

Diferencias por sexo en la supervivencia relativa y los factores pronósticos de pacientes con un primer infarto agudo de miocardio en Guipúzcoa

Mónica Machón^{a,b}, Mikel Basterretxea^{a,b}, Pablo Martínez-Cambolor^{a,b,c}, Elena Aldasoro^{a,d}, Jesús María San Vicente^e y Nerea Larrañaga^{a,b}

^aCIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). España.

^bSubdirección de Salud Pública de Guipúzcoa. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. Guipúzcoa. España.

^cCAIBER. Oficina de Investigación Biosanitaria del Principado de Asturias. España.

^dDirección de Planificación y Ordenación Sanitarias. Gobierno Vasco. Vitoria. Álava. España.

^eHospital Donostia. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

Introducción y objetivos. Estimar la supervivencia a los 28 días y a los 5 años y los factores pronósticos asociados en personas que han sufrido un primer infarto agudo de miocardio.

Métodos. Se estudió a 1.677 pacientes con un primer infarto agudo de miocardio que accedieron a un hospital de Guipúzcoa entre 1997 y 2000.

Resultados. Las mujeres eran unos 10 años mayores, presentaron más diabetes mellitus e hipertensión y un cuadro clínico más desfavorable y recibieron menos recursos terapéuticos, aunque eran menos fumadoras que los varones. La supervivencia fue superior entre los varones mayores de 60 años a los 28 días y a los 5 años. En el periodo de 29 días a 5 años, los varones de todos los grupos de edad presentaron una supervivencia relativa más larga. Los factores relacionados con la supervivencia a corto y largo plazo difirieron entre uno y otro sexo. La gravedad de la enfermedad en la fase aguda y la edad en la fase tardía fueron factores relacionados con la supervivencia de varones y mujeres y en el resto de las variables el comportamiento fue distinto entre uno y otro sexo.

Conclusiones. El infarto es una enfermedad con una elevada mortalidad en la fase aguda. Existe una interacción entre el sexo y la edad que afecta a la supervivencia tras un infarto agudo de miocardio. Varios factores se asocian a un peor pronóstico precoz y tardío en ambos sexos.

Palabras clave: *Infarto agudo de miocardio. Supervivencia relativa. Factores pronósticos.*

Sex Differences in Relative Survival and Prognostic Factors in Patients With a First Acute Myocardial Infarction in Guipuzcoa, Spain

Introduction and objectives. To determine 28-day and 5-year survival rates in patients who have experienced a first acute myocardial infarction and to identify prognostic factors for survival.

Methods. This study involved 1,677 patients with a first acute myocardial infarction who were treated at a hospital in Guipuzcoa, Spain between 1997 and 2000.

Results. Women were approximately 10 years older than men, presented more often with diabetes and hypertension, were in a less favorable clinical condition, and consumed fewer medical resources, but were less likely to smoke. Survival rates at 28 days and 5 years were higher in men over 60 years of age. In the period from 29 days to 5 years, the relative survival rate was higher in men from all age groups. Factors associated with short- and long-term survival varied between the sexes. Disease severity in the acute phase and, later on, age were associated with survival in both men and women, whereas the effect of other variables differed between the sexes.

Conclusions. Myocardial infarction is a condition associated with high mortality in the acute phase. There is an interaction between sex and age that affects survival after an acute myocardial infarction. A number of factors are associated with poor short- and long-term prognoses in both sexes.

Key words: *Acute myocardial infarction. Relative survival. Prognostic factors.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. M. Basterretxea.

Avda. de Navarra, 4. 20013 San Sebastián. Guipúzcoa. España.
Correo electrónico: epidem1-san@ej-gv.es

Recibido el 7 de agosto de 2009.

Aceptado para su publicación el 20 de enero de 2010.

ABREVIATURAS

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.
IAM: infarto agudo de miocardio.
IBERICA: Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda.
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.
SO: supervivencia observada.
SR: supervivencia relativa.
UCI: unidad de cuidados intensivos.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria es una de las principales causas de muerte en varones y mujeres en los países industrializados¹. Sin embargo, en los últimos años se ha observado una reducción del riesgo de morir por esta enfermedad, debido a una disminución en la incidencia, al impulso de medidas de prevención secundaria y a la aplicación de nuevos tratamientos durante la fase aguda²⁻⁴.

Existen múltiples estudios sobre mortalidad tanto en la fase aguda como a medio o largo plazo tras un infarto agudo de miocardio (IAM). En la mayor parte de ellos, se estudia la mortalidad observada y, hasta el momento, una técnica muy utilizada en los estudios de cáncer como es la supervivencia relativa (SR) ha sido poco empleada en la enfermedad coronaria. Las técnicas de SR se utilizan para comparar la supervivencia observada (SO) en una cohorte de estudio con la esperada en la población general⁵. Estas técnicas son especialmente útiles cuando la causa específica de muerte no es precisa o es un dato que no está disponible, ya que proporcionan una medida de exceso de mortalidad en un grupo de pacientes con una determinada enfermedad y es uno de los métodos más adecuados para estudiar la SR a largo plazo⁶.

Se han descrito diferencias entre sexos en la mortalidad, la forma de presentación del IAM y en el tipo de cuidados médicos recibidos⁷⁻⁹. En general, la mortalidad en los primeros 28 días tras un IAM es superior en las mujeres^{7,8}, aunque aún se debate si sucede lo mismo con la mortalidad a medio y largo plazo.

La edad, el sexo, los factores de riesgo cardiovascular, los antecedentes coronarios, la localización del IAM, las complicaciones evolutivas, los tratamientos recibidos durante la fase aguda de la enfermedad o tras el alta hospitalaria y el tipo de hospital de ingreso figuran entre las variables que pueden influir en la mortalidad temprana o tardía tras un IAM¹⁰⁻¹³.

El objetivo principal de este trabajo es el análisis de la supervivencia a los 28 días y a los 5 años en

varones y mujeres que llegaron vivos a un hospital por un primer IAM en Guipúzcoa (España) y estudiar los factores pronósticos que pueden influir en esa supervivencia.

MÉTODOS

Diseño

Los datos del IAM de Guipúzcoa forman parte del registro poblacional IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda), iniciado en el año 1997 y en el que participaron ocho regiones de España. Las fuentes de detección de los casos de IAM hospitalizados, la descripción de las variables y los controles de calidad han sido descritos con detalle previamente¹⁴.

Población en estudio

En el estudio se incluyó a un total de 1.677 pacientes (1.228 varones y 449 mujeres) residentes en Guipúzcoa, que fueron admitidos con un primer IAM en cualquier hospital público o privado y registrados en la base del IBERICA. Este estudio poblacional incluyó a sujetos de 25 a 74 años entre 1997 y 1998, y durante 1999-2000 se amplió el registro con la inclusión de las personas mayores de 75 años. La población media estimada de Guipúzcoa para el periodo 1996-1997 (25-74 años) era de 219.516 varones y 223.155 mujeres y para 1998-1999 (mayores de 25 años) era de 240.712 varones y 258.474 mujeres.

Se incluyeron todos los casos seguros fatales y no fatales y posibles fatales clasificados según los criterios del estudio MONICA¹⁵. Se excluyeron los casos cuya única fuente de información fue el Certificado de Defunción, los prevalentes y los posibles no fatales, ya que en su mayoría se corresponden clínicamente con anginas de pecho.

El seguimiento de los casos desde el inicio de los síntomas hasta los 28 días se cumplió mediante una búsqueda activa en las historias clínicas hospitalarias, y el estado vital a los 5 años se completó con un cruce con el índice nacional de defunción y con una búsqueda manual en el índice nacional de defunción, en la Tarjeta Sanitaria Individual y en las Historias Clínicas Hospitalarias, todo ello para mejorar la calidad del seguimiento.

Variables explicativas

Se han incluido las siguientes variables: periodo en que ocurrió el IAM (1997-1998 y 1999-2000); edad (dividida en tres grupos de edad, < 60, 60-69 y > 70 años, que corresponden aproximadamente a los terciles de distribución de la edad) y sexo; ante-

cedentes de angina y de factores de riesgo coronario (diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión y hábito tabáquico); características del IAM: localización, grado Killip en el ingreso, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y prueba de esfuerzo; complicaciones hospitalarias durante la fase aguda: arritmia grave, angina tras el infarto, reinfarto y grado Killip máximo en la hospitalización; recursos terapéuticos aplicados durante el ingreso hospitalario y al alta: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), antiagregantes, bloqueadores beta, revascularización precoz (trombolisis en las primeras 6 h desde el inicio de los síntomas y angioplastia primaria el día del infarto); lugar de tratamiento: unidad de cuidados intensivos (UCI).

Análisis estadístico

Las variables continuas se describen mediante media \pm desviación típica y las variables discretas, con frecuencias absolutas y relativas. Para comprobar la igualdad entre las distribuciones por grupos de edad y sexo, se utilizó el test de la χ^2 y para contrastar la igualdad de medias, el test ANOVA. Los test de Levene y de Kolmogorov-Smirnov se emplearon para comprobar la homocedasticidad y la normalidad de las variables continuas.

Se estimó la SO para la fase aguda (primeros 28 días) y la SO y la SR para la fase tardía (5 años). En la fase aguda, las muertes que se producen están directamente relacionadas con el IAM y la mortalidad esperada de la población general es prácticamente nula, por lo que la SO y la SR son muy similares.

Se utilizó el estimador de Kaplan-Meier para calcular la SO y el *log-rank test* para determinar las diferencias univariadas intragrupalas. La SR, con intervalos de confianza (IC) del 95%, se calculó con el método de Hakulinen¹⁶ usando tablas específicas de vida por edad y sexo de la población general del área. Esto expresa la probabilidad de supervivencia al IAM después de ajustar por las causas competitivas de muerte, y se estimaron como la razón de la SO y la estimación de la supervivencia esperada para la correspondiente población general⁵.

La mortalidad y las tablas de población en los periodos 1995-2000 y 2001-2005, estratificadas por edad (año a año) y sexo, se obtuvieron del Instituto Vasco de Estadística¹⁷.

En el análisis de los datos se observó un comportamiento muy diferente del evento cardiovascular entre los primeros 28 días y el resto del seguimiento (29 días a 5 años). Puesto que en todo el seguimiento no se cumplía la condición de riesgos proporcionales, se decidió estudiar ambos periodos por

separado. Para el análisis multivariable se consideraron todas las variables, excepto los tratamientos recibidos al alta hospitalaria, que se excluyeron del análisis de los primeros 28 días debido a la elevada mortalidad hospitalaria.

En la fase aguda, se empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para estudiar los efectos de las distintas covariables consideradas en el riesgo. La cantidad de información de Akaike se utilizó como criterio de exclusión de covariables. Los modelos satisfacían la hipótesis de riesgos proporcionales ($p > 0,15$); se verificó esta suposición utilizando el test basado en los residuos de Schoenfeld¹⁸.

En el periodo 29 días a 5 años, el modelo multivariable se construyó a partir de la generalización para la supervivencia relativa del modelo de riesgos proporcionales propuesta por Andersen¹⁹. Para contrastar la hipótesis de proporcionalidad en los riesgos, se utilizó el test propuesto por Stare ($p > 0,25$)²⁰. Nuevamente, la cantidad de información de Akaike fue el criterio de exclusión de covariables utilizado.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con los programas STATA 10 y R 2.6.2 (paquete *reSUR*²¹). Se calcularon los IC del 95% para las *hazard ratio* (HR), y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Variables explicativas

El número de casos incluidos entre 1997 y 1998 fue de 581 (80,7%) varones y 139 (19,3%) mujeres y en el periodo 1999-2000 se incluyó a 647 (67,6%) varones y 310 (32,4%) mujeres (fig. 1). La media de edad a la presentación de la enfermedad fue significativamente más elevada (ambos, $p < 0,01$) en las mujeres ($65,7 \pm 8,98$ y $74,43 \pm 12,45$ años en el primer y el segundo periodo respectivamente) que en los varones ($58,5 \pm 10,7$ y $64,1 \pm 13,33$ años).

La tabla 1 muestra la distribución por sexos y grupos de edad de las características basales de los pacientes en estudio. En todos los grupos de edad, las mujeres eran menos fumadoras. A partir de los 60 años, las mujeres presentaron más diabetes mellitus e hipertensión y distintos resultados en la FEVI y la prueba de esfuerzo, con mayor proporción de pruebas no realizadas que en los varones. En el grupo de edad intermedia, las mujeres tuvieron con más frecuencia que los varones un Killip III-IV en el ingreso (el 9,5 frente al 17,2%). En el grupo de más de 69 años, las mujeres ingresaron menos en una UCI (el 84 frente al 70,5%), se les practicó con menos frecuencia un procedimiento de revascularización precoz y recibieron en menor proporción indicación de tratamiento con antiagre-

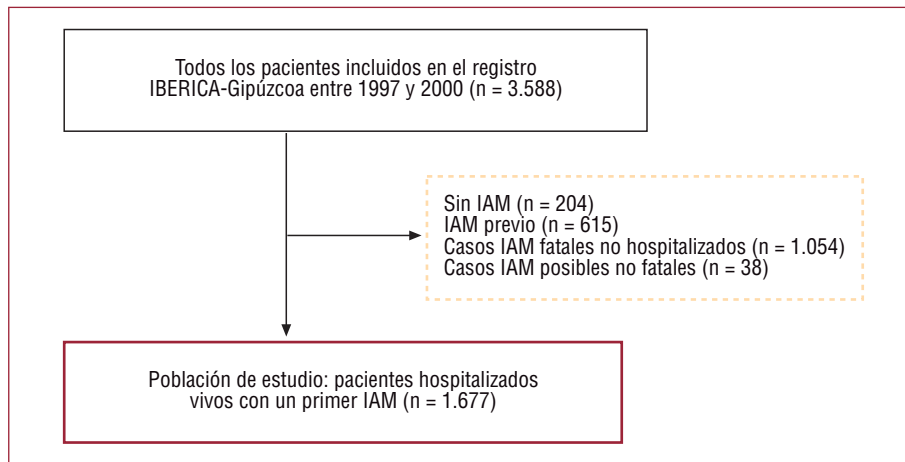


Fig. 1. Selección de pacientes del registro IBERICA de Guipúzcoa. IAM: infarto agudo de miocardio; IBERICA: Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda.

gantes al alta. En ambos sexos, se utilizaron menos recursos terapéuticos que en los casos de menor edad. De las diferencias observadas entre varones y mujeres en el conjunto de los casos, se mantuvieron como significativas al ajustar por edad el antecedente de diabetes mellitus, la hipertensión y el tabaquismo, la prueba de esfuerzo, la contractilidad general y el tratamiento en UCI. También alcanzaron significación estadística las variables hipercolesterolemia y cirugía cardíaca (datos no mostrados).

Supervivencia observada y relativa

En total, 229 pacientes (144 varones y 85 mujeres) murieron durante los primeros 28 días tras el IAM, mientras que a los 5 años habían fallecido 445 personas (288 varones y 157 mujeres). En la figura 2 se presentan la SO y la SR general en varones y mujeres. Durante la fase aguda de la enfermedad, la SO general fue superior en los varones (el 88,3 frente al 81,1%) (tabla 2). Asimismo, en la fase tardía la SO y la SR general fueron mayores en los varones (el 76,5 frente al 65% y el 86,4 frente al 77,6%, respectivamente). Por grupos de edad, las mujeres menores de 60 años presentaron mayor supervivencia que los varones a los 28 días ($p < 0,05$), mientras que en los otros dos grupos la supervivencia fue menor en las mujeres, con diferencias significativas sólo en el grupo de edad intermedia ($p < 0,05$). Los varones de 60-69 años y los de más de 69 años presentaron una SR a largo plazo significativamente mayor que las mujeres en esos mismos grupos de edad (el 85 frente al 77,2% y el 74,9 frente al 71,4%, respectivamente). Sin embargo, cuando en el análisis se incluyó sólo a los pacientes vivos el día 29 tras un IAM, se observaron diferencias exclusivamente en el grupo de menos de 60 años, con mayor riesgo de muerte en las mujeres (HR = 3,37; IC del 95%, 1,29-8,84) (fig. 3). La SO y la SR de varones y mujeres disminuyeron con el incremento de la edad a los 28 días y

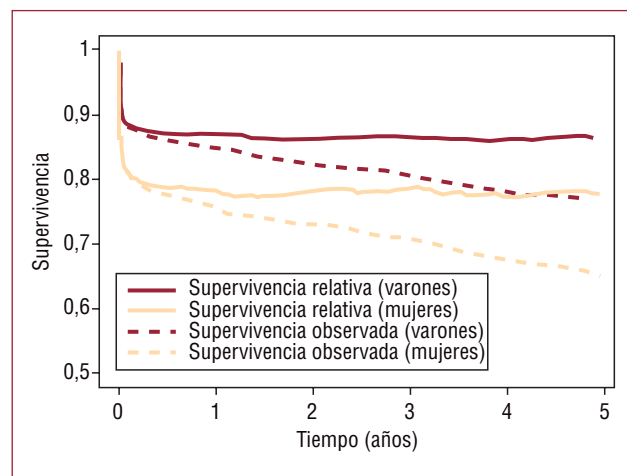


Fig. 2. Curvas de supervivencia observada y relativa tras un primer IAM, por sexo; registro IBERICA-Guipúzcoa 1997-2000.

a los 5 años. Además, en todos los grupos de edad, las curvas de SR a largo plazo mostraron una elevada probabilidad de muerte durante la fase temprana del IAM, seguida de menor probabilidad de muerte más tarde (fig. 3).

Análisis multivariable de la supervivencia en las fases aguda y tardía

En la tabla 3 aparecen los resultados del análisis multivariable por sexos utilizando la SO en la fase aguda del IAM y la SR a los 5 años de los pacientes vivos el día 29 tras un IAM (1.448 casos: 1.084 varones y 364 mujeres).

Durante la fase aguda, las variables que se relacionaron de forma independiente con mayor riesgo de muerte en los varones fueron la FEVI, el Killip máximo durante la hospitalización ≥ 3 (HR = 3,01; IC del 95%, 1,77-5,14) y la presencia de arritmias graves (HR = 2,94; IC del 95%: 2,02-4,27). Los

TABLA 1. Características basales (%) tras un primer infarto agudo de miocardio, por sexo y grupos de edad (IBERICA-Guipúzcoa 1997-2000)

	< 60 años			60-69 años			≥ 70 años			Total		
	Varones (n = 548)	Mujeres (n = 77)	p	Varones (n = 361)	Mujeres (n = 101)	p	Varones (n = 319)	Mujeres (n = 271)	p	Varones (n = 1.228)	Mujeres (n = 449)	p
Antecedentes médicos												
Diabetes mellitus	14,6	18,2	0,398	23,3	34	0,038	19,4	29,3	0,006	18,5	28,4	< 0,001
Hipercolesterolemia	45,7	49,4	0,625	36,2	43	0,244	18,1	24,2	0,083	35,7	32,7	0,27
Hipertensión	34,7	42,9	0,164	42,4	64,6	< 0,001	46,1	53,9	< 0,001	41	63,5	< 0,001
Angina previa	22,7	18,2	0,463	24,7	34	0,098	23,8	22,2	0,465	23,6	23,9	0,897
Consumo de tabaco			< 0,001			< 0,001			< 0,001			< 0,001
No fumador	23,3	42,9		39,9	95		57,5	97		31,7	87,3	
Ex fumador	13	5,2		23,3	0		25,8	1,1		19,3	1,6	
Fumador	63,7	51,9		36,8	5		16,7	1,8		43,6	11,2	
Características del IAM												
Localización del IAM			0,138			0,082			0,109			< 0,001
Anterior	33,6	44,2		40,2	29,7		31,7	38		35	37,2	
Inferior	50,4	36,4		41,6	45,5		40,1	30,6		45,1	35	
Sin onda Q	13,3	16,9		14,4	15,8		19,1	22,1		15,1	19,8	
Otros ^a	2,7	2,6		3,9	8,9		9,1	9,2		4,7	8	
Grado Killip III-IV al ingreso	5,5	1,3	0,082	9,5	17,2	0,028	18,8	22	0,194	10,1	17,3	< 0,001
FEVI			0,384			0,022			0,037			< 0,001
> 50%	70,6	79,2		65,9	60,4		57,7	48,7		65,9	56,6	
35%-49%	18,1	14,3		19,4	17,8		14,7	14		17,6	14,9	
< 35%	1,1	0		5,3	2		2,8	1,8		2,8	1,6	
No realizada ^b	10,2	6,5		9,4	19,8		24,8	35,4		13,8	26,9	
Prueba de esfuerzo			0,062			0,007			0,008			< 0,001
Negativa	44,2	39		39,1	28,7		21,3	11,8		36,7	20,3	
Positiva	10,6	3,9		10,2	4		2,8	2,6		8,5	3,1	
No realizada ^c	45,3	57,1		50,7	67,3		75,9	85,6		54,8	76,6	
Complicaciones hospitalarias												
Arritmia grave	12,8	10,4	0,713	15,6	20,8	0,228	17	11,9	0,101	14,7	13,6	0,637
Angina tras IAM	1,8	18,2	0,012	7,5	11,9	0,327	11,6	10	0,812	8,7	11,8	0,155
Reinfarto	0,7	1,3	0,758	1,9	0	0,32	1,6	1,1	0,885	0,3	0,2	0,743
Grado Killip III-IV	7,3	3,9	0,342	15	22,8	0,071	22,8	29,1	0,088	13,6	23,3	< 0,001
Tratamientos												
Antiagregantes hospital	97,3	97,4	0,941	97	94,1	0,172	94,7	95,2	0,852	96,5	95,3	0,253
Antiagregantes al alta	93,2	97,4	0,21	86,7	81,2	0,2	81,2	73	0,018	88,2	79	< 0,001
Bloqueadores beta hospital	58,9	61	0,805	48,2	40,6	0,214	57,1	42,9	0,379	48	35,2	< 0,001
Bloqueadores beta al alta	47,8	55,8	0,223	38,5	30,7	0,163	23,5	17	0,085	38,8	26,7	< 0,001
IECA hospital	34,7	28,6	0,526	38,5	46,5	0,168	50,8	49,2	0,178	37,8	44,5	0,031
IECA al alta	28,5	26	0,837	34,6	38,6	0,461	33,9	33,6	0,554	31,7	33,4	0,599
Revascularización precoz	43,9	47,9	0,297	40,6	33,7	0,125	27	21,1	0,057	38,5	28,4	< 0,001
Cirugía cardíaca	6,2	5,2	0,728	11,1	5,9	0,186	8,5	5,5	0,199	8,2	5,6	0,075
UCI	93,6	97,4	0,298	92,8	90,1	0,401	84	70,5	< 0,001	90,9	79,5	< 0,001

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; UCI: unidad de cuidados intensivos.

^aIncodificable, mixto, datos insuficientes.

^bIncluidos 8 casos con prueba no concluyente.

^cIncluidos 11 casos con resultado no concluyente.

IAM inferiores (HR = 0,62; IC del 95%, 0,41-0,93) y no Q (HR = 0,41; IC del 95%: 0,19-0,86), la administración de bloqueadores beta (HR = 0,36; IC del 95%, 0,2-0,65) e IECA en el hospital (HR = 0,38; IC del 95%, 0,25-0,57) y la revascularización precoz (HR = 0,45; IC del 95%, 0,28-0,75) se asociaron a un menor riesgo. En las mujeres, las variables que se asociaron con mayor riesgo de muerte fueron la aparición de arritmias graves (HR = 3,1; IC del

95%, 1,94-4,95) y un Killip máximo durante la hospitalización ≥ 3 (3 veces más riesgo que las que presentan un Killip < 3). Los varones con un Killip desconocido en el momento del ingreso y con una prueba de esfuerzo no realizada y las mujeres a quienes no se había valorado la FEVI presentaron un peor pronóstico.

En la SR a largo plazo, el diagnóstico de IAM durante el periodo 1997-1998 y el Killip al ingreso

TABLA 2. Supervivencia observada (SO) y supervivencia relativa (SR) (%) tras un primer infarto agudo de miocardio en varones y mujeres, por grupos de edad (IBERICA-Guipúzcoa 1997-2000)

Grupos de edad (años)	Varones			Mujeres		
	28 días	5 años		28 días	5 años	
	SO	SO	SR	SO	SO	SR
< 60	93,8 (91,8-95,8)	89,4 (86,9-92)	92 (89,3-94,7)	100	93,5 (88,2-99,2)	94,4 (88,7-100)
60-69	88,6 (85,4-92)	77 (72,8-81,5)	85 (80,1-90)	81,2 (73,9-89,2)	74,3 (66,2-83,3)	77,2 (67,8-86,5)
≥ 70	78,4 (74-83)	53,9 (48,7-59,7)	74,9 (66,9-82,9)	75,6 (70,7-80,9)	53,5 (47,9-59,8)	71,4 (63-79,8)
Total	88,3 (86,5-90,1)	76,5 (74,2-79)	86,4 (83,7-89,1)	81,1 (77,5-84,8)	65 (60,8-69,6)	77,6 (72,2-83,1)

TABLA 3. Análisis multivariable de la supervivencia observada en los primeros 28 días y de la supervivencia relativa desde el día 29 a los 5 años tras un primer infarto agudo de miocardio

Variables	Modelo fase aguda HR (IC del 95%)		Modelo desde el día 29 a los 5 años HR (IC del 95%)	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
	Periodo			
1999-2000			1	
1997-1998			1,71 (1,17-2,48)	
Edad (años)				
< 60			1	1
60-69			0,75 (0,45-1,24)	0,32 (0,1-1,03)
≥ 70			0,42 (0,26-0,69)	0,18 (0,07-0,45)
Hipercolesterolemia				
No			1	
Sí			0,56 (0,36-0,87)	
Desconocido			0,13 (0,01-1,41)	
Hipertensión				
No			1	
Sí			1,32 (0,95-1,84)	
Desconocido			25,8 (6-110,91) ^a	
Localización del IAM				
Anterior	1			1
Inferior	0,62 (0,41-0,93)			1,36 (0,78-2,39)
Sin onda Q	0,41 (0,19-0,86)			0,57 (0,28-1,17)
Otros	1,12 (0,61-2,08)			2,72 (1,23-6,04)
Grado Killip al ingreso				
≤ 2	1	1	1	
≥ 3	1,15 (0,69-1,92)	0,82 (0,41-1,68)	2,07 (1,33-3,21)	
Desconocido	2,65 (1,18-5,98)	^b	^c	
FEVI				
≥ 50%	1	1		
35-49%	2,6 (1,38-4,88)	0,95 (0,42-2,14)		
< 35%	3,01 (1,28-7,06)	1,25 (0,15-10,58)		
No realizada	6,77 (3,91-11,73)	4,26 (2,48-7,31)		
Prueba de esfuerzo				
Negativa	1		1	
Positiva	1,88 (0,17-20,91)		1,17 (0,49-2,8)	
No realizada	10,84 (2,6-45,17)		2,17 (1,38-3,41)	
Arritmia grave				
No	1	1		
Sí	2,94 (2,02-4,27)	3,1 (1,94-4,95)		
Desconocido	2,93 (0,97-8,83)	^d		
Grado Killip durante la hospitalización				
≤ 2	1	1		1
≥ 3	3,01 (1,77-5,14)	2,97 (1,48-5,95)		1,31 (0,76-2,27)
Desconocido	1,8 (0,68-4,79)	1,09 (0-1.489,7) ^e		336,15 (32,66-3459) ^f

(Continúa en página siguiente)

TABLA 3. Análisis multivariable de la supervivencia observada en los primeros 28 días y de la supervivencia relativa desde el día 29 a los 5 años tras un primer infarto agudo de miocardio (continuación)

Variables	Modelo fase aguda HR (IC del 95%)		Modelo desde el día 29 a los 5 años HR (IC del 95%)	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
Bloqueadores beta hospital				
No	1			
Sí	0,36 (0,2-0,65)			
Bloqueadores beta al alta				
No			1	
Sí			0,56 (0,36-0,87)	
IECA hospital				
No	1			1
Sí	0,38 (0,25-0,57)			1,84 (1,11-3,05)
Revascularización precoz				
No	1		1	
Sí	0,45 (0,28-0,75)		0,70 (0,48-1,03)	
Desconocido			^g	
UCI				
No				1
Sí				0,45 (0,27-0,76)

^aOcho varones vivos el día 29 con hipertensión desconocida.

^bNinguna mujer viva a los 28 días con Killip al ingreso desconocido.

^cLos 15 varones con Killip al ingreso desconocido fallecieron en los primeros 28 días.

^dSólo 1 mujer con arritmia grave desconocida.

^eSólo 3 mujeres con Killip máximo desconocido.

^fSólo 1 mujer con Killip máximo desconocido sobrevivió los primeros 28 días.

^gNo falleció ningún paciente con revascularización precoz desconocida.

≥ 3 resultaron variables predictoras de mayor exceso de riesgo de muerte en los varones, mientras que la edad > 69 años (HR = 0,42; IC del 95%, 0,26-0,69), la hipercolesterolemia (HR = 0,56; IC del 95%, 0,36-0,87) y los bloqueadores beta recibidos tras el alta hospitalaria se relacionaron con menor exceso de riesgo. En las mujeres, el tratamiento con IECA durante la hospitalización (HR = 1,84; IC del 95%, 1,11-3,05) fue un factor relacionado con mayor exceso de riesgo de muerte. Por el contrario, la edad > 69 años (HR = 0,18; IC del 95%, 0,07-0,45) y el ingreso en UCI (HR = 0,45; IC del 95%, 0,27-0,76) se asociaron a menor exceso de riesgo. Los varones sin prueba de esfuerzo y las mujeres con un IAM de localización mixta o no codificable presentaron peor pronóstico.

DISCUSIÓN

De forma similar a lo encontrado en otros estudios, en nuestro registro las mujeres sufrieron un primer IAM a edad más tardía y presentaron más diabetes mellitus e hipertensión que los varones, aunque eran menos fumadoras. Asimismo, las mujeres presentaron un perfil clínico inicial más desfavorable, sufrieron más complicaciones en la fase aguda y a partir de los 69 años recibieron menos recursos terapéuticos que los varones²²⁻²⁴. La interacción entre sexo y edad es clara en los modelos por

separado. En los modelos completamente ajustados (para el seguimiento a corto y largo plazo) y después de añadir la interacción de sexo y edad, los resultados fueron muy significativos ($p < 0,01$) (datos no mostrados).

A pesar de que la literatura sobre el IAM es muy extensa, resulta complicado comparar nuestros resultados con otros, ya que hay considerables diferencias en la definición de los casos, la población de estudio, el periodo de investigación, las características basales de los pacientes e incluso en la estrategia de análisis. Así, es poco frecuente encontrar modelos multivariables diferenciados para varones y mujeres.

En nuestra serie, los varones de 60 o más años presentaron mayor supervivencia que las mujeres de edad similar, tanto en la fase aguda como en todo el periodo considerado. Sin embargo, en el periodo de 29 días a 5 años, las diferencias entre sexos se observaron únicamente en el grupo de edad más joven, con mayor SR en los varones. Este distinto efecto del sexo en la supervivencia según el grupo de edad es similar a lo encontrado por Vaccarino et al²⁵, en cuyo estudio las mujeres menores de 60 años también mostraron mayor mortalidad a largo plazo. También se ha descrito un exceso de mortalidad de las mujeres en el periodo agudo, mientras que, si se supera esta fase, las mujeres tienen una supervivencia similar a la de los varones²³. Son va-

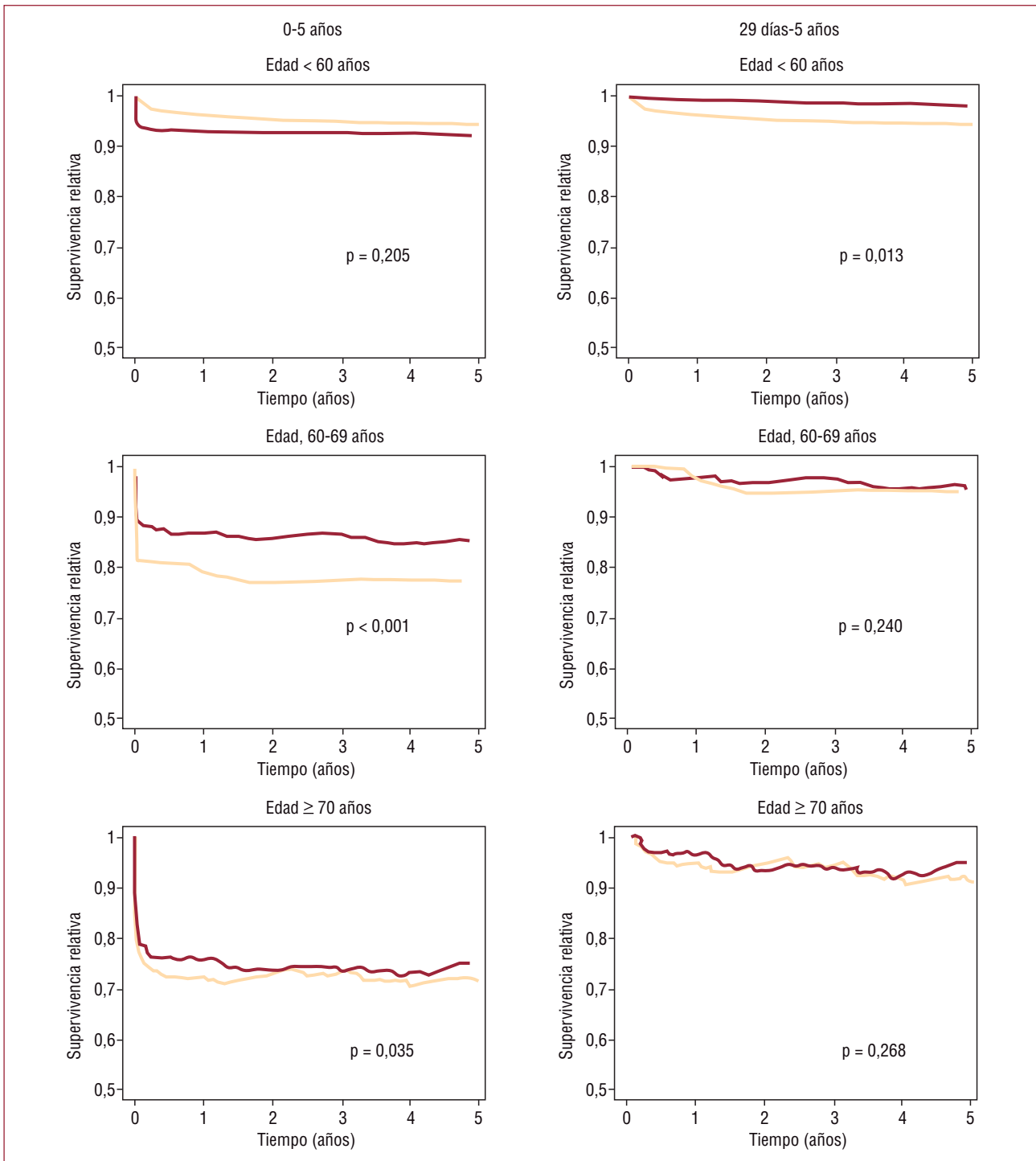


Fig. 3. Curvas de supervivencia relativa a los 5 años (izquierda) y del día 29 a los 5 años (derecha) tras un primer infarto agudo de miocardio por grupos de edad y sexo; IBERICA-Guipúzcoa 1997-2000. Varones: rojo; mujeres: beige.

rias las razones que podrían asociarse con una mayor mortalidad precoz en las mujeres, entre ellas la presentación de un IAM a edad más tardía dentro de cada grupo de edad, mayor comorbilidad y complicaciones clínicas en la fase aguda y tratamientos menos ajustados a las guías de práctica clínica^{7,12,26}.

Las diferencias encontradas en el grupo de más edad entre la SO y la SR a los 5 años se deben a la mortalidad general, que también es más elevada a esas edades. Además, la diferencia entre la SO a los 28 días y la SR a los 5 años es menor que la existente entre las SO en esos mismos periodos (el 1,9 frente al 11,8% en los varones y el 3,5 frente al

16,1% en las mujeres). Esto indica que la estimación de la SR aporta ventajas en el análisis a largo plazo, ya que ofrece una visión más próxima a la realidad del efecto exclusivo de esta enfermedad en la supervivencia. Sin embargo, esta técnica de análisis ha sido poco utilizada hasta el momento en el estudio de la enfermedad coronaria^{5,27}.

Los factores relacionados con la SO en los primeros 28 días y con la SR desde el día 29 hasta los 5 años no fueron los mismos en ambos sexos, lo que indicaría que el IAM es distinto en varones y mujeres, como ya han señalado diversos autores^{26,28}.

Durante la fase aguda, los factores asociados de forma independiente con menor o mayor supervivencia en los varones son los descritos en la mayoría de los estudios^{10,12,29}. En las mujeres se encontraron factores asociados a una menor supervivencia, pero no se identificó ninguna variable relacionada con un mejor pronóstico. Esto puede estar relacionado, al menos en parte, con el relativamente bajo número de mujeres incluidas en nuestro estudio. Esto hace que las diferencias pequeñas en las variables no lleguen a ser significativas y, por lo tanto, no entren en el modelo. Además, en los ensayos clínicos participan más varones que mujeres, de forma que las indicaciones terapéuticas están basadas principalmente en resultados obtenidos en ellos. Sin embargo, estas diferencias no explican por qué la revascularización precoz no influye en la supervivencia de las mujeres en la fase aguda.

En la fase tardía, en ambos sexos, la edad se asocia con un menor exceso de riesgo de morir. El grupo de más de 69 años es el que presenta el mejor pronóstico, contrariamente a lo obtenido en los estudios en que se analiza la SO o la mortalidad^{4,30}. Este hallazgo puede explicarse por la mayor mortalidad por todas las causas que presentan los grupos de más edad, de modo que las personas que han tenido un IAM con más de 69 años presentan menor riesgo de morir por esta causa que las que lo sufren antes de los 60 años. En los varones se observó un menor exceso de riesgo de muerte en relación con la hipercolesterolemia, y aunque las causas de esta discordancia no están suficientemente aclaradas, se ha señalado que el tratamiento que reciben estos pacientes podría estar en la base de esta relación^{31,32}. La asociación encontrada entre el tratamiento con bloqueadores beta al alta y la supervivencia a largo plazo está descrita en otros estudios^{13,33}. El hecho de que solamente las mujeres hayan presentado un menor exceso de riesgo de morir asociado al ingreso en una UCI nos hace pensar que, dado que la gran mayoría de los varones fueron tratados en ese tipo de unidad, esta variable no discriminaría en ellos distintos niveles de riesgo, pero sí en las mujeres. Además, resulta difícil explicar el mayor riesgo de

muerte observado en las mujeres que reciben tratamiento con IECA durante la hospitalización, sobre todo cuando en esta misma serie fue un factor protector en los varones durante la fase aguda. Una posible explicación es que las mujeres que recibieron tratamiento con IECA en el hospital mostraron una peor condición clínica (mayor grado de disfunción ventricular izquierda y una clase Killip peor durante la hospitalización) que aquellas a las que no se prescribió dicho medicamento. Este mayor riesgo de muerte a largo plazo en relación con el tratamiento con IECA durante y después de la hospitalización también se ha encontrado en trabajos previos^{13,33}. Los varones diagnosticados en el primer periodo (1997-1998) presentaron mayor exceso de riesgo de morir que los del segundo periodo (1999-2000), lo que podría estar relacionado con una mejora de los tratamientos, aunque resulta difícil asumir que esta mejora únicamente afecte a los varones. La revascularización precoz prácticamente alcanza la significación estadística en los varones y el intervalo está muy desviado hacia la izquierda, lo que parece indicar que existe un efecto.

En ambos sexos se identificaron variables asociadas con una peor supervivencia tanto en el periodo agudo como a largo plazo. El mayor riesgo de morir corresponde a pacientes con valor desconocido/no realizado/otros, en los que seguramente no pudo obtenerse un resultado concluyente precisamente por su peor situación clínica basal. Las variables clasificadas como desconocidas, tales como el grado Killip en el ingreso, correspondían a varones que murieron en los primeros 28 días, y la FEVI y la prueba de esfuerzo son determinaciones habitualmente realizadas en pacientes con condiciones clínicas estables.

Una de las principales características de este trabajo es que aplica la supervivencia relativa en el IAM. Los datos incluidos provienen de un registro poblacional de episodios de IAM en el que se realizaron controles de calidad¹⁴, lo que garantiza la fiabilidad y la validez de los datos. Por lo tanto, es poco probable que se hayan producido sesgos de selección o de información. La población de estudio la compusieron todos los individuos del área geográfica seleccionada que, cumpliendo los criterios de inclusión, accedieron a un hospital de esa zona. En los modelos multivariantes se incluyeron todos los potenciales factores de confusión considerados a partir de la información del registro del IBERICA. Sin embargo, no ha sido posible la inclusión de otras posibles variables confusoras, como la clase socioeconómica o el tratamiento con estatinas, ya que el registro no las recogió. Igualmente, se desconoce el cumplimiento o los posibles cambios en los tratamientos después del alta hospitalaria, ya que no se realizó ningún seguimiento tras el alta. La

población homogénea y el menor número de mujeres pueden haber influido en los resultados obtenidos. Además, las estrategias de diagnóstico y tratamiento pueden haber cambiado desde el periodo de estudio a la actualidad. En el futuro podrían realizarse nuevos análisis ampliando el periodo o el área de estudio, con lo que se dispondría de un mayor número de mujeres con IAM.

CONCLUSIONES

La mayor parte de la mortalidad en pacientes con un IAM sucede en el periodo agudo de la enfermedad. Se observó una interacción entre sexo y edad que influye en la supervivencia tras un IAM. La estimación de la SR y el análisis diferenciado en varones y mujeres de las variables pronósticas aportan un mayor conocimiento del IAM en nuestro entorno. Se han encontrado distintos factores pronósticos en varones y mujeres, lo que puede resultar útil en la identificación de pacientes con mayor riesgo de un modo más específico. Sin embargo, el escaso número de mujeres en el estudio podría hacer difícil identificar algunos de los factores pronósticos asociados al IAM en este grupo. Estos hallazgos respaldan la necesidad de incluir a un mayor número de mujeres en los ensayos clínicos, con el fin de conocer mejor los tratamientos más adaptados a sus características.

AGRADECIMIENTOS

A todo el grupo que contribuyó en la recogida de información y especialmente a M. Cres Tobalina, de la Subdirección de Salud Pública de Álava, por haber facilitado los casos de la comarca del Alto Deba.

BIBLIOGRAFÍA

- Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M. European cardiovascular diseases statistic. British Health Foundation; 2008 [citado 3 Mar 2009]. Disponible en: <http://www.heartstats.org/uploads/documents/5Cproof30NOV2007.pdf>
- McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, et al. Recent trends in acute coronary heart disease —mortality, morbidity, medical care, and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med*. 1996;334:884-90.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353:1547-57.
- Botkin NF, Spencer FA, Goldberg RJ, Lessard D, Yarzebski J, Gore JM. Changing trends in the long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Am Heart J*. 2006;151:199-205.
- Nelson CP, Lambert PC, Squire IB, Jones DR. Relative survival: what can cardiovascular disease learn from cancer? *Eur Heart J*. 2008;29:941-7.

- Ederer F, Axtell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1961;6:101-21.
- Marrugat J, Sala J, Masía R, Pavesi M, Sanz G, Valle V, et al. Mortality differences between men and women following first myocardial infarction. RESCATE Investigators. Recursos Empleados en el Síndrome Coronario Agudo y Tiempo de Espera. *JAMA*. 1998;280:1405-9.
- Koek HL, De BA, 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.
- Aldasoro E, Calvo M, Esnaola S, Hurtado DS, Alonso E, Audicana C, et al. Diferencias de género en el tratamiento de revascularización precoz del infarto agudo de miocardio. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:81-5.
- Bueno H. Predicción clínica del pronóstico precoz en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50:612-27.
- Heras M, Marrugat J, Arós F, Bosch X, Enero J, Suárez MA, et al. Reducción de la mortalidad por infarto agudo de miocardio en un período de 5 años. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:200-8.
- Reina A, Colmenero M, Aguayo de HE, Arós F, Martí H, Claramonte R, et al. Gender differences in management and outcome of patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2007;116:389-95.
- Briffa T, Hickling S, Knuiman M, Hobbs M, Hung J, Sanfilippo FM, et al. Long term survival after evidence based treatment of acute myocardial infarction and revascularisation: follow-up of population based Perth MONICA cohort, 1984-2005. *BMJ*. 2009;338:b36.
- Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marrugat J, Elosua R, Vega G, et al. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA (Investigación, Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda). *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:443-52.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*. 1994;90:583-612.
- Hakulinen T. On long-term relative survival rates. *J Chronic Dis*. 1977;30:431-43.
- Instituto Vasco de Estadística (EUSTAT); 2009 [citado 27 Nov 2008]. Disponible en: <http://www.eustat.es>
- Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*. 1982;69:239-41.
- Andersen PK, Borch-Johnsen K, Deckert T, Green A, Hougaard P, Keiding N, et al. A Cox regression model for the relative mortality and its application to diabetes mellitus survival data. *Biometrics*. 1985;41:921-32.
- Stare J, Pohar M, Henderson R. Goodness of fit of relative survival models. *Stat Med*. 2005;24:3911-25.
- Pohar M, Stare J. Relative survival analysis in R. *Comput Methods Programs Biomed*. 2006;81:272-8.
- Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, Núñez J, Fàcila L, Pellicer M, et al. Diferencias entre sexos en la mortalidad a un mes y a un año tras un síndrome coronario agudo. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:566-9.
- Simon T, Mary-Krause M, Cambou JP, Hanania G, Gueret P, Lablanche JM, et al. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women: results from the French nationwide USIC registries. *Eur Heart J*. 2006;27:1282-8.
- Alonso J, Bueno H, Bardaji A, Garcia-Moll X, Badia X, Layola M, et al. Influencia del sexo en la mortalidad y el manejo del síndrome coronario agudo en España. *Rev Esp Cardiol*. 2008;8:8-22.
- 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;134:173-81.

26. Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la mujer. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:264-74.
27. Nelson CP, Lambert PC, Squire IB, Jones DR. Flexible parametric models for relative survival, with application in coronary heart disease. *Stat Med.* 2007;26:5486-98.
28. Heras M. Cardiopatía isquémica en la mujer: presentación clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:371-81.
29. Cabadés A, Echánove I, Cebrián J, Cardona J, Valls F, Parra V, et al. Características, manejo y pronóstico del paciente con infarto agudo de miocardio en la Comunidad Valenciana en 1995: resultados del registro PRIMVAC (Proyecto de Registro de Infarto Agudo de Miocardio de Valencia, Alicante y Castellón). *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:123-33.
30. Goldberg RJ, McCormick D, Gurwitz JH, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995). *Am J Cardiol.* 1998;82:1311-7.
31. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA.* 2001;285:430-6.
32. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004;109:III39-43.
33. Bata IR, Gregor RD, Wolf HK, Brownell B. Trends in five-year survival of patients discharged after acute myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2006;22:399-404.