

## CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

# Papel del índice de Charlson en el pronóstico a 30 días y 1 año tras un infarto agudo de miocardio

Julio E. Núñez<sup>a</sup>, Eduardo Núñez<sup>b</sup>, Lorenzo Fácila<sup>a</sup>, Vicente Bertomeu<sup>a</sup>, Àngel Llàcer<sup>a</sup>, Vicent Bodí<sup>a</sup>, Juan Sanchis<sup>a</sup>, Rafael Sanjuán<sup>c</sup>, María L. Blasco<sup>c</sup>, Luciano Consuegra<sup>a</sup>, Àngel Martínez<sup>a</sup> y Francisco J. Chorro<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servei de Cardiologia. Hospital Clínic i Universitari. Universitat de València. Valencia.

<sup>b</sup>University of Minnesota. Minneapolis. Estados Unidos.

<sup>c</sup>Unidad Coronaria. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

**Introducción y objetivos.** El índice de Charlson (iCh) ha sido utilizado como variable de ajuste en modelos multivariados como indicador de comorbilidad. Debido a que su valor pronóstico *per se* para complicaciones cardiovasculares tras un infarto agudo de miocardio no ha sido ampliamente evaluado, nos propusimos determinar su valor predictivo para muerte de cualquier causa y/o reinfarcto, a 30 días y 1 año del evento índice.

**Pacientes y método.** Se incluyó a 1.035 pacientes con el diagnóstico de infarto (508 con elevación del segmento ST y 527 sin elevación del segmento ST). La presencia de eventos se determinó a 30 días (13,9%) y a un año (26,3%). El iCh se calculó junto con otras variables de valor pronóstico en el momento del ingreso, y se establecieron 4 grupos: 1, iCh = 0 (control); 2, iCh = 1; 3, iCh = 2, y 4, iCh  $\geq$  3. Para el análisis multivariable se utilizó la regresión de riesgos proporcionales de Cox; su poder discriminativo se evaluó mediante el índice C.

**Resultados.** Los riesgos relativos (RR) y el intervalo de confianza [IC] del 95% para las categorías del iCh fueron: a los 30 días, para la categoría 2, RR = 1,69; IC del 95%, 1,10-2,59; para la 3, RR = 1,78; IC del 95%, 1,08-2,92, y para la 4, RR = 1,57; IC del 95%, 0,87-2,83; los valores a 1 año fueron, para la categoría 2, RR = 1,62; IC del 95%, 1,18-2,23; para la 3, RR = 2,00; IC del 95%, 1,39-2,89, y para la 4, RR = 2,24; IC del 95%, 1,50-3,36. La diferencia en el índice C del modelo con y sin la variable iCh fue 0,765 y 0,750 a los 30 días y 0,751 y 0,735 a 1 año.

**Conclusiones.** El iCh proporcionó información pronóstica independiente para muerte y/o reinfarcto a los 30 días y a 1 año tras el infarto índice.

**Palabras clave:** *Infarto agudo de miocardio. Comorbilidad. Índice de Charlson.*

A este trabajo se le ha concedido el premio Fundación Mapfre Medicina de la Sociedad Española de Cardiología para jóvenes investigadores 2003.

Correspondencia: Dr. J.E. Núñez Villota.  
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.  
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: julionv@terra.es

Recibido el 27 de noviembre de 2003.

Aceptado para su publicación el 27 de mayo de 2004.

## Prognostic Value of Charlson Comorbidity Index at 30 Days and 1 Year After Acute Myocardial Infarction

**Introduction and objectives.** The Charlson comorbidity index (CCI), an indicator of comorbidity, has been used as an adjusting variable in multivariate models. Because of its prognostic value *per se* for cardiovascular complications after acute myocardial infarction (AMI), we sought to determine the predictive value of the CCI for all-cause mortality and recurrent AMI 30 days and 1 year after the index event.

**Patients and method.** We analyzed 1035 consecutive patients admitted with the diagnosis of AMI (ST elevation=508 and non-ST elevation=527). The composite endpoint was determined after 30 days (13.9%) and 1 year (26.3%) of follow-up. The CCI was calculated on admission, and other variables with prognostic value were also recorded. CCI was stratified in 4 categories: 1: CCI=0 (control), 2: CCI=1, 3: CCI=2,4: CCI $\geq$ 3. Cox proportional risks analysis was used for the multivariate analysis, and the C-statistic was calculated to assess the discriminative power of the models.

**Results.** Hazard ratios (95% CI) estimated for each category of CCI were: 2=1.69 (1.10-2.59), 3=1.78 (1.08-2.92) and 4=1.57 (0.87-2.83) at 30 days; 2=1.62 (1.18-2.23), 3=2.00 (1.39-2.89) and 4=2.24 (1.50-3.36) at 1 year. Comparisons with the C-statistic between the nested multivariate models (with and without CCI) yielded values of 0.765 vs 0.750 after 30 days, and 0.751 vs 0.735 after 1 year.

**Conclusions.** Our data indicate that CCI is an independent predictor of mortality or recurrent AMI 30 days and 1 year after the index AMI.

**Key words:** *Acute myocardial infarction. Comorbidity. Charlson comorbidity index.*

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

## INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica continúa siendo la primera causa de muerte en España, a pesar de que la tasa de mortalidad ha disminuido en las últimas décadas<sup>1</sup>. Su

**ABREVIATURAS**

IAM: infarto agudo de miocardio.  
 IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.  
 IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.  
 iCh: índice de Charlson.

manifestación más ominosa, el infarto agudo del miocardio (IAM), tiende a presentarse a partir de la quinta década de la vida y aumenta su frecuencia con la edad y con la coexistencia de factores de riesgo. En nuestro medio se estima que apenas la mitad de los pacientes con IAM tiene menos de 75 años<sup>1</sup>. En Estados Unidos, el 80% de las muertes tras un IAM se producen en los pacientes mayores de 65 años<sup>2</sup>, y en nuestro medio se obtienen cifras similares<sup>3</sup>. A pesar de ello, las guías de actualización clínica en el IAM se basan en resultados de ensayos clínicos que, por lo general, excluyen a los pacientes de mayor edad y a los que tienen un mayor número de entidades comórbidas, aunque la mayoría de los pacientes con IAM en la práctica clínica habitual forman parte de este grupo<sup>4,5</sup>. Además, el grupo de mayor edad y comorbilidad recibe menos intervenciones terapéuticas señaladas en las guías de actuación clínica<sup>6,7</sup>. El papel que desempeña la comorbilidad en el pronóstico a corto y largo plazo en el IAM no ha sido adecuadamente estudiado; la mayoría de los estudios realizados no la toman en cuenta a la hora de elaborar los modelos predictivos y la mayoría se limita a incluir sólo los factores pronósticos específicos para cada tipo de IAM<sup>8-12</sup>. Sin embargo, debido al valor pronóstico asociado a la comorbilidad comunicado por estudios realizados en otras áreas de la salud, y a la necesidad de utilizar un instrumento con el objetivo de separar el efecto de ésta de otros factores pronósticos o intervenciones terapéuticas, se han creado diferentes índices de comorbilidad<sup>13-15</sup>, entre los que destaca el índice de Charlson (iCh)<sup>16</sup>. Éste ha sido utilizado ampliamente como variable de ajuste en distintos modelos pronósticos, y su consistencia y validez han sido respaldadas por numerosos estudios<sup>14</sup>. Sin embargo, son escasas las publicaciones relacionadas con su valor predictivo *per se* para las complicaciones cardiovasculares tras un IAM<sup>17-19</sup>, a pesar de que en su composición forman parte entidades y/o factores de riesgo cardiovascular de reconocido valor pronóstico.

Este hecho nos llevó a determinar el incremento de la cantidad de información que aportaría el iCh en un paciente con IAM sobre los indicadores pronósticos tradicionalmente utilizados en este contexto clínico. Para ello, nos propusimos en el presente trabajo determinar el valor predictivo independiente del iCh en la

incidencia de mortalidad total y/o infarto recurrente a los 30 días y a 1 año de seguimiento tras la hospitalización índice.

**PACIENTES Y MÉTODO****Grupo de estudio y protocolo de actuación**

Se analizó de forma prospectiva a 1.035 pacientes que fueron ingresados consecutivamente en nuestro hospital desde el 1 de noviembre de 2000 al 28 de febrero del 2003 con el diagnóstico de IAM. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con los cambios documentados en el segmento ST del electrocardiograma presentes en el momento del ingreso: 508 pacientes tenían un IAM con ascenso del segmento ST (IAMEST), y 527 pacientes un IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST). Sobre la base de esta estratificación, se delinearon las pautas terapéuticas. Una vez admitido, el paciente fue ingresado en la unidad coronaria o en la unidad de hospitalización del servicio de cardiología siguiendo un protocolo establecido en nuestra institución. Los criterios de inclusión para el IAMEST fueron los actualmente aceptados por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón<sup>20</sup>. Como criterio enzimático indicador de necrosis se aceptó una cinética característica de lesión miocárdica (troponina I [TnI] > 1 ng/ml y/o isoenzima MB de la creatinincinasa [CK-MB] masa > 5 ng/ml); los criterios electrocardiográficos fueron definidos como una nueva elevación del segmento ST en el punto J de por lo menos 0,2 mV en V1, V2 y V3, y 0,1 mV en el resto de las derivaciones y en al menos 2 derivaciones contiguas, ocurrido durante las primeras 24 h del inicio de los síntomas. También se incluyó a los pacientes con nueva elevación del segmento ST en el electrocardiograma de presentación asociada a un episodio reciente de dolor torácico, y en los que, debido a una muerte precoz, no fue posible obtener determinaciones de marcadores de lesión miocárdica o, si fueron obtenidos, no alcanzaron los niveles indicativos de necrosis miocárdica<sup>21</sup>. Se definió un IAMSEST cuando se producía una curva enzimática de marcadores de lesión miocárdica (ya descritos para el IAMEST) y una de las siguientes circunstancias: síntomas isquémicos o alteraciones del ST (exceptuando el ascenso del ST). El paciente con IAMEST era candidato inicial para su ingreso en la unidad coronaria. En el caso del IAMSEST, los pacientes ingresaban en la unidad coronaria si se cumplían al menos uno de los siguientes supuestos: inestabilidad clínica o hemodinámica, o valores de TnI > 5 ng/ml a las 12 h del comienzo de los síntomas. La estrategia de tratamiento para cada tipo de IAM fue acorde con lo establecido por las guías de actuación nacionales e internacionales en cada momento. En general, la estrategia de manejo en cuanto a la revascularización para ambos tipos de

IAM fue conservadora, realizándose cateterismo cardíaco en casos de angina recurrente, insuficiencia cardíaca o prueba de esfuerzo positiva. La decisión de revascularización percutánea y la utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se realizó en función del criterio del hemodinamista, mientras que la decisión de realizar cirugía de revascularización se dejó en manos del cardiólogo responsable. Cabe destacar que ninguno de estos pacientes participaba en algún ensayo clínico o había sido trasladado de otros centros por su mala evolución clínica.

### Variables pronósticas y elaboración del índice de comorbilidad

Se emplearon variables de reconocido valor pronóstico, obtenidas en las primeras horas del ingreso y comunes a ambos tipos de infarto<sup>8-12</sup>. Se cuantificó la comorbilidad el primer día del ingreso mediante la aplicación del iCh, que contempla 17 categorías de comorbilidad obtenidas a través de la anamnesis y/o de la revisión de la historia clínica del paciente<sup>16</sup>. A cada categoría se le asocia una ponderación basada en el riesgo de mortalidad a 1 año. La puntuación para cada enfermo fue el resultado de la suma de los pesos de cada una de las entidades comórbidas contempladas en el iCh. Con el objeto de determinar las diferencias en la distribución de las variables basales, el iCh se clasificó en 4 niveles, usando los puntos de corte utilizados en el estudio PREDICT<sup>19</sup> y validado posteriormente en una población comunitaria en el contexto de un IAM<sup>22</sup> y con cardiopatía isquémica crónica<sup>23</sup>. Las categorías fueron: 1, pacientes con iCh = 0; 2, iCh = 1; 3, iCh = 2, y 4, iCh ≥ 3. La prevalencia de entidades comórbidas dentro de cada categoría se presenta en la tabla 1.

### Definición de eventos

Se definió como un evento la combinación de muerte de cualquier origen y/o el reingreso del paciente por un infarto recurrente. El reinfarto fue definido como una nueva elevación de los marcadores de lesión miocárdica asociada a un nuevo episodio clínico. Se establecieron como puntos de corte en el seguimiento 30 días y 1 año tras el IAM índice. El seguimiento se realizó en las consultas externas de nuestro centro hospitalario o mediante contacto telefónico por parte de personal médico de la institución.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media ± desviación estándar (DE) o como mediana (rango intercuartílico) en ausencia de distribución gaussiana, y éstas se compararon entre las 4 categorías del iCh mediante el test de ANOVA o el test de rangos lo-

garítmicos de Kruskal-Wallis, respectivamente. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes y se compararon mediante el test de la  $\chi^2$ . Las curvas de mortalidad y/o reinfarto en cada categoría del iCh fueron delineadas mediante el método de Kaplan-Meier y sus diferencias, cuantificadas mediante el test Peto-Peto-Prentice. El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox fue utilizado para los análisis multivariantes. La selección de las variables en la construcción de los modelos se realizó predominantemente sobre la base del conocimiento previo del valor pronóstico de dichas variables (epidemiológica, clínica, bioquímica, tipo de infarto y lugar inicial de ingreso) independientemente de su significación estadística. Las variables que no fueron consideradas según el criterio anterior sólo fueron incluidas si en el análisis univariable presentaban un valor de  $p < 0,20$ . Una vez establecido el modelo inicial o modelo completo, se procedió a su simplificación mediante la estrategia de exclusión secuencial *stepdown*<sup>24,25</sup>. El supuesto de proporcionalidad del riesgo fue evaluado mediante el análisis de los «residuos de Schoenfeld», y la forma funcional de las variables cuantitativas (relación log-lineal) fue determinada mediante «polinomios fraccionados». Los coeficientes estimados fueron expresados como riesgo relativo (RR), con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). El poder discriminativo de los modelos ajustados fue evaluado mediante el índice C de Harrell para datos censurados<sup>25</sup>, definido en este contexto como la probabilidad de éxito en el ordenamiento de 2 sujetos en relación con el mayor tiempo de supervivencia. Su valor igual a 0,5 indica predicciones al azar, y 1 indica una perfecta discriminación. La comparación del índice C de cada modelo con y sin la variable iCh nos informa sobre el valor incremental de éste en relación al resto de las variables. La calibración de los modelos fue evaluada mediante la gráfica de las diferencias entre la probabilidad de supervivencia derivada del modelo y la observada a través de las curvas de Kaplan-Meier, a tiempos específicos de seguimiento. En todos los casos se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico S-Plus y STATA 8.2.

## RESULTADOS

### Características basales

Las entidades comórbidas más frecuentes en orden decreciente fueron: diabetes mellitus sin complicaciones de órgano diana (21,5%), historia previa de IAM (17,6%), antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (8,6%), accidente cerebrovascular (6,6%), insuficiencia cardíaca (6,4%), enfermedad vascular periférica (5,5%) y enfermedad renal (4,1%) (tabla 1). El 49,1% de la muestra ingresó por IA-

**TABLA 1. Prevalencia de las entidades comórbidas en cada categoría del índice de Charlson, y su ponderación original**

Entidades comórbidas	Ponderación asignada*	Población total (n = 1.035)
Infarto agudo de miocardio	1	181 (17,6%)
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	66 (6,4%)
Enfermedad vascular periférica	1	57 (5,5%)
Enfermedad cerebrovascular	1	68 (6,6%)
Demencia	1	15 (1,5%)
Enfermedad pulmonar crónica	1	89 (8,6%)
Enfermedad reumática	1	6 (0,6%)
Úlcera péptica	1	40 (3,9%)
Enfermedad hepática leve	1	13 (1,3%)
Diabetes leve a moderada	1	222 (21,5%)
Diabetes con complicaciones crónicas	2	17 (1,6%)
Hemiplejía o paraplejía	2	5 (0,5%)
Enfermedad renal	2	42 (4,1%)
Tumores malignos	2	15 (1,5%)
Enfermedad hepática moderada o grave	3	0
Tumor sólido metastático	6	7 (0,7%)
Sida	6	0

\*Ponderación de cada variable contemplada en el índice de Charlson.

MEST. La edad media de nuestra población fue de 68 ± 13 años y el 67,9% fueron varones. En la tabla 2 se

muestran las características clínicas, demográficas y de laboratorio de la población, estratificadas de acuerdo con las categorías del iCh. Hubo un incremento proporcional en la edad, la clase Killip 2 y 3, y la hipertensión arterial. Como cabía esperar, debido a que forman parte de la construcción del índice, hubo un aumento de la proporción de pacientes con historia previa de IAM, diabetes mellitus y enfermedad arterial periférica en las categorías de éste. La tendencia fue decreciente en la proporción de pacientes con IA-MEST, shock cardiogénico, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y fumadores.

## Objetivos

En la población total se detectaron 144 (13,9%) eventos a los 30 días y 272 (26,3%) a 1 año de seguimiento. La incidencia de eventos en cada una de las categorías del iCh (1-4) fueron del 8,8; el 16,8; el 22,1, y el 23,1% ( $p < 0,001$ ) a los 30 días, y del 14,9; el 28,7; el 40,0, y el 55,9% ( $p < 0,001$ ) a 1 año, respectivamente (tabla 3). El análisis estratificado según los componentes del evento mostró incrementos en la mortalidad y el reinfarcto a través de las categorías del iCh a 1 año. A los 30 días, estas diferencias fueron menos notorias para mortalidad y no significativas para el

**TABLA 2. Características de la población al ingreso, estratificada según las categorías del índice de Charlson**

Variables	Índice de Charlson				p
	iCh = 0 (n = 481)	iCh = 1 (n = 321)	iCh = 2 (n = 140)	iCh ≥ 3 (n = 93)	
Edad, años	66 ± 14	68 ± 12	73 ± 11	73 ± 10	< 0,001
Varones, n (%)	318 (66,1)	228 (71,0)	91 (65,0)	66 (71,0)	0,378
IAMEST, n (%)	209 (42,7)	180 (57,5)	75 (53,6)	44 (47,3)	0,003
Días de hospitalización	8 (7-10)	9 (7-12)	9 (7-12)	10 (7-14)	0,012
Clase Killip al ingreso, n (%)					< 0,001
I	391 (81,3)	220 (68,5)	79 (56,4)	42 (45,2)	
II	56 (11,6)	59 (18,4)	33 (23,6)	25 (26,9)	
III	26 (5,4)	32 (10,0)	22 (15,7)	25 (26,9)	
IV	8 (1,7)	10 (3,1)	6 (4,3)	1 (1,1)	
Historia familiar de cardiopatía isquémica, n (%)	48 (10,1)	22 (6,9)	4 (2,9)	4 (4,3)	0,018
Dislipemia, n (%)	176 (36,6)	145 (45,2)	62 (44,3)	31 (33,3)	0,034
Antecedentes de enfermedad arterial periférica/ictus, n (%)	25 (5,2)	42 (13,1)	50 (35,7)	44 (47,3)	< 0,001
Antecedentes de ACP, n (%)	3 (0,6)	18 (5,6)	6 (4,3)	5 (5,4)	0,001
Antecedentes de revascularización quirúrgica, n (%)	7 (1,5)	15 (4,7)	4 (2,9)	2 (2,2)	0,055
Antecedentes de IAM, n (%)	0	85 (26,5)	52 (37,1)	44 (47,3)	< 0,001
Tabaquismo, n (%)	172 (35,8)	117 (36,5)	32 (22,9)	17 (18,3)	< 0,001
Hipertensión, n (%)	272 (56,6)	201 (66,6)	96 (68,6)	67 (72,0)	0,006
Diabetes mellitus, n (%)	72 (15,0)	156 (48,6)	79 (56,4)	61 (65,6)	< 0,001
Leucocitos, por 10 <sup>3</sup>	9,6 (7,9-11,9)	10,2 (8,5-12,9)	9,8 (8,6-13,4)	11,2 (8,5-13,5)	< 0,001
Creatinina sérica, mg/dl	1,0 (0,8-1,2)	1,2 (0,9-1,6)	1,2 (0,9-1,4)	1,4 (1,0-2,5)	0,068
Colesterol, mg/dl	192 ± 39	188 ± 41	188 ± 42	180 ± 39	0,069
cLDL, mg/dl	127 ± 33	123 ± 34	120 ± 33	113 ± 33	0,003
cHDL, mg/dl	39 ± 11	37 ± 8	40 ± 9	38 ± 8	0,091
Triglicéridos, mg/dl	128 (101-163)	129 (103-166)	129 (100-174)	133 (102-162)	0,744

ACPT: angioplastia transluminal percutánea; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IAM: infarto agudo del miocardio; IAMEST: infarto con elevación del segmento ST.

Las variables continuas se representan con su media ± desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico).

TABLA 3. Objetivos clínicos estratificados según categorías del índice de Charlson

Eventos	Categorías del índice de Charlson (iCh)				p
	iCh = 0 (n = 481)	iCh = 1 (n = 321)	iCh = 2 (n = 140)	iCh ≥ 3 (n = 93)	
<b>Seguimiento a 30 días</b>					
Muerte y/o reinfarto, n (%)	38 (8,8)	54 (16,8)	31 (22,1)	21 (23,1)	< 0,001
Mortalidad global, n (%)	28 (5,8)	37 (11,5)	26 (18,6)	18 (19,4)	< 0,001
Reinfarto, n (%)	14 (2,9)	20 (6,2)	8 (5,7)	5 (5,4)	0,130
<b>Seguimiento a 1 año</b>					
Muerte y/o reinfarto, n (%)	72 (14,9)	92 (28,7)	56 (40,0)	52 (55,9)	< 0,001
Mortalidad global, n (%)	47 (9,8)	52 (16,2)	38 (27,1)	35 (37,6)	< 0,001
Reinfarto, n (%)	37 (7,7)	46 (14,3)	24 (17,1)	25 (26,9)	< 0,001

reinfarto (tabla 3). La curva de supervivencia de Kaplan-Meier a un año (fig. 1B) muestra diferencias significativas en la proporción del evento para las 4 categorías del iCh a un año; a los 30 días (fig. 1A) hubo superposición en las categorías 3 y 4, aunque la diferencia de la tasa de eventos entre las categorías 2 y 3-4 con respecto a la categoría 1 persistían.

### Análisis multivariable

Se crearon modelos multivariados a los 30 días y a 1 año de seguimiento (tabla 4). Las variables retenidas en el modelo final a 1 año fueron: clasificación Killip (como variable ordinal), edad (cuantitativa), iCh categorizado, sexo interactuando con tipo de infarto (IAM-EST e IAMSEST), creatinina  $\geq 1,4$  mg/dl, frecuencia cardíaca  $> 90$  lat/min y presión arterial sistólica  $< 110$  mmHg. Estas variables en conjunto representan el 97% del poder predictivo del modelo completo, con 16 variables predictoras. El modelo final a los 30 días fue similar en las covariables, excepto por: a) el diferente orden jerárquico; b) la ausencia del término de interacción entre el tipo de infarto y el sexo, y c) la creatinina y la frecuencia cardíaca se incluyeron como

variables cuantitativas. Los RR y sus respectivos IC del 95% se muestran en la tabla 4. A los 30 días, el gradiente de riesgo sólo se incrementó para las categorías 1 (69%) y 2 (78%), mientras que a 1 año, dicho gradiente de riesgo fue evidente para todas las categorías.

### Validación de los modelos

La aportación en cuanto a habilidad discriminativa de los modelos debido a la inclusión del iCh fue evaluada mediante la comparación del índice C con y sin éste. A los 30 días, los valores para el índice C fueron 0,765 y 0,750, y a un año 0,751 y 0,735, con y sin el iCh, respectivamente. Las curvas de calibración de ambos modelos mostraron una excelente concordancia entre los tiempos de supervivencia calculados y los observados, con puntos específicos de corte en el seguimiento.

### DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran que la comorbilidad presente en el momento del ingreso y

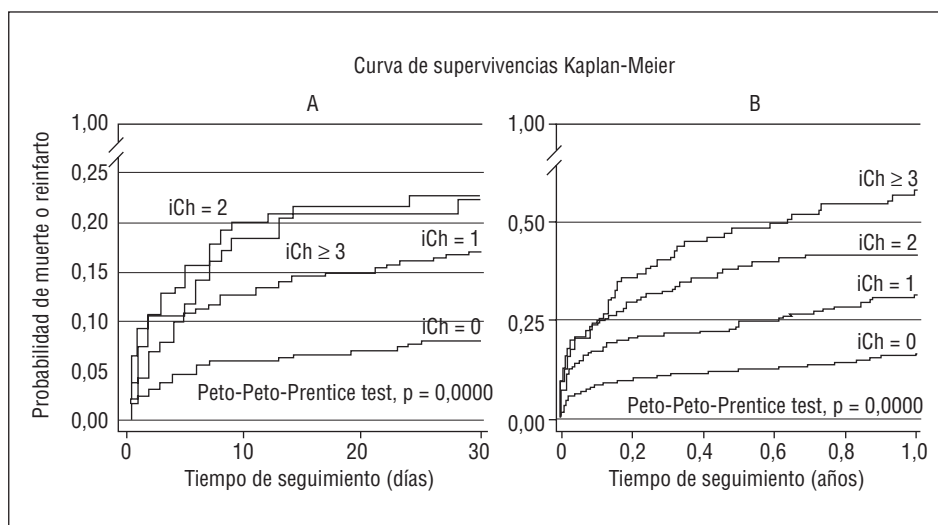


Fig. 1. Diferencias significativas en las proporciones de mortalidad y/o reinfarto entre las categorías del índice de Charlson (iCh) por el método de Kaplan-Meier, a los 30 días (A) y a 1 año (B) de seguimiento.

TABLA 4. Modelo multivariado de Cox para muerte y/o reinfarto

Covariables	Seguimiento a 30 días		Seguimiento a 1 año	
	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Índice de Charlson		0,004		< 0,001
1 (iCh = 0)	1		1	
2 (iCh = 1)	1,69 (1,10-2,59)		1,62 (1,18-2,23)	
3 (iCh = 2)	1,78 (1,08-2,92)		2,00 (1,39-2,89)	
4 (iCh ≥ 3)	1,57 (0,87-2,83)		2,24 (1,50-3,36)	
Clase Killip		< 0,001		< 0,001
1	1		1	
2	0,97 (0,59-1,60)		1,35 (0,98-1,85)	
3	2,54 (1,61-4,02)		1,92 (1,35-2,74)	
4	10,40 (5,48-19,75)		9,51 (5,56-16,27)	
Edad, años	1,04 (1,02-1,05)	< 0,001	1,03 (1,02-1,05)	< 0,001
Sexo, varón			1,39 (0,96-2,01)	0,077
Sexo* IAMEST			0,46 (0,28-0,75)	0,002
PAS < 110 mmHg	1,81 (1,05-3,13)	0,034	1,59 (1,05-2,42)	0,03
FC, por 10 lat/min	1,10 (1,01-1,20)	0,032		
FC > 90 lat/min			1,67 (1,28-2,18)	< 0,001
Creatinina, mg/dl	1,22 (1,08-1,37)	0,002		
Creatinina > 1,3 mg/dl			1,87 (1,42-2,46)	< 0,001

FC: frecuencia cardíaca; IAMEST: infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST; PAS: presión arterial sistólica; RR: riesgo relativo.

\* Los coeficientes y sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) no se presentan en la tabla para la variable tipo de infarto (IAMEST) debido a que ambos modelos fueron estratificados según ésta; de igual manera, la variable sexo como efecto principal fue omitida del modelo a los 30 días por la misma razón. Dicha estratificación obedece a que dichas variables no cumplían el supuesto de proporcionalidad.

Evento mayor ha sido definido como la ocurrencia de reinfarto o muerte de cualquier causa, cualquiera que ocurra primero.

cuantificada mediante el iCh está asociada a un aumento de la incidencia de mortalidad y/o reinfarto a los 30 días y a 1 año de seguimiento. Además, nuestros resultados confirman un incremento del poder discriminativo de los modelos (tanto a los 30 días como a 1 año) sobre la base de la comparación del índice C; su estabilidad y capacidad predictiva fue demostrada por una excelente concordancia entre el tiempo de supervivencia observado y el predicho por el modelo de Cox.

La comorbilidad asociada es un aspecto importante en el paciente con cardiopatía isquémica que influye no sólo en el pronóstico, sino también en el diagnóstico, la calidad de vida y la selección del tratamiento. Los instrumentos creados para cuantificar la severidad de la comorbilidad pueden clasificarse según método utilizado para la obtención de la información<sup>14</sup>. El índice de Kaplan-Feinstein y el iCh se derivan de la información primaria, es decir, la obtenida directamente del médico o la enfermera, o bien de la revisión de la historia clínica del paciente. La información secundaria es la obtenida de las bases de datos administrativas; en este grupo, por ejemplo, se incluyen las adaptaciones del iCh. Son escasas las publicaciones relacionadas con el papel de la comorbilidad en el paciente con IAM<sup>17-19,26</sup>. El PREDICT<sup>19</sup> y el Cooperative Cardiovascular Project (CCP)<sup>18</sup> son 2 estudios observacionales recientes que han elaborado puntuaciones con fines pronósticos en pacientes con cardiopatía isquémica aguda, en cuya construcción se incluyen enti-

dades comórbidas. En el CCP<sup>18</sup>, la mortalidad global al año fue significativamente superior en pacientes con parámetros que describen un estado funcional disminuido (incontinencia e incapacidad para caminar) adicional a una enfermedad con reconocido valor pronóstico, como la enfermedad vascular periférica y la historia de insuficiencia cardíaca. Dentro de los componentes de la puntuación pronóstica del PREDICT score para la mortalidad postinfarto a los 6 años se incluye el iCh. Su relevancia como componente de esta puntuación pronóstica ha sido revisada por Singh et al<sup>22</sup>, que comparan la habilidad discriminativa del TIMI risk score frente al PREDICT score para predecir la mortalidad a largo plazo en pacientes postinfarto, observando una superioridad en el PREDICT score atribuida en gran medida a la inclusión del iCh en su diseño. Además de la ausencia del ajuste por comorbilidad en los modelos pronósticos, la actual estratificación del riesgo postinfarto se basa en la suma de puntuaciones pronósticas derivadas de los resultados de ensayos clínicos que difícilmente pueden extenderse a la población general<sup>8-12</sup>. Además, algunos se sustentan en pruebas invasivas o no invasivas que no son accesibles a todos los enfermos<sup>6,27</sup>.

El hecho de haber utilizado el iCh como indicador pronóstico independiente en nuestros resultados, tanto a corto como a largo plazo, corrobora indirectamente los hallazgos de Singh et al<sup>22</sup> y Krumholz et al<sup>18</sup> en el sentido de la necesidad de incluirlo como covariable y así obtener del modelo una capacidad predictiva ma-

yor. A esto se agrega la factibilidad en la obtención precoz de la información que forma parte del índice y la facilidad en la obtención de la suma final.

Para explicar la asociación encontrada entre el iCh y el mayor número de muertes y/o reinfaros, postulamos que podría deberse a que 8 de las variables utilizadas en la construcción del iCh son reconocidos factores de riesgo cardiovascular o entidades nosológicas con un sustrato patogénico aterosclerótico. Desde un punto de vista analítico, queremos recalcar la ventaja de utilizar un índice que agrupe estos componentes de riesgo cardiovascular en contraste con la utilización de dichas variables de forma individual: *a)* la introducción de un excesivo número de variables en un modelo multivariable hace difícil su calibración, perdiendo así valor clínico, y *b)* los efectos de multicolinealidad se hacen más marcados, con distorsión en los coeficientes de regresión, sus errores estándar y, muchas veces, con la inversión de la dirección del efecto correspondiente a dicho coeficiente.

### Limitaciones

Reconocemos varias limitaciones: *a)* las inherentes a todo estudio observacional para conseguir un apropiado equilibrio entre la validez interna y la externa, y *b)* la ausencia de ajuste en los modelos multivariables por indicadores pronósticos de valor reconocido. Las variables obtenidas en la evolución ulterior del paciente, como la fracción de eyección, la coronariografía, etc., presentan el inconveniente de que sólo son aplicables a la población que sobrevive las primeras 24-48 h, y muchos de estos estudios se deciden sobre la base de la evolución clínica del enfermo. Por otro lado, la inclusión en nuestro análisis de 2 poblaciones heterogéneas, pacientes con IAMEST e IAMSEST, que difieren significativamente en cuanto a su fisiopatología, incidencia de complicaciones cardiovasculares y muerte a corto plazo<sup>28</sup>, conllevaría en teoría la omisión de variables de ajuste específicas para cada tipo de IAM. A pesar de ello, justificamos la inclusión de estas 2 poblaciones, primero, por el aumento del poder estadístico para el análisis; segundo, porque forman parte de un mismo proceso subyacente (en el espectro continuo de la aterosclerosis), y tercero, por la comparabilidad, ya que la mayoría de los estudios observacionales en el IAM no hacen dicha separación<sup>11,17-19</sup>. Por tanto, creemos que, de haber algún sesgo en nuestros resultados, no debe ser de una magnitud significativa para invalidarlos, debido a que hemos sido cuidadosos en la selección de nuestras covariables, para lo que utilizamos un criterio clínico, y nos basamos en los resultados de estudios publicados con una alta fiabilidad.

### CONCLUSIONES

La comorbilidad presente al momento de un IAM,

cuantificada a través del iCh, es un factor pronóstico independiente de la incidencia de mortalidad total y/o reinfaros a 1 año de seguimiento; a los 30 días, dicha asociación fue significativa sólo para las categorías 2 y 3. Según nuestros hallazgos, sugerimos la realización de futuros estudios con el fin de corroborar el impacto de la comorbilidad en el pronóstico y en la selección de procedimientos diagnósticos y terapéuticos durante un IAM. De ser así, el iCh complementaría a otras puntuaciones pronósticas ya establecidas en la estratificación de riesgo post-IAM, aunque cabe destacar que su efecto discriminativo se hace más prominente a partir del primer mes.

### BIBLIOGRAFÍA

- Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:337-46.
- Beller GA. Are you ever too old to be risk stratified? *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1399-401.
- Sala J, Marrugat J, Masia R, Elosua R, Rolfz I, Pena A. Tasa de incidencia y mortalidad poblacional y hospitalaria del IAM en los mayores de 74 años en Girona [resumen]. *Rev Esp Cardiol* 2000;53(Supl 2):71.
- Krumholz HM, Gross CP, Peterson ED, Barron HV, Radford MJ, Parsons LS, et al. Is there evidence of implicit exclusion criteria for elderly subjects in randomized trials? Evidence from the GUSTO-1 study. *Am Heart J* 2003;146:839-47.
- Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J* 2003;146:250-7.
- Alexander KP, Galanos AN, Jollis JG, Stafford JA, Peterson ED. Post-myocardial infarction risk stratification in elderly patients. *Am Heart J* 2001;142:37-42.
- Barakat K, Wilkinson P, Deane A, Fluck D, Ranjadayalan K, Timmis A. How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:955-9.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.
- Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659-68.
- Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, De Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-7.
- Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345-53.
- Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results

- from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557-67.
13. Harboun M, Ankri J. Indices de comorbidité: revue de la littérature et application aux études des populations «âgées». *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001;49:287-98.
  14. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. A critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003;56:221-9.
  15. Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT. Adjustment for comorbidity in studies on health status in ESRD patients: which comorbidity index to use? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:478-85.
  16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
  17. Krumholz HM, Chen J, Wang Y, Radford MJ, Chen YT, Marciniak TA. Comparing AMI mortality among hospitals in patients 65 years of age and older: evaluating methods of risk adjustment. *Circulation* 1999;99:2986-92.
  18. Krumholz HM, Chen J, Chen YT, Wang Y, Radford MJ. Predicting one-year mortality among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:453-9.
  19. Jacobs DR Jr, Kroenke C, Crow R, Deshpande M, Gu DF, Gatewood L, et al. PREDICT: a simple risk score for clinical severity and long-term prognosis after hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina: the Minnesota heart survey. *Circulation* 1999;100:599-607.
  20. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
  21. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, et al. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2114-30.
  22. Singh M, Reeder GS, Jacobsen SJ, Weston S, Killian J, Roger VL. Scores for post-myocardial infarction risk stratification in the community. *Circulation* 2002;106:2309-14.
  23. Sachdev M, Sun JL, Tsatis AA, Nelson CL, Mark DB, Jollis JG. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:576-82.
  24. Ambler G, Brady AR, Royston P. Simplifying a prognostic model: a simulation study based on clinical data. *Stat Med* 2002;21:3803-22.
  25. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-87.
  26. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
  27. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:561-82.
  28. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1571-80.