

## Artículo original

## Las mujeres jóvenes en Chile tienen elevado riesgo de muerte intrahospitalaria por infarto de miocardio

Carolina Nazzal<sup>a,b,\*</sup> y Faustino T. Alonso<sup>a</sup><sup>a</sup> Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile<sup>b</sup> Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Grupo de Estudios Multicéntricos del Infarto (GEMI), Santiago, Chile

## Historia del artículo:

Recibido el 9 de marzo de 2012

Aceptado el 24 de julio de 2012

On-line el 15 de noviembre de 2012

## Palabras clave:

Mortalidad hospitalaria  
Mujeres  
Infarto de miocardio  
Latinoamérica

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La enfermedad coronaria es la segunda causa de muerte de las mujeres chilenas; estas presentan mayor mortalidad, especialmente las más jóvenes. El objetivo es analizar la mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo de miocardio según sexo y edad en Chile, evaluando los factores asociados.

**Métodos:** Se seleccionaron todos los casos de infarto agudo de miocardio ocurridos en Chile entre 2001 y 2007 (código I.21) del registro nacional de ingresos hospitalarios y del registro GEMI (registro multicéntrico hospitalario). Se estimaron las *odds ratio* para mortalidad intrahospitalaria de las mujeres según edad (brutos y ajustados por características clínicas y tratamiento).

**Resultados:** Se registraron 49.287 casos de infarto agudo de miocardio, el 31,3% mujeres, de los que 9.278 ingresaron al registro GEMI (el 27,1% mujeres). La mortalidad intrahospitalaria fue mayor entre las mujeres que entre los varones (nacional, el 20,4 frente al 11,3%; GEMI, el 14,2 frente al 7,3%;  $p < 0,001$  ambos), independiente de la edad. Las menores de 45 años tenían el mayor riesgo estimado de mortalidad intrahospitalaria: nacional, *odds ratio* = 2,3 (intervalo de confianza del 95%, 1,5-3,3) y GEMI, *odds ratio* = 2,7 (intervalo de confianza del 95%, 1,1-6,8); en mayores de 74 años, fueron *odds ratio* = 1,3 (1,2-2,4) y *odds ratio* = 1,5 (1,2-1,9), respectivamente. Las mujeres jóvenes recibieron menos estatinas, *odds ratio* = 0,7 (0,6-0,8); ácido acetilsalicílico, *odds ratio* = 0,4 (0,2-0,6); bloqueadores beta, *odds ratio* = 0,8 (0,6-0,9), y trombolisis, *odds ratio* = 0,6 (0,5-0,8). Hubo interacción entre la clase Killip y el sexo; en el modelo ajustado, el mayor riesgo sólo se observó en mujeres menores de 55 años en clase Killip I-II e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, *odds ratio* = 4,3 (2,1-8,9).

**Conclusiones:** En el contexto de un país latinoamericano, las mujeres menores de 55 años con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en clase Killip I-II tienen un mayor riesgo de muerte por infarto agudo de miocardio que no se explica totalmente por factores conocidos.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Younger Women Have a Higher Risk of In-Hospital Mortality Due to Acute Myocardial Infarction in Chile

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Coronary heart disease is the second cause of death in Chilean women, with higher mortality among women, especially at younger ages. The objective was to analyze in-hospital case-fatality by sex and age in patients with acute myocardial infarction in Chile and to evaluate associated factors.

**Methods:** From the nationwide hospital admissions database and the GEMI registry (a multicenter registry), we selected all cases of acute myocardial infarction (code: I.21) that occurred between 2001 and 2007 in Chile. We estimated odds ratios for in-hospital case-fatality in women by age (crude and adjusted for clinical characteristics and treatment).

**Results:** In total, 49 287 cases of acute myocardial infarction were hospitalized, 31.3% of them women; 9278 patients were incorporated in the GEMI registry (27.1% women). In-hospital case-fatality was higher ( $P < .001$ ) in women than men (national database, 20.4% vs 11.3%; GEMI, 14.2% vs 7.3%, irrespective of age. In-hospital case-fatality risk was higher in women aged <45 years: national odds ratio=2.3 (95% confidence interval, 1.5-3.3) and GEMI, odds ratio=2.7 (1.1-6.8). The estimated risk was lower in women aged 75 or more years in both databases, 1.3 (1.2-2.4) and 1.5 (1.2-1.9), respectively. Younger women less often received statins, odds ratio=0.7 (0.6-0.8); acetylsalicylic acid, odds ratio=0.4 (0.2-0.6); betablockers, odds ratio=0.8 (0.6-0.9), and thrombolytics, odds ratio=0.6 (0.5-0.8). An interaction was found between Killip class and sex. After adjusting for covariates, women aged <55 years with ST-segment elevation myocardial infarction and Killip class I-II, had the highest risk, odds ratio=4.3 (2.1-8.9).

## Keywords:

Hospital mortality  
Women  
Myocardial infarction  
Latin America

\* Autor para correspondencia: División Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Avda. Independencia 939, 8380453 Santiago, Chile.

Correo electrónico: cnazzal@med.uchile.cl (C. Nazzal).

**Conclusions:** In the context of a Latin American country, women aged <55 years with ST-segment elevation myocardial infarction and Killip class I-II had a higher risk of death. Known risk factors do not completely explain this excess of risk.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en).

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Abreviaturas

GEMI: Grupo de Estudios Multicéntricos del Infarto  
IAM: infarto agudo de miocardio

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen en Chile la principal causa de mortalidad en la población adulta; la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad coronaria son las de mayor importancia relativa dentro de este grupo. Ambas enfermedades son, a partir de los 45 años, las causas que producen más muertes entre las mujeres chilenas<sup>1</sup>.

La mayor mortalidad intrahospitalaria en las mujeres se ha documentado ampliamente en registros internacionales y nacionales<sup>2–9</sup>. El exceso de riesgo podría explicarse por el retraso en el diagnóstico, el menor empleo de las terapias indicadas en las guías clínicas, la mayor edad al momento del infarto agudo de miocardio (IAM) y la alta prevalencia de factores de riesgo que presentan las mujeres<sup>2,3,10–13</sup>. En Chile, datos del registro GEMI (Grupo de Estudios Multicéntricos del Infarto) muestran que las mujeres reciben menos procedimientos de reperfusión y revascularización y también menos fármacos de probada eficacia clínica<sup>6</sup>. Esta diferencia en el tratamiento ha disminuido tras el ingreso del IAM en un plan universal de salud (Régimen de Garantías Explicitas en Salud), que desde 2005 garantiza la atención de pacientes con IAM desde su diagnóstico hasta la prevención secundaria en toda la población, independientemente de su seguro de salud<sup>4</sup>. Dichos resultados coinciden con la bibliografía internacional posterior a la implementación de guías clínicas<sup>5</sup>. Sin embargo, la mortalidad intrahospitalaria de las mujeres sigue siendo el doble que la de los varones. Se ha publicado que este exceso de riesgo es mayor aún entre las mujeres jóvenes comparadas con los varones de su misma edad<sup>14–17</sup>.

El objetivo del presente estudio es analizar la mortalidad intrahospitalaria según sexo y edad de los pacientes con IAM en Chile, como modelo de país latinoamericano de ingreso medio-superior<sup>18</sup>. Además, se explorarán posibles explicaciones. La hipótesis de trabajo es que las mujeres jóvenes presentan el mayor riesgo de muerte intrahospitalaria por IAM en comparación con los varones de la misma edad, incluso después de ajustar por factores clínicos.

## MÉTODOS

### Diseño y población de estudio

Para el presente estudio, se seleccionaron todos los casos de IAM (código CIE-10 I.21), registrados durante los años 2001 a 2007 en la base nacional de ingresos hospitalarios y en el registro hospitalario GEMI para este mismo periodo.

### Fuentes de datos y recolección de información

La base de ingresos hospitalarios registra información sobre todos los ingresos tanto de hospitales públicos como privados de Chile. La digitaliza personal entrenado, y después la procesa el Departamento de Estadísticas e Información en Salud del Ministerio de Salud de Chile. De esta base se obtuvo información sobre diagnóstico, sexo, edad al momento del infarto, condición al alta y tipo de establecimiento de salud (público o privado). En Chile, los establecimientos de salud se clasifican en públicos y privados; los primeros son los que atienden con subvención estatal a la población con menos recursos, por lo cual esta variable se utilizó como sustitutiva (*proxy*) de nivel socioeconómico.

El registro GEMI se ha diseñado como un registro prospectivo y multicéntrico de pacientes con diagnóstico de IAM con o sin elevación del segmento ST, ingresados en hospitales públicos y privados de las distintas regiones de Chile. Los pacientes que ingresan al registro presentan elevación de creatinina y su fracción MB al doble o más del valor normal o elevación de troponinas por encima del valor normal, y al menos uno de los siguientes criterios: a) dolor anginoso típico de al menos 30 min de duración, y b) alteración electrocardiográfica característica de IAM (elevación o depresión del ST  $\geq 0,1$  mV en dos o más derivaciones contiguas, ondas Q patológicas o nuevo bloqueo de rama izquierda). Este registro se inició en 1993 y ha incorporado a pacientes de manera ininterrumpida hasta la fecha. La participación de los centros es voluntaria, por lo que se dispone de una muestra por conveniencia de pacientes que, en su mayoría, provienen de hospitales de alta complejidad, muchos de los cuales son centros de referencia de sus respectivas regiones del país. En cada caso, se completa una ficha que recoge información de características demográficas, socioeconómicas, historia clínica, tratamiento y evolución durante la hospitalización. Después la información se digitaliza y se procesa de manera centralizada en la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

De lo anterior se desprende que la base GEMI constituye una muestra del universo de casos de IAM registrados en Chile y permite disponer de información adicional que no está registrada en las bases nacionales.

En ese mismo periodo ingresaron al registro GEMI 9.909 pacientes en 29 centros con diferentes tamaños de población asignada. De este total, se eliminó a 55 pacientes de quienes no se contaba con información sobre sexo o edad ( $n = 9.854$ ). Posteriormente se seleccionaron los hospitales que fuesen centros de referencia de sus respectivas regiones o servicios de salud y tuvieran una participación constante (al menos 5 de los 7 años estudiados), con lo cual la muestra final se redujo a 16 centros, que incluyeron a 9.278 pacientes (el 94% de la muestra inicial).

### Análisis estadístico

Se realizó un análisis exploratorio de los datos, comprobando la distribución normal de las variables continuas mediante test de Shapiro-Wilk. Las variables cuantitativas se describieron con medias  $\pm$  desviación estándar o cuartiles, según su distribución, y las variables cualitativas, mediante frecuencias absolutas y relativas.

Se calculó la mortalidad intrahospitalaria, definida como el cociente entre las defunciones por IAM durante la hospitalización y el total de casos diagnosticados por esta causa y hospitalizados. La mortalidad se calculó según sexo y grupos de edad divididos en decenios desde < 45 hasta  $\geq 75$  años. Para comparar las variables según grupos y entre ambas bases, se empleó el test de la t de Student o el de Wilcoxon para variables continuas y el test de la  $\chi^2$  para las variables categóricas. Además, se evaluó la tendencia de la mortalidad intrahospitalaria entre los grupos de edad mediante test de la  $\chi^2$  para tendencia.

Se estimaron las *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) brutos y ajustados por nivel socioeconómico para mortalidad intrahospitalaria de las mujeres a escala nacional y en el registro GEMI para los distintos grupos de edad (varones como referencia). A partir de la información del registro GEMI, se construyeron modelos de regresión logística múltiple para estimar el riesgo de mortalidad intrahospitalaria de las mujeres, estratificados según tipo de infarto (con y sin elevación del segmento ST) y grupo de edad. Se ajustaron los modelos por factores de riesgo (diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, obesidad y tabaquismo), antecedentes de infarto previo, clase funcional Killip de admisión (Killip I y II frente a III y IV), empleo de fármacos durante la hospitalización (bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, ácido acetilsalicílico y estatinas) y procedimientos de reperfusión (angioplastia primaria o trombolisis). Para lograr grupos de tamaño comparables, se consideraron solo cuatro grupos de edad: < 55, 55-64, 65-74 y  $\geq 75$  años. Se excluyó a 353 pacientes por contar con un electrocardiograma no diagnóstico, 239 de quienes no se disponía de información electrocardiográfica y 360 por no tener información de la clase Killip de ingreso; la muestra final para el modelo multivariable se compuso de 8.464 pacientes, lo que constituye el 91,2% de la muestra inicial. Para evaluar el impacto en las estimaciones producido por las pérdidas, se realizó un análisis de sensibilidad considerando el mejor escenario para la variable Killip. En el modelo final se incluyeron sólo las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa en el análisis univariable. Tras cada modelo, se evaluó su capacidad predictiva mediante el cálculo de especificidad y sensibilidad para evaluar la correcta clasificación. Se utilizó el programa estadístico STATA 11.2<sup>19</sup> y un nivel de significación estadística del 5%.

## RESULTADOS

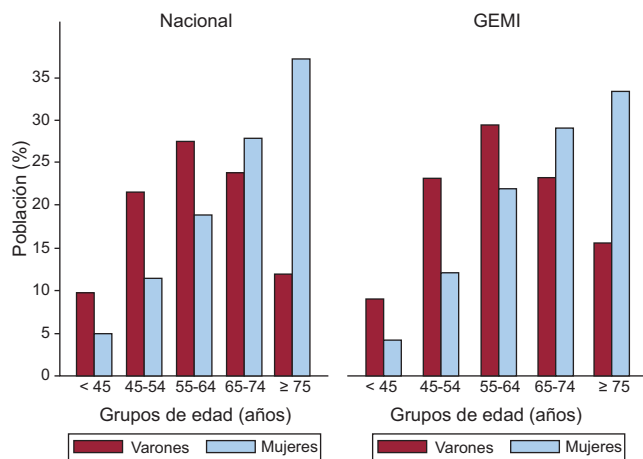
### Análisis de mortalidad según edad y sexo

En Chile se hospitalizaron 49.287 casos de IAM entre 2001 y 2007. Eran mujeres el 31,3% (n = 15.408), con una media de edad de  $68,6 \pm 13,6$  años, mientras que la de los varones fue  $61,5 \pm 13,2$  años ( $p < 0,001$ ). El registro GEMI incluyó en ese periodo a 9.278 pacientes; las mujeres eran el 27,1% (n = 2.517), con una media de edad de  $67,8 \pm 12,7$  años, mientras que la de los varones era  $61,0 \pm 12,5$  años ( $p < 0,001$ ). Al comparar ambos registros, tanto los varones como las mujeres de la base GEMI tenían una edad discretamente menor ( $p < 0,01$ ). La mayoría de los casos de varones se concentró en el grupo de 55-64 años, mientras que entre las mujeres la mayoría ocurrió en el grupo de 75 y más años. Esta distribución de los casos fue similar en ambas bases (fig. 1). La proporción de pacientes ingresados en hospitales públicos fue similar (75,7% nacional y 79,3% GEMI).

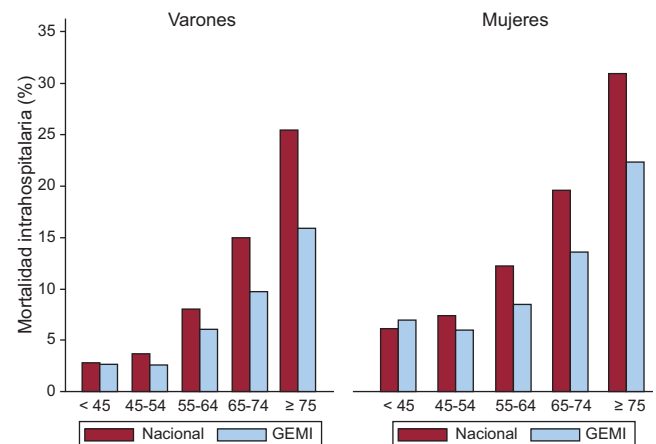
La mortalidad intrahospitalaria en el país fue del 14,2%, significativamente mayor entre las mujeres que entre los varones (el 20,4 frente al 11,3%;  $p < 0,001$ ). En el registro GEMI, la mortalidad intrahospitalaria fue menor (9,2%), y también resultó mayor entre las mujeres (el 14,2 frente al 7,3%;  $p < 0,001$ ).

El análisis de tendencia de la mortalidad según grupos de edad mostró que aumenta significativamente con la edad, tanto en varones como en mujeres y en ambos registros analizados. A escala nacional, la mortalidad intrahospitalaria aumentó en las mujeres desde el 6,2% de las menores de 45 años hasta el 30,9% entre las de 75 y más años; en los varones de los mismos grupos, desde el 2,8 hasta el 25,4% ( $p < 0,0001$  para la tendencia). La mortalidad intrahospitalaria de las mujeres fue significativamente mayor que la de los varones de todos los grupos de edad en ambas bases ( $p < 0,01$ ) (fig. 2). No se encontró interacción entre sexo y edad ( $p = 0,30$ ), pero sí entre sexo y clase Killip (I-II frente a III-IV;  $p = 0,001$ ).

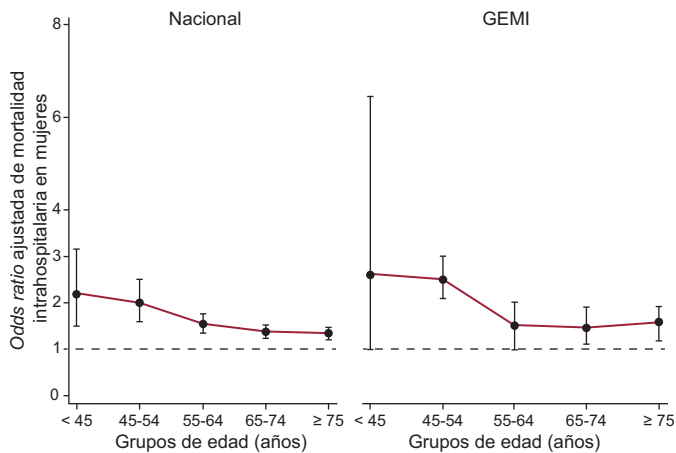
Al evaluar los riesgos estimados de muerte (OR), las mujeres jóvenes fueron las que presentaron el mayor riesgo respecto a los varones de igual franja de edad. A medida que la edad aumenta, esta diferencia disminuye, pero el riesgo es siempre significativamente mayor en mujeres. Estos resultados son similares en ambas bases analizadas, aunque la variación entre los grupos de edad es menor en el registro nacional; el riesgo descendió de OR = 2,3 (1,5-3,3) en las menores de 45 años a OR = 1,3 (1,2-2,4) en las de edad  $\geq 75$  años, mientras que en el registro GEMI disminuyó de OR = 2,7 (1,1-6,8) a OR = 1,5 (1,2-1,9). Al ajustar por nivel



**Figura 1.** Distribución por sexo y grupos de edad de los pacientes con infarto agudo de miocardio, en todo el país y en el registro GEMI, 2001-2007. GEMI: Grupo de Estudios Multicéntricos del Infarto.



**Figura 2.** Mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo de miocardio por sexo y grupos de edad, en todo el país y en el registro GEMI, 2001-2007. GEMI: Grupo de Estudios Multicéntricos del Infarto.



**Figura 3.** Riesgo de muerte intrahospitalaria por infarto agudo de miocardio estimado en mujeres (en comparación con los varones) por grupos de edad, en todo el país y en el registro GEMI, 2001-2007. Odds ratio ajustadas por nivel socioeconómico. Varones como referencia. GEMI: Grupo de Estudios Multicéntricos del Infarto.

socioeconómico, se observó la misma tendencia (fig. 3). Si bien la mortalidad absoluta nacional observada es mayor que la del registro GEMI, dado que este estudio pretende evaluar los riesgos relativos estimados y que los intervalos de confianza de las OR a escala nacional contienen los estimadores puntuales de las OR de la base GEMI, se propone utilizar la información del registro GEMI para explorar posibles explicaciones para la diferencia de riesgo entre varones y mujeres en los distintos grupos de edad de hospitales de alta complejidad.

### Análisis de factores asociados a mortalidad intrahospitalaria

Respecto al tiempo entre inicio de síntomas y consulta, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres.

**Tabla 1**

Riesgos por características clínicas y tratamiento intrahospitalario estimados en mujeres, en comparación con varones, para cada grupo de edad. Registro GEMI 2001-2007

	Grupos de edad, OR (IC95%)			
	< 55 años n = 2.734 (27,7%)	55-64 años n = 2.677 (27,2%)	65-74 años n = 2.432 (24,7%)	≥ 75 años n = 2.011 (20,4%)
Diabetes mellitus	1,61 (1,24-2,10)	1,91 (1,57-2,34)	1,57 (1,31-1,89)	1,36 (1,11-1,66)
Hipertensión arterial	1,66 (1,34-2,06)	1,82 (1,49-2,24)	1,91 (1,56-2,34)	1,60 (1,30-1,97)
Dislipemia	0,87 (0,68-1,11)	1,32 (1,08-1,61)	1,37 (1,13-1,65)	1,40 (1,13-1,74)
Obesidad	1,16 (0,88-1,54)	1,40 (1,10-1,78)	2,27 (1,80-2,88)	1,60 (1,16-2,21)
Tabaquismo	0,62 (0,50-0,78)	0,71 (0,57-0,87)	0,66 (0,53-0,83)	0,41 (0,29-0,58)
Infarto previo	0,77 (0,51-1,17)	0,80 (0,59-1,08)	0,60 (0,46-0,78)	0,66 (0,51-0,84)
IAMCEST	0,81 (0,63-1,05)	0,71 (0,58-0,88)	0,99 (0,81-1,20)	1,22 (0,99-1,49)
Clase Killip III y IV al ingreso	1,98 (1,29-3,02)	1,77 (1,26-2,50)	1,41 (1,08-1,83)	1,36 (1,06-1,75)
<i>Uso de fármacos durante la hospitalización</i>				
Estatinas	0,68 (0,55-0,84)	0,79 (0,65-0,96)	0,90 (0,75-1,07)	0,84 (0,70-1,01)
Ácido acetilsalicílico	0,38 (0,24-0,62)	0,75 (0,45-1,23)	0,91 (0,58-1,43)	1,25 (0,74-1,70)
Bloqueadores beta	0,76 (0,59-0,97)	0,75 (0,60-0,92)	0,87 (0,73-1,05)	0,90 (0,75-1,08)
IECA	0,77 (0,62-0,97)	0,79 (0,65-0,97)	0,86 (0,71-1,03)	1,09 (0,91-1,32)
Trombolisis <sup>a</sup>	0,62 (0,48-0,80)	0,96 (0,76-1,21)	1,00 (0,80-1,24)	0,77 (0,60-1,01)
Angioplastia <sup>a</sup>	1,25 (0,92-1,70)	0,75 (0,54-1,04)	0,79 (0,56-1,10)	1,05 (0,75-1,47)
Coronariografía	0,80 (0,63-0,96)	0,80 (0,66-0,97)	0,80 (0,67-0,96)	0,77 (0,63-0,95)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; OR: odds ratio.

<sup>a</sup> Sólo en IAMCEST.

La tabla 1 muestra los riesgos estimados en las mujeres para las características clínicas, los procedimientos de reperfusión y el tratamiento intrahospitalario según edad. En todos los grupos de edad, las mujeres presentaron mayor frecuencia de antecedentes de diabetes mellitus e hipertensión arterial. La dislipemia y la obesidad también fueron más frecuentes en mujeres, excepto las más jóvenes. El tabaquismo es mayor entre los varones de todos los grupos de edad, igual que el antecedente de infarto previo, aunque este sólo fue significativo sobre los 65 años. En cuanto a la condición clínica de ingreso, en todos los grupos de edad las mujeres presentaron mayor probabilidad de sufrir insuficiencia cardíaca severa (clase Killip III-IV), de mayor magnitud entre las más jóvenes (OR = 1,98; IC95%, 1,29-3,02). En cuanto al tratamiento farmacológico intrahospitalario, las mujeres de menos edad presentaron menor probabilidad de recibir terapias de reconocida eficacia clínica (estatinas, OR = 0,68; IC95%, 0,55-0,84); ácido acetilsalicílico, OR = 0,38; IC95%, 0,24-0,62, y bloqueadores beta orales, OR = 0,76; IC95%, 0,59-0,97). Asimismo se encontró menor empleo de trombolisis (OR = 0,62; IC95%, 0,48-0,80), diferencia que no se modificó al excluir del análisis a los pacientes que ingresaron en clase Killip IV (OR = 0,63; IC95%, 0,48-0,81). Además, en todas las edades se practicaron menos coronariografías a las mujeres.

Después de ajustar por características clínicas, procedimientos de reperfusión y tratamiento farmacológico en el análisis multivariable, el riesgo de muerte persiste en los grupos extremos (edad < 55 y ≥ 75 años), pero sólo en las mujeres con IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) y de mayor magnitud en las más jóvenes (tabla 2). Después de estratificar por clases Killip I-II frente a III-IV, considerando la interacción encontrada, el mayor riesgo de muerte sólo se encontró en las mujeres con IAMCEST y en clase Killip I-II para el grupo de edad < 55 años (OR = 4,27; IC95%, 2,10-8,87) y se observó una tendencia en el grupo ≥ 75 años (OR = 1,50; IC95%, 0,97-2,33).

El análisis de sensibilidad no mostró diferencias estadísticamente significativas en los riesgos estimados de ningún grupo de edad (resultados no mostrados).



**Tabla 2**

Probabilidad de muerte intrahospitalaria de las mujeres frente a los varones ajustada por edad y tipo de infarto. Registro GEMI 2001-2007

Edad	IAMCEST n = 6.151 (72,7%) OR <sup>a</sup> (IC95%)	IAMSEST n = 2.312 (27,3%) OR <sup>b</sup> (IC95%)
< 55 años	2,49 (1,29-4,82)	0,54 (0,09-3,36)
55-64 años	1,11 (0,67-1,86)	0,96 (0,41-2,24)
65-74 años	1,42 (0,96-2,10)	0,94 (0,43-2,02)
≥ 75 años	1,49 (1,05-2,11)	1,26 (0,72-2,20)

IC95%: intervalo de confianza del 95%; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

<sup>a</sup> Ajustado por antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, infarto previo, clase Killip al ingreso (I-II frente a III-IV), fármacos intrahospitalarios (ácido acetilsalicílico, estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y bloqueadores beta orales), trombolisis y angioplastia (estos modelos serían capaces de clasificar correctamente: < 55 años, al 97%; 55-64, al 95%; 65-74 años, al 91% y en el grupo ≥ 75 años, al 84%).

<sup>b</sup> Ajustado por antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, infarto previo, clase Killip al ingreso (I-II frente a III-IV), fármacos intrahospitalarios (ácido acetilsalicílico, estatinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y bloqueadores beta orales) (estos modelos serían capaces de clasificar correctamente: < 55 años, al 98%; 55-64, al 95%; 65-74, al 94% y en el grupo ≥ 75 años, al 89%).

## DISCUSIÓN

El presente estudio ratifica el mayor riesgo de muerte intrahospitalaria por IAM en las mujeres, respecto a los varones. Además, aporta evidencia sobre la heterogeneidad del pronóstico de las mujeres que presentan un IAM y son hospitalizadas, pues las jóvenes tienen mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria que los varones del mismo grupo de edad. Resultados similares se han documentado en otros estudios, que han identificado a mujeres menores de 55 años como el grupo de más alto riesgo tras ajustar por factores de confusión<sup>20</sup>. Estos resultados dan firmeza a dicha relación en un contexto diferente, como es un país de Latinoamérica. Si bien el IAM no es frecuente en mujeres jóvenes, su impacto en el entorno familiar, social y laboral lo hace un problema importante.

Algunas explicaciones para estos hallazgos apuntan a factores contextuales, como el menor nivel de ingresos que suelen presentar las mujeres, o que tienen relación directa con las características clínicas y la atención médica. En este estudio, el efecto del sexo femenino como factor de riesgo de muerte no se modifica después de ajustar por nivel socioeconómico (tipo de hospital). El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico —que sería una posible explicación para la mayor mortalidad de las mujeres al incidir en la oportunidad de recibir procedimientos de reperfusión, estrategias que reducen la mortalidad tanto en la fase aguda como tardía<sup>21-24</sup>— no mostró diferencias por sexo. En cuanto a las diferencias en la presentación del IAM, las mujeres jóvenes no tuvieron mayor prevalencia de factores de riesgo que las de más edad, pero se encontró que las menores de 55 años tenían mayor incidencia de insuficiencia cardíaca severa en el momento del ingreso. El valor pronóstico de la clase funcional Killip se ha documentado en grandes series de pacientes. Se ha demostrado que los pacientes con clase Killip de mayor gravedad tienen menos probabilidad de recibir tratamiento farmacológico y procedimientos de revascularización percutáneos, y su riesgo de muerte en la fase aguda del infarto es el doble<sup>25,26</sup>.

En cuanto al manejo intrahospitalario, se observó un menor uso de coronariografía en las mujeres, independientemente de su edad, lo que limita la posibilidad de recibir procedimientos de revascularización miocárdica. Vaccarino et al<sup>13</sup> han descrito esta

tendencia en un análisis de más de medio millón de pacientes con IAM; el empleo de coronariografía fue menor en las mujeres que en los varones, aun después de ajustar por múltiples factores. Además, en el presente estudio las mujeres menores de 55 años recibieron menos trombolíticos (pacientes elegibles), estatinas, ácido acetilsalicílico y bloqueadores beta durante la hospitalización. Otros estudios, tanto nacionales como internacionales, ya habían descrito esta brecha en el tratamiento, pero sin distinción por grupos de edad<sup>3,6,13</sup>.

Por otra parte, las características de la mortalidad extrahospitalaria por IAM podrían explicar en parte los resultados encontrados. Hay evidencia de que la mayoría de los varones mueren en la fase precoz y no llegan a un centro hospitalario; por ende, los que llegan al hospital son pacientes de mejor pronóstico. En estudios internacionales y en un análisis realizado de las defunciones ocurridas entre 1997 y 2007 en Chile, se publicó que los varones tienen más riesgo de muerte prehospitalaria<sup>27-29</sup>, posiblemente asociado a mayor incidencia de eventos de alta mortalidad en las primeras horas del infarto.

El mayor riesgo de muerte por IAM de las mujeres menores de 55 años se mantuvo al ajustar por características clínicas y de tratamiento, pero sólo las mujeres con clase Killip I y II al ingreso, y no las que ingresaron en clase Killip III y IV. Con respecto al pronóstico en pacientes en *shock*, Wong et al<sup>30</sup>, utilizando datos del *SHOCK Trial Registry*, no encontraron diferencias en mortalidad debidas al sexo incluso tras ajustar por variables clínicas y de tratamiento.

Diferencias en algunas características fisiopatológicas podrían dar cuenta del mayor riesgo observado en las mujeres jóvenes. Se ha descrito que presentan menor desarrollo de vasos colaterales, junto con mayor incidencia de vasospasmo, estados de hipercoagulabilidad y disfunción del endotelio y la musculatura lisa. Además, en este grupo se ha observado que el mecanismo del infarto obedece con mayor frecuencia a erosión y no a rotura de la placa aterosclerótica<sup>31-34</sup>.

## Fortalezas y limitaciones

La mayor fortaleza de este estudio es la inclusión de la totalidad de los casos de IAM ocurridos en Chile durante el periodo analizado, lo que asegura la representatividad de los resultados del análisis de mortalidad intrahospitalaria por edad y sexo. Se utilizó el registro GEMI para buscar posibles factores que expliquen la mayor mortalidad encontrada entre las mujeres; sin embargo, dadas las características de ese registro y por constituir una muestra no probabilística, no es posible realizar con seguridad inferencias de sus resultados a toda la población. Esto constituye una limitación del estudio. Además, ya que en esta muestra del registro GEMI sólo se han incorporado hospitales de alta complejidad (que cuentan con unidades coronarias y muchos de ellos con laboratorios de hemodinámica), por una parte, la mortalidad en ellos es menor y, por otra, los pacientes de menor riesgo clínico que evolucionan en hospitales de menor complejidad no estarían adecuadamente representados, lo que también genera un sesgo de selección que sobrestimaría el mayor riesgo de muerte de las mujeres en esta muestra. Sin embargo, en la práctica habitual, la mayoría de los pacientes ingresan en centros de alta complejidad o, después de administrárseles terapia aguda, se los traslada a ellos desde centros de menor complejidad para completar su tratamiento y el posterior estudio coronariográfico.

Otra limitación es la falta de continuidad en la participación de los hospitales durante el periodo en estudio, lo que también podría ser una fuente de sesgo de selección, a pesar de que más del 80% de la muestra se obtuvo de hospitales que sí tuvieron un registro permanente durante los 7 años analizados.

## CONCLUSIONES

Las mujeres jóvenes con IAM tienen mayor mortalidad intrahospitalaria que los varones, especialmente en el grupo de menos de 55 años de edad. El exceso de riesgo se mantiene al ajustar por nivel socioeconómico y características clínicas, como las diferencias en el tratamiento, pero sólo en el grupo de pacientes con IAMCEST con elevación del segmento ST y en clase Killip I-II, lo que indica que otras variables podrían estar implicadas en este fenómeno. En este grupo de mujeres se requiere un abordaje diagnóstico y terapéutico más agresivo. Lo anterior resulta más relevante aún por la importancia del rol de las mujeres jóvenes en la familia y la sociedad. Estos resultados observados en Chile podrían ser representativos de lo que ocurre en otros países de Latinoamérica de similar nivel de desarrollo, lo que permitiría compartir experiencias de intervenciones que resulten exitosas en el control del IAM en las mujeres.

## AGRADECIMIENTOS

A los investigadores y colaboradores del Registro GEMI de los hospitales participantes.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bases de defunciones 2009 [Internet] [citado 17 Nov 2011]. Disponible en: <http://www.deis.cl>
2. Heer T, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Gottwik M, et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *Am J Cardiol.* 2002;89:511–7.
3. Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, Hernández AF, Palacios IF, Maree AO, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;118:2803–10.
4. Nazzal NC, Campos TP, Corbalán HR, Lanús ZF, Bartolucci JJ, Sanhueza CP, et al. The impact of Chilean health reform in the management and mortality of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in Chilean hospitals. *Rev Med Chil.* 2008;136:1231–9.
5. Novack V, Cutlip DE, Jotkowitz A, Lieberman N, Porath A. Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines. *Am J Med.* 2008;121:597–603.
6. Prieto JC, Chávez E, Corbalán R, Yovanovich J, Cumsille F, Nazzal C. [Acute myocardial infarction in Chile: differences between men and women in its evolution and prognosis Multicenter Study Group on Infarction] (GEMI). *Rev Med Chil.* 1996;124:785–92.
7. Nazzal C, Alonso FT. Incidence and case fatality due to acute myocardial infarction in Chile in the period 2001–2007. *Rev Med Chil.* 2011;139:1253–60.
8. Marrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en la mujer. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:264–74.
9. Arós F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, et al. Reducción de la mortalidad precoz y a 6 meses en pacientes con IAM en el periodo 1995–2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:972–80.
10. Gottlieb S, Goldbourt U, Boyko V, Harpaz D, Mandelzweig L, Khoury Z, et al. Mortality trends in men and women with acute myocardial infarction in coronary care units in Israel. A comparison between 1981–1983 and 1992–1994 for the SPRINT and the Israeli Thrombolytic Survey Groups. *Eur Heart J.* 2000;21:284–95.
11. Maier B, Thimme W, Kallschnigg G, Graf-Bothe C, Rohnisch JU, Hegenbarth C, et al. Does diabetes mellitus explain the higher hospital mortality of women with acute myocardial infarction? Results from the Berlin Myocardial Infarction Registry. *J Invest Med.* 2006;54:143–51.
12. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation.* 2007;115:833–9.
13. Vaccarino V, Rathore SS, Wenger NK, Frederick PD, Abramson JL, Barron HV, et al. Sex and racial differences in the management of acute myocardial infarction, 1994 through 2002. *N Engl J Med.* 2005;353:671–82.
14. Vaccarino V, Horwitz RJ, 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;158:2054–62.
15. 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.
16. Levit RD, Reynolds HR, Hochman JS. Cardiovascular disease in young women: a population at risk. *Cardiol Rev.* 2011;19:60–5.
17. Champney KP, Frederick PD, Bueno H, Parashar S, Foody J, Merz CN, et al. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction. *Heart.* 2009;95:895–9.
18. Banco Mundial. Chile, Datos 2012 [citado 21 May 2012]. Disponible en: <http://datos.bancomundial.org/pais/chile>
19. StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, Texas: Stata Crop LP, Estados Unidos.
20. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med.* 1999;341:217–25.
21. Carrabba N, Santoro GM, Balzi D, Barchielli A, Marchionni N, Fabiani P, et al. In-hospital management and outcome in women with acute myocardial infarction (data from the AMI-Florence Registry). *Am J Cardiol.* 2004;94:1118–23.
22. Hurtado-Martínez J, Pinar-Bermúdez E, Teruel-Carrillo F, Gimeno-Blanes JR, Lacunza-Ruiz J, Valdesuso R, et al. Mortalidad a corto y largo plazo en mujeres con infarto de miocardio tratado con angioplastia primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1113–22.
23. Eysmann SB, Douglas PS. Reperfusion and revascularization strategies for coronary artery disease in women. *JAMA.* 1992;268:1903–7.
24. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, et al. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2005;111:940–53.
25. Pieper KS, Gore JM, FitzGerald G, Granger CB, Goldberg RJ, Steg G, et al. Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J.* 2009;157:1097–105.
26. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109:494–9.
27. Alonso FT, Nazzal C, Alvarado ME. Mortality from ischemic heart disease in Chile: who, how many, and where. *Rev Panam Salud Publica.* 2010;28:319–25.
28. Tunstall-Pedoe H, Morrison C, Woodward M, Fitzpatrick B, Watt G. Sex differences in myocardial infarction and coronary deaths in the Scottish MONICA population of Glasgow 1985 to 1991 Presentation, diagnosis, treatment, and 28-day case fatality of 3991 events in men and 1551 events in women. *Circulation.* 1996;93:1981–92.
29. Sonke GS, Beaglehole R, Stewart AW, Jackson R, Stewart FM. Sex differences in case fatality before and after admission to hospital after acute cardiac events: analysis of community based coronary heart disease register. *BMJ.* 1996;313:853–5.
30. Wong SC, Sleeper LA, Monrad ES, Menegus MA, Palazzo A, Dzavik V, et al. Absence of gender differences in clinical outcomes in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1395–401.
31. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47 Suppl 3:21–9.
32. Anderson RD, Pepine CJ. Gender differences in the treatment for acute myocardial infarction: bias or biology? *Circulation.* 2007;115:823–6.
33. Pepine CJ, Kerensky RA, Lambert CR, Smith KM, Von Mering GO, Sopko G, et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47 Suppl 3:30–5.
34. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation.* 1998;97:2110–6.