácido acetilsalicílico, algún inhibidor del P2Y<sub>12</sub>, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II) y medicación hipolipemiente. Al alta, hubo menos mujeres que presentaran una reducción de la FEVI. Puede consultarse una información más detallada sobre las características de los pacientes según el sexo en la [tabla 1](#). En los 2 años siguientes al alta, habían fallecido 366 mujeres (6,4%) y 879 varones (4,9%) (HR = 1,32; IC95%, 1,17-1,49; p < 0,001). Sin embargo, tras aplicar un ajuste por las demás variables basales, las mujeres presentaron un riesgo de mortalidad más favorable (HR ajustada = 0,76; IC95%, 0,67-0,87; p < 0,001).

### Análisis por país: mortalidad a 2 años y nivel socioeconómico

Los valores de la RNB y el índice de Gini para cada país se presentan en la [tabla 2 del material adicional](#). En la [tabla 3 del material adicional](#) se muestra la clasificación de los países en terciles según la RNB y el índice de Gini. En la [figura 1](#) se presentan las curvas de supervivencia y los valores de HR bruta (IC95%) según el sexo para cada nivel de análisis (RNB e índice de Gini). De manera resumida, las tasas de mortalidad fueron más altas en las mujeres que entre los varones de los países con menor riqueza (HR<sub>países con bajo nivel de riqueza</sub> = 1,44; IC95%, 1,25-1,67; p < 0,001) o con mayor índice de desigualdad de ingresos (HR<sub>alto índice de desigualdad</sub> = 1,48; IC95%, 1,27-1,72; p < 0,001). La asociación entre sexo y riesgo de mortalidad cambia de sentido al pasar de la HR bruta = 1,32 (IC95%, 1,17-1,49) a una HR ajustada = 0,76 (IC95%, 0,67-0,87) después de tener en cuenta los posibles factores de confusión, incluida la edad y las comorbilidades, pero también los tratamientos hospitalarios y al alta y las complicaciones agudas.



**Figura 2.** Correlación del aumento del riesgo bruto de mortalidad a 2 años (*hazard ratio* [HR]) relacionado con el sexo con la renta nacional bruta per cápita del país (A) y el nivel de desigualdad de la riqueza del país medido por el índice de Gini (B). Correlación entre las HR (mujeres frente a varones) con ajuste completo para la mortalidad por cualquier causa a 2 años según la renta nacional bruta per cápita y la desigualdad de la riqueza del país (índice de Gini). Cada círculo corresponde a un país y su tamaño es proporcional al tamaño muestral (número de participantes incluidos en este registro en cada país). IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Para evaluar la asociación de las diferencias entre sexos con la mortalidad a 2 años y cada uno de los niveles de clasificación de los países, se presentan gráficamente los valores de HR (mujeres frente a varones) para cada país respecto a sus correspondientes niveles de RNB e índice de Gini (figura 2). Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, y se obtuvo una correlación negativa entre el aumento del riesgo de mortalidad ajustado por países asociado con el sexo y la RNB ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,001$ ) y una correlación positiva con el índice de desigualdad de ingresos ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ) (figura 2).

Los análisis multivariantes según la RNB mostraron que las mujeres que vivían en los países con mayor riqueza tenían menos riesgo de mortalidad que los varones ( $HR_{\text{países con elevado nivel de riqueza}} = 0,60$ ; IC95%, 0,40-0,90;  $p = 0,014$ ), mientras que esta ventaja era inferior en los países con un nivel de riqueza intermedio ( $HR_{\text{países con nivel de riqueza intermedio}} = 0,66$ ; IC95%, 0,50-0,87;  $p = 0,003$ ) y aún menor en los países con el menor nivel de riqueza ( $HR_{\text{países con bajo nivel de riqueza}} = 0,85$ ; IC95%, 0,72-1,00;  $p = 0,049$ ); la prueba de tendencia de las HR,  $p = 0,115$  (figura 3). Al clasificar a los países como de RNB intermedia o alta según los datos del Banco Mundial, se observó una gran diferencia del riesgo de mortalidad entre las mujeres y los varones en los países con elevado nivel de riqueza ( $HR_{\text{países con elevado nivel de riqueza}} = 0,61$ ; IC95%, 0,48-0,78;  $p < 0,001$ ), mientras que la diferencia fue inferior en los países de nivel de riqueza intermedio ( $HR_{\text{países con nivel de riqueza intermedio}} = 0,85$ ; IC95%, 0,72-0,99;  $p = 0,036$ ;  $p_{\text{interacción global}} = 0,024$ ). Las

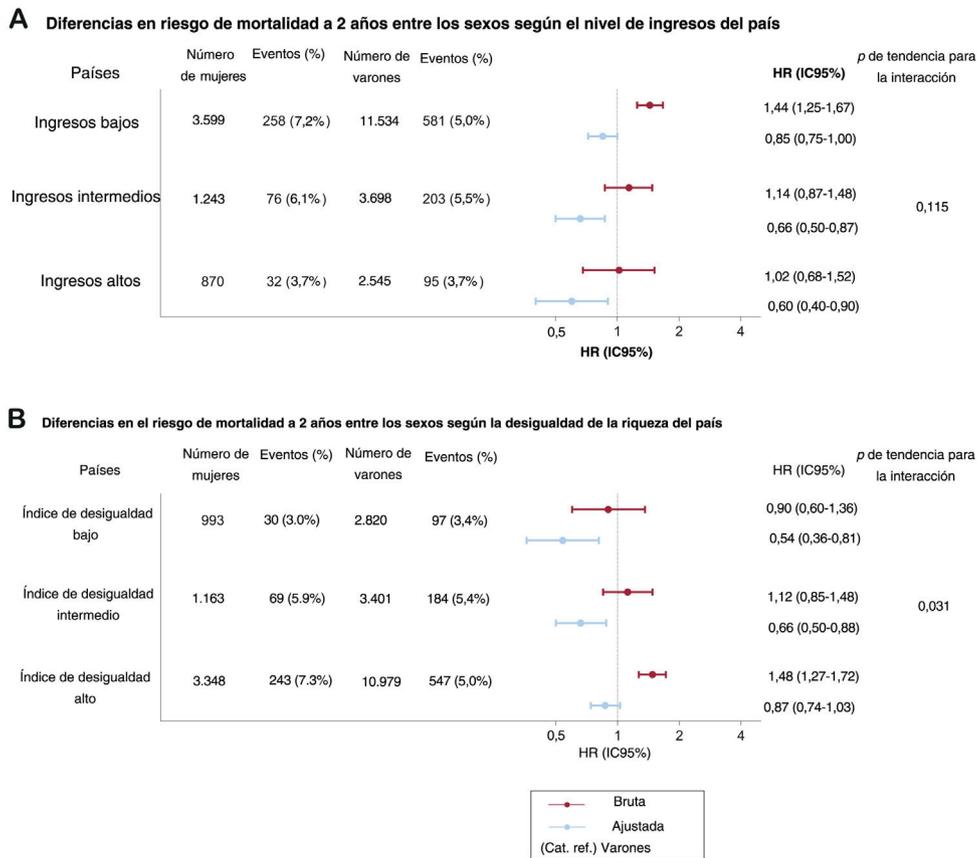
mujeres que vivían en los países con mayor índice de desigualdad mostraron una mortalidad ajustada similar a la de los varones ( $HR_{\text{países con alto índice de desigualdad}} = 0,87$ ; IC95%, 0,74-1,03;  $p = 0,106$ ), mientras que las que vivían en países con una menor desigualdad de riqueza presentaron un riesgo ajustado de mortalidad a 2 años significativamente inferior ( $HR_{\text{países con índice de desigualdad intermedio}} = 0,66$ ; IC95%, 0,50-0,88;  $p = 0,004$ ;  $HR_{\text{países con bajo índice de desigualdad}} = 0,53$ ; IC95%, 0,36-0,81;  $p = 0,003$ ; prueba de tendencia de las HR,  $p = 0,031$ ) (figura 3). Se obtuvieron resultados coherentes tras eliminar del conjunto los factores de confusión de algunos factores clínicos pertinentes asociados con mala supervivencia a largo plazo después de un SCA (tablas 4-7 del material adicional). Los demás análisis de sensibilidad pusieron de manifiesto que las diferencias entre mujeres y varones en algunos tratamientos de interés (p. ej., la revascularización) fueron uniformes en las diversas categorías socioeconómicas (se trató a las mujeres con revascularización con menos frecuencia que a los varones en cada uno de los estratos) (figura 1 del material adicional). Además, se calcularon las diferencias en las tasas de incidencia de las mujeres y los varones mediante modelos de Poisson multivariantes con un ajuste por los 17 posibles factores de confusión. Este análisis detallado mostró que, aunque las tasas de incidencia diferían tanto en las mujeres como en los varones entre las diferentes categorías socioeconómicas, estas diferencias eran de magnitud distinta según el sexo.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra por primera vez que las características socioeconómicas nacionales influyen en las diferencias por sexo existentes en el riesgo de mortalidad tras un SCA, en especial por lo que respecta al índice de Gini, es decir, el nivel de desigualdad de riqueza nacional. Esto tiene importancia porque la mayor parte de los esfuerzos destinados a reducir las diferencias por sexo en el tratamiento y los resultados clínicos del SCA se han centrado, lógicamente, en el sistema de asistencia sanitaria y los profesionales sanitarios. Nuestros resultados indican que hay un componente social sistemático que contribuye a producir estas diferencias y debe considerarse un objetivo para la actuación.

Después de un SCA, las mujeres presentaron más mortalidad bruta que los varones pero, en concordancia con lo indicado por estudios previos<sup>4,5,10</sup>, mostraron diferencias sustanciales respecto a los varones en: a) las características basales (más edad y más comorbilidades), y b) los tratamientos aplicados durante la hospitalización índice, con menor frecuencia de revascularización coronaria y menor prescripción de los tratamientos recomendados en las guías al alta. Así pues, tras un ajuste por estos factores de confusión, el riesgo de mortalidad por cualquier causa a los 2 años del alta fue inferior en las mujeres. Para interpretar correctamente el menor riesgo de las mujeres después del alta, es importante comprender que nuestro modelo completo de ajuste incluye no solo las diferencias en las características de los pacientes, sino también su tratamiento inicial y sus complicaciones hospitalarias tempranas, por lo que introduce un control por las posibles diferencias por sexo basales en cuanto al tratamiento de los pacientes y sus consecuencias. La diferencia entre el riesgo bruto y el ajustado implica que, si se redujeran algunas de las diferencias en el tratamiento, las diferencias de mortalidad entre varones y mujeres podrían aumentar aún más (es decir, si aumentara el porcentaje de revascularización de las mujeres, su pronóstico podría ser aún mejor).

Las mujeres que viven en países más ricos o con menos desigualdad de riqueza fueron las que mostraron un menor riesgo de mortalidad a 2 años en comparación con los varones, mientras que esa ventaja se atenuó en los países más pobres o con mayor desigualdad de la riqueza, donde no hubo una diferencia



**Figura 3.** Gráfico de bosque con los valores de *hazard ratio* (HR) ajustada para el riesgo de mortalidad a 2 años, con evaluación de la interacción entre el sexo y el nivel socioeconómico del país. Evaluación de la interacción entre sexo y nivel socioeconómico por lo que respecta a: A: la riqueza nacional (se clasificó a los países en terciles de su renta nacional bruta per cápita), y B: la desigualdad en la riqueza (se clasificó a los países en terciles de su índice de Gini, una medida de la desigualdad de la riqueza). Riesgo de mortalidad a 2 años expresado mediante HR con su intervalo de confianza del 95% (IC95%) tras un ajuste por 17 factores predictores del riesgo incluidos en el modelo de riesgo de EPICOR (edad, fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja, ausencia de revascularización coronaria/trombolisis, elevación de la creatinina sérica al ingreso, puntuación baja de la EuroQol de 5 dimensiones, hemoglobina al ingreso baja, cardiopatía previa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica previa, elevación de la glucemia al ingreso, prescripción de fármacos diuréticos al alta, menor nivel de estudios, prescripción de un antagonista de la aldosterona al alta, índice de masa corporal bajo, complicaciones cardíacas hospitalarias, tipo de síndrome coronario agudo y clase de Killip). Además de estas covariables, se introdujeron en cada modelo de regresión, respectivamente, los términos de interacción «ingresos  $\times$  sexo» y «desigualdad  $\times$  sexo».

significativa del riesgo ajustado de mortalidad a 2 años entre mujeres y varones. Nuestra hipótesis es que las disparidades sociales pueden tener su origen, en parte, en los niveles de riqueza nacionales y, aún en mayor medida, en el nivel de desigualdad de la riqueza, que puede ser un indicador indirecto de la desigualdad social entre los sexos, en general y para la prestación de asistencia sanitaria en particular, incluida la atención al SCA, lo cual puede tener repercusiones en las diferencias de mortalidad entre los sexos. El menor riesgo de mortalidad a 2 años, poco uniforme en las mujeres en comparación con los varones en las diversas categorías de riqueza y de desigualdad de riqueza de los países, indica que las mujeres podrían tener un menor riesgo de muerte que los varones tras un SCA una vez introducido un control por las diferencias existentes en la asistencia inicial y en los resultados. No obstante, las características socioeconómicas de sus países podrían atenuar esta relación. Hubo un gradiente pronunciado en las diferencias por sexo en cuanto a la mortalidad a 2 años en los diversos países en función de su distribución desigual de ingresos: las mujeres tenían menos riesgo que los varones si vivían en países con menor desigualdad, mientras que no había diferencia de mortalidad entre mujeres y varones si vivían en países con gran desigualdad de la riqueza. Se observó lo contrario por lo que

respecta a la RNB: a mayor ingreso per cápita, menor riesgo de muerte de las mujeres en comparación con los varones. Aunque ya se había descrito que los pacientes de países de ingresos bajos con una mayor desigualdad muestran tasas de mortalidad más altas<sup>25</sup>, este es el primer registro internacional amplio que describe la repercusión de los factores socioeconómicos en las diferencias por sexo en la mortalidad de los pacientes con un SCA.

Los ingresos y la distribución de la riqueza de un país pueden tener una repercusión importante en la disponibilidad, el acceso, la prestación y la asequibilidad de las intervenciones médicas de interés, como los tratamientos basados en las guías, pero también en otros factores de interés, como la nutrición, el nivel de estudios, el empleo y la asistencia social, todo lo cual tiene una repercusión conocida en el bienestar general y psicológico, la calidad del autocuidado y los resultados de la enfermedad cardiovascular<sup>32-35</sup>. Por ejemplo, la desigualdad en los ingresos, evaluada con el coeficiente de Gini, se ha asociado ya con un peor resultado en los pacientes con insuficiencia cardíaca, con una repercusión similar a la que tienen las comorbilidades importantes<sup>36</sup>. Nuestros resultados confirman la necesidad de mejorar la asistencia sanitaria y social en los países de ingresos bajos, así como en los países en los que hay disparidades importantes en el nivel de riqueza, donde a

las mujeres podría resultarles más difícil acceder a servicios de atención sanitaria de calidad y la prescripción de medicamentos para prevención secundaria puede ser deficiente. Estas intervenciones podrían tener repercusión en la salud de las mujeres al reducir su riesgo de muerte a un nivel similar al observado en los pacientes con un nivel socioeconómico superior. Es importante señalar que aproximadamente el 80% de las muertes de causa cardiovascular en el mundo se producen en los países de ingresos bajos o intermedios<sup>25</sup> y que las políticas destinadas a mejorar la asistencia sanitaria y la prestación de servicios sociales, que tienen como indicadores indirectos los ingresos (per cápita) del país y la distribución de la riqueza, podrían tener una repercusión abrumadora en la mejora de la salud de las mujeres y la reducción de las diferencias por sexo en la asistencia sanitaria existentes en el mundo.

### Limitaciones del estudio

Este estudio tiene varias limitaciones. Dado el carácter observacional de los datos analizados, el diseño del estudio no permite mostrar una relación causal, sino solo una asociación entre las características sociodemográficas del país y las diferencias entre los sexos en la mortalidad a 2 años. No obstante, estos factores de exposición (niveles de riqueza y desigualdad en los ingresos) no pueden ser objeto de aleatorización y solo pueden evaluarse mediante este tipo de estudios epidemiológicos. Se habrían obtenido unas conclusiones más sólidas con registros diseñados específicamente para evaluar la asociación entre el nivel socioeconómico y las disparidades entre los sexos en los resultados individuales. En segundo lugar, aunque ambos registros se diseñaron para reclutar a pacientes representativos de centros representativos de cada país, no se puede descartar un sesgo respecto al tipo de hospitales en los que se reclutó a los pacientes<sup>19,20</sup>. Es probable que los pacientes de países con menor nivel de ingresos y mayor índice de desigualdad reclutaran a los pacientes más ricos, con lo que la interacción entre sexo y mortalidad podría haber sido aún mayor. Es necesaria cierta precaución para extrapolar nuestros resultados a otros países con características socioeconómicas similares. Por ejemplo, el índice Gini tiene ciertas limitaciones: *a*) el tamaño del país puede influir en el índice (los países más pequeños tienden a mostrar coeficientes más bajos debido a su menor diversidad, mientras que los países más grandes, más diversos, tienden a tener coeficientes más altos), y *b*) la composición de la población puede tener también alguna repercusión en el índice (las poblaciones de menos edad tienden a asociarse con una mayor desigualdad debido a sus menores ingresos, mientras que ocurre lo contrario en las poblaciones de más edad). Podría haber cierto grado de correlación entre los ingresos y la desigualdad de riqueza entre países. Por último, a pesar de la amplia representación geográfica, no se incluyeron en el estudio algunas regiones geográficas importantes.

### CONCLUSIONES

En la población mundial de pacientes con SCA, las mujeres que viven en países con un nivel socioeconómico alto pueden tener un riesgo de mortalidad tras el alta menor que los varones, y ello desaparece en los países con características socioeconómicas más pobres (países con menor riqueza o con mayor desigualdad en la riqueza). Nuestros resultados resaltan la necesidad de centrarse con renovado interés en alcanzar una mejor asistencia sanitaria para las mujeres en contextos en los que hay pobreza o una distribución desigual de la riqueza.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Durante las últimas décadas se han descrito varias diferencias entre los sexos en el acceso a la asistencia, el tratamiento y los resultados clínicos obtenidos en el síndrome coronario agudo (SCA). Aunque se han identificado algunos factores socioeconómicos, relacionados principalmente con el nivel de ingresos, como factores de riesgo de peor pronóstico para los pacientes con SCA, no se sabe si puede haber un componente socioeconómico que influya en las diferencias por sexo observadas en los resultados clínicos.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Las mujeres que viven en países ricos o con bajo nivel de desigualdad en la riqueza tienen un riesgo de muerte a 2 años inferior que los varones, mientras que los riesgos de mortalidad son similares para varones y mujeres que viven en países con un nivel socioeconómico inferior. Nuestros resultados indican que hay un componente social sistemático que contribuye a producir estas diferencias asociadas con el sexo y debe considerarse un objetivo para la actuación. Esto constituye un cambio del paradigma actual, que centra la mayor parte de los esfuerzos del sistema de asistencia sanitaria y los profesionales de la salud en reducir las diferencias por sexo en el tratamiento y los resultados del SCA.

### AGRADECIMIENTOS

El CNIC cuenta en parte con el apoyo de una subvención competitiva del Instituto de Salud Carlos III - Fondo de Investigación Sanitaria y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (ERDF/FEDER) (PI13/01979), el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICINN) de España y la Función Pro-CNIC y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (designación de MINECO SEV-2015-0505).

### FINANCIACIÓN

Los estudios EPICOR y EPICOR Asia fueron financiados por AstraZeneca.

### CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

X. Rossello, C. Mas-Lladó, L. Vicent, J. Medina y H. Bueno concibieron el estudio y X. Rossello realizó el análisis. S. Pocock proporcionó asesoramiento estadístico sobre el diseño del estudio y analizó los datos. J. Medina, H. Bueno y Y. Huo obtuvieron financiación de investigación y supervisaron los resultados del registro y la obtención de datos. F. Van de Werf, C. Tang Chin, N. Danchin, S.W.L. Lee, Y. Huo y H. Bueno se encargaron del reclutamiento de los centros y pacientes participantes. X. Rossello redactó la versión inicial del artículo y todos los autores contribuyeron de forma sustancial en su revisión.

## CONFLICTO DE INTERESES

X. Rossello no tiene nada que declarar. C. Mas-Lladó no tiene nada que declarar. S. Pocock ha recibido financiación para investigación de AstraZeneca. F. Van de Werf ha recibido pagos por consultoría y subvenciones de investigación de Boehringer Ingelheim, Merck y Sanofi, y pagos por consultoría y por conferencias de Boehringer Ingelheim, Roche, Sanofi, AstraZeneca y The Medicines Company. C. Tang Chin ha recibido pagos por consultoría o por conferencias de AstraZeneca, Merck, Servier y Medtronic. N. Danchin ha recibido pagos por consultoría o por conferencias de Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Intercept, MSD, NovoNordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier y UCB pharmaceuticals. S.W.L. Lee no tiene nada que declarar. J. Medina es empleado de AstraZeneca. Y. Huo no tiene nada que declarar. H. Bueno recibe financiación para investigación del Instituto de Salud Carlos III, España (PIE16/00021 & PI17/01799), Sociedad Española de Cardiología, AstraZeneca, Bayer, BMS y Novartis; ha recibido pagos por consultoría de AstraZeneca, Bayer, BMS-Pfizer, Novartis; y pagos por conferencias o ayudas para asistencia a congresos científicos de Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS-Pfizer, Novartis y MEDSCAPE-the heart.org.

## ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.05.009>

## BIBLIOGRAFÍA

- Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1999;341:226–232.
- Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2001;134:173–181.
- Vaccarino V, Horwitz RI, Meehan TP, Petrillo MK, Radford MJ, Krumholz HM. Sex differences in mortality after myocardial infarction: Evidence for a sex-age interaction. *Arch Intern Med*. 1998;158:2054–2062.
- Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:832–837.
- Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118:2803–2810.
- Zhang ZM, Rautaharju PM, Prineas RJ, et al. Race and sex differences in the incidence and prognostic significance of silent myocardial infarction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2016;133:2141–2148.
- Rodríguez F, Foody JAM, Wang Y, López L. Young hispanic women experience higher in-hospital mortality following an acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2015;9:e002089.
- Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK, et al. Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med*. 2005;353:671–682.
- Correa-de-Araujo R, Stevens B, Moy E, Nilasena D, Chesley F, McDermott K. Gender differences across racial and ethnic groups in the quality of care for acute myocardial infarction and heart failure associated with comorbidities. *Women's Health Issues*. 2006;16:44–55.
- Weitzman S, Cooper L, Chambless L, et al. Gender, racial, and geographic differences in the performance of cardiac diagnostic and therapeutic procedures for hospitalized acute myocardial infarction in four states. *Am J Cardiol*. 1997;79:722–726.
- Edmund Anstey D, Li S, Thomas L, Wang TY, Wiviott SD. Race and Sex Differences in Management and Outcomes of Patients After ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarct: Results From the NCDR. *Clin Cardiol*. 2016;39:585–595.
- About the Women's Heart Alliance - Women's Heart Alliance. Disponible en: <https://www.womensheartalliance.org/about/>. Consultado 12 Ago 2020.
- Go Red for Women-American Heart Association. Disponible en: <https://www.goedforwomen.org/en/about-go-red-for-women>. Consultado 12 Ago 2020.
- Lüscher TF, Miller VM, Bairey Merz CN, Crea F. Diversity is richness: why data reporting according to sex, age, and ethnicity matters. *Eur Heart J*. 2020;41:3117–3121.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: A Guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1243–1262.
- Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2014;45:1545–1588.
- Gerber Y, Goldbourt U, Drory Y. Interaction between income and education in predicting long-term survival after acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2008;15:526–532.
- Spatz ES, Beckman AL, Wang Y, Desai NR, Krumholz HM. Geographic variation in trends and disparities in acute myocardial infarction hospitalization and mortality by income levels, 1999–2013. *JAMA Cardiol*. 2016;1:255–265.
- Rosselló X, Huo Y, Pocock S, et al. Global geographical variations in ST-segment elevation myocardial infarction management and post-discharge mortality. *Int J Cardiol*. 2017;245:27–34.
- Bueno H, Rossello X, Pocock S, et al. Regional variations in hospital management and post-discharge mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2018;107:836–844.
- Walli-Attaei M, Joseph P, Rosengren A, et al. Variations between women and men in risk factors, treatments, cardiovascular disease incidence, and death in 27 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;396:97–109.
- Bueno H, Danchin N, Tafalla M, Bernald C, Annemans L, Van de Werf F. EPICOR (long-term follow-up of antithrombotic management Patterns In acute Coronary syndrome patients) study: rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J*. 2013;165:8–14.
- Huo Y, Lee SW, Sawhney JPS, et al. Rationale, Design, and Baseline Characteristics of the EPICOR Asia Study (Long-term follow-up of antithrombotic management patterns In Acute COronary Syndrome patients in Asia). *Clin Cardiol*. 2015;38:511–519.
- GNI per capita, Atlas method (current US\$) | Data. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.CD?end=2019&start=2019&view=map&year=2012>. Consultado 5 Ago 2020.
- Ferreira JP, Rossignol P, Dewan P, et al. Income level and inequality as complement to geographical differences in cardiovascular trials. *Am Heart J*. 2019;218:66–74.
- World Bank Country and Lending Groups - World Bank Data Help Desk. Disponible en: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519>. Consultado 5 Ago 2020.
- GINI index (World Bank estimate) | Data. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SI.POV.GINI?end=2018&start=2018&view=map&year=2012>. Consultado 5 Ago, 2020.
- Pocock SJ, Huo Y, Van de Werf F, et al. Predicting two-year mortality from discharge after acute coronary syndrome: An internationally-based risk score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019;8:727–737.
- Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, et al. Predictors of all-cause mortality and ischemic events within and beyond 1 year after an acute coronary syndrome: Results from the EPICOR registry. *Clin Cardiol*. 2019;42:111–119.
- Bueno H, Rossello X, Pocock SJ, et al. In-Hospital Coronary Revascularization Rates and Post-Discharge Mortality Risk in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1454–1461.
- Rossello X, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Sex differences in mineralocorticoid receptor antagonist trials: a pooled analysis of three large clinical trials. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:834–844.
- Peters DH, Garg A, Bloom G, Walker DG, Brieger WR, Hafizur Rahman M. Poverty and access to health care in developing countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1136:161–171.
- Wirtz VJ, Kaplan WA, Kwan GF, Laing RO. Access to medications for cardiovascular diseases in low- and middle-income countries. *Circulation*. 2016;133:2076–2085.
- Miller V, Yusuf S, Chow CK, et al. Availability, affordability, and consumption of fruits and vegetables in 18 countries across income levels: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet Glob Health*. 2016;4:e695–e703.
- Khatib R, McKee M, Shannon H, et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: An analysis of the PURE study data. *Lancet*. 2016;387:61–69.
- Dewan P, Rørth R, Jhund PS, et al. Income Inequality and Outcomes in Heart Failure: A Global Between-Country Analysis. *JACC Heart Fail*. 2019;7:336–346.