

Influencia del sexo en la mortalidad a largo plazo de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada o deprimida

Alfonso Varela Román, Lilian Grigorian Shamagian, Manuel A. Bandín Diéguez, Pedro Rigueiro Veloso y José R. González-Juanatey

Servicio de Cardiología y Unidad Coronaria. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. A Coruña. España.

Introducción y objetivos. Hay una relativa controversia sobre el impacto del sexo en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca y es escasa la información acerca de su influencia en el grupo de pacientes con función sistólica ventricular izquierda conservada. El objetivo es estudiar la influencia del sexo en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca, así como en los subgrupos con función sistólica conservada y deprimida.

Pacientes y método. Se incluyó a 1.252 pacientes, 767 varones (61,3%), ingresados con insuficiencia cardíaca en un servicio de cardiología de un hospital terciario. La mediana del seguimiento ha sido de 2,3 años, con una mortalidad total al final de los 12 años de seguimiento de un 41%. El 60,2% presentaba una fracción de eyección < 50%. Las mujeres tuvieron mayor edad ($73,4 \pm 10,0$ frente a $66,8 \pm 11,9$ años; $p < 0,001$), mayor proporción de función sistólica conservada (el 52,2 frente al 31,9%; $p < 0,001$) y menor proporción de cardiopatía isquémica (el 44,1 frente al 53,2%; $p < 0,001$).

Resultados. La influencia del sexo en el pronóstico no alcanzó significación estadística en el análisis multivariable en el grupo global (varón frente a mujer *hazard ratio* [HR] = 1,253; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,978-1,605; $p = 0,074$). Tampoco se objetivaron diferencias significativas en la supervivencia entre ambos sexos cuando se analizaron los subgrupos de función sistólica conservada y deprimida.

Conclusiones. En nuestro estudio no observamos influencia significativa del sexo en la mortalidad de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca ni tampoco en los subgrupos de función sistólica conservada y deprimida, a pesar de la tendencia hacia una mayor mortalidad en el grupo de los varones.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca. Pronóstico. Sexo.*

Influence of Sex on Mortality in Hospitalized Patients With Congestive Heart Failure and Preserved or Depressed Systolic Function

Introduction and objectives. There is some controversy about the impact of sex on mortality in patients with heart failure. Moreover, little is known about its influence on prognosis in patients with preserved systolic function. The objective of this study was to investigate the influence of sex on survival in patients with heart failure, including subgroups with preserved or depressed left ventricular ejection fraction (LVEF).

Patients and method. The study included 1252 patients (767 male, 61.3%) who were admitted with heart failure to the cardiology department of a tertiary hospital. The median follow-up period was 2.3 years, with the mortality rate rising to 41% after 12 years of follow-up. A LVEF less than 50% was observed in 60.2% of patients. Female patients were older (73.4 ± 10.0 years vs 66.8 ± 11.9 years; $P < .001$), a higher proportion had preserved systolic function (52.2% vs 31.9%; $P < .001$), and fewer had ischemic cardiopathy (44.1% vs 53.2%; $P < .001$).

Results. In the group as a whole, the influence of sex on prognosis did not reach statistical significance: the hazard ratio in males compared with females was 1.253 (95%CI, 0.978-1.605; $P = .074$). In addition, no influence of sex on survival was observed in subgroups with preserved or depressed systolic function.

Conclusions. In a large cohort, we did not observe any influence of sex on mortality in hospitalized patients with heart failure, either in the group as a whole or in subgroups with preserved or depressed left ventricular systolic function, despite a tendency towards higher mortality in males.

Key words: *Heart failure. Prognosis. Sex.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. J.R. González-Juanatey.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario.
Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela. A Coruña. España.
Correo electrónico: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es

Recibido el 6 de mayo del 2004.
Aceptado para su publicación el 22 de junio del 2005.

ABREVIATURAS

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.
 FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.
 FSC: función sistólica conservada.
 FSD: función sistólica deprimida.
 FSVI: función sistólica del ventrículo izquierdo.
 IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y gasto sanitario¹⁻³. Aunque se han descrito diversos marcadores demográficos con influencia pronóstica, tan sólo la edad se mantiene en la práctica totalidad de todos ellos como un potente predictor de la supervivencia⁴⁻⁷. Por el contrario, hay una relativa controversia sobre el impacto del sexo en la mortalidad de los pacientes hospitalizados por ICC. Así, aunque en algunos estudios, la mayoría de ellos realizados en pacientes con función sistólica ventricular izquierda deprimida (ICC-FSD), se ha observado que ser varón es un predictor independiente de mortalidad durante el seguimiento⁸⁻¹¹, en otros no se han encontrado diferencias en la supervivencia^{12,13}, e incluso en la base de pacientes incluidos en el estudio SOLVD la mortalidad de las mujeres era significativamente mayor que la de los varones¹⁴. De manera reciente, Martínez-Sellés et al¹⁵ han descrito que los varones con ICC-FSD muestran una mortalidad significativamente mayor que las mujeres, sin diferencias entre sexos en el grupo con ICC-FSC. A pesar de ello, la información sobre la influencia del sexo en el pronóstico de pacientes con ICC es escasa y discordante, de forma especial en el grupo con función sistólica ventricular izquierda conservada (ICC-FSC).

Las características de los pacientes incluidos en los diferentes estudios podrían condicionar los resultados. En varios de ellos se incluye a una proporción limitada de mujeres^{9,10}, en línea con lo observado en la práctica totalidad de los ensayos clínicos en la ICC y, asimismo, en muchos de ellos no se ofrece información sobre la función ventricular⁸ o bien ésta se limita a pacientes con ICC-FSD^{9,10}. Además, las diferencias en el perfil clínico de los pacientes, con una mayor proporción de cardiopatía isquémica en los varones¹⁶, en la utilización de fármacos de reconocido beneficio pronóstico¹⁷, en la calidad de los controles y el seguimiento clínico¹⁸, así como una posible diferencia en la historia natural de la enfermedad entre mujeres y varones podrían justificar la disparidad de los hallazgos.

Nuestro objetivo fue estudiar la influencia del sexo (mujeres frente a varones) en la supervivencia a largo plazo de pacientes hospitalizados por ICC, tanto en el

grupo total de pacientes con la enfermedad como en los subgrupos con ICC-FSC e ICC-FSD.

PACIENTES Y MÉTODO**Población de estudio**

Se recogieron datos de las historias clínicas de todos los pacientes ingresados con ICC y dados de alta en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela en el período comprendido entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 2002. En el presente análisis se incluyó a aquellos en los que se había realizado un ecocardiograma con evaluación de la función sistólica ventricular izquierda (FSVI). Los pacientes no incluidos en el presente análisis por no disponer de estudio ecocardiográfico (407 pacientes) eran mayores ($73,0 \pm 11,4$ frente a $69,2 \pm 11,8$ años; $p < 0,001$), sin que se observaran otras diferencias estadísticamente significativas con respecto a aquellos en los que este estudio se realizó durante los primeros días del ingreso hospitalario.

Para definir la ICC se utilizó una modificación de los criterios de Framingham. Se consideraron criterios mayores: la disnea paroxística nocturna, la ortopnea, los crepitantes, la ingurgitación venosa yugular, el tercer ruido, los signos radiológicos de congestión pulmonar y la cardiomegalia; como criterios menores se incluyeron: la disnea de esfuerzo, los edemas, la hepatomegalia y el derrame pleural. Se consideró el diagnóstico de ICC cuando se cumplían al menos 2 criterios mayores o bien 1 criterio mayor y 2 menores. En aquellos casos en los que la selección de un determinado paciente se basaba en los criterios menores, se descartaban otras posibles causas de su presencia.

La función sistólica se consideró conservada cuando la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) determinada por ecocardiograma era $\geq 50\%$ y deprimida cuando era $< 50\%$.

Se recogieron datos de las principales características clínicas, las exploraciones complementarias y referentes al tratamiento prescrito en el alta hospitalaria. Se registraron también los días del ingreso hospitalario. En los pacientes que presentaron más de un ingreso por ICC durante los 12 años del período de estudio, sólo se tomó el primero en el que se dispuso de datos ecocardiográficos sobre FSVI.

Los datos clínicos fueron recogidos durante todo el período del estudio de forma prospectiva. Sin embargo, para el análisis de supervivencia la información se obtuvo de los datos del archivo general del hospital y se realizó una entrevista telefónica en el mes de abril de 2003.

Tanto la selección de los candidatos para ser incluidos en el presente estudio como la recogida de los datos fue realizada por personal del servicio con amplia experiencia en ICC.

Etiología

Se consideró que había cardiopatía isquémica cuando se cumplía alguna de las siguientes condiciones: diagnóstico de cardiopatía isquémica; antecedente de ingreso previo por evento coronario agudo (infarto agudo de miocardio o angina inestable); antecedente de revascularización miocárdica quirúrgica o percutánea; presencia de ondas Q patológicas en el electrocardiograma (ECG) realizado durante el ingreso, y coronariografía con estenosis $\geq 50\%$ en al menos un vaso coronario. El diagnóstico de cardiopatía valvular se estableció sobre la base de la presencia de un diagnóstico clínico de cardiopatía valvular y los hallazgos del estudio ecocardiográfico y/o del cateterismo cardíaco. En la mayoría de los casos se trataba de pacientes no susceptibles de intervención quirúrgica debido a lo evolucionado de su cardiopatía y a la presencia de comorbilidades. Los pacientes con cardiopatía valvular susceptible de corrección quirúrgica o percutánea fueron excluidos. La hipertensión arterial (HTA) se consideró en aquellos casos en los que había un diagnóstico previo, o bien en pacientes que recibían o que precisaron tratamiento farmacológico antihipertensivo para el control de las cifras de presión arterial. El diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática se reservó para casos con depresión de la función sistólica y crecimiento ventricular izquierdo en los que no había evidencia de los condicionantes etiológicos anteriores.

Análisis estadístico

Las variables categóricas o dicotómicas se expresan en porcentajes y se utilizan la prueba estadística de la χ^2 o el test exacto de Fisher para su comparación. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar y se utiliza la prueba de la t de Student para la comparación entre grupos.

Se realizaron curvas de supervivencia, mediante el método de Kaplan-Meier, en el grupo total de pacientes y en los grupos de ICC-FSD e ICC-FSC, para los varones y para las mujeres, y se utilizó el test de rangos logarítmicos para valorar las diferencias de supervivencia entre los grupos.

Se realizó un análisis univariable para determinar las variables con influencia en el pronóstico en el grupo global de pacientes estudiados. Finalmente se realizó análisis multivariable mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox en el que se incluyeron de forma simultánea las variables significativas en el análisis univariable y las que se consideraron necesarias para ajustar el modelo (HTA, sexo y FSVI). Asimismo, se han realizado análisis multivariables independientes en los subgrupos de pacientes con ICC-FSC e ICC-FSD ingresados entre los años 1991-1996 y entre 1997-2002, en los que el sexo se ajustó por variables con posible influencia pronóstica (edad, etiología, dia-

betes mellitus, HTA, hiperlipemia, bloqueo de la rama izquierda del haz de His, clase funcional de NYHA, tratamiento prescrito en el alta hospitalaria con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y bloqueadores beta).

RESULTADOS

Características de la muestra

La muestra está constituida por 1.252 pacientes ingresados durante el período del estudio por ICC a los que se realizó un estudio ecocardiográfico durante dicho ingreso en el que se pudo determinar la FEVI. La edad media fue de $69,4 \pm 11,7$ años (rango, 16-98 años) y la mediana de la estancia hospitalaria de 12,0 días. En el momento del ingreso, el 41,7% de los pacientes se encontraba en clase funcional IV de NYHA; en la radiografía de tórax se documentó cardiomegalia en el 79,4% de los casos y patrón de edema alveolar en el 19,4%; la fibrilación auricular fue la arritmia más prevalente, presente en el 33,9%. La FSVI estaba deprimida en el 60,2% de los casos. En la tabla 1 se exponen las principales características clínicas de la muestra.

TABLA 1. Características clínicas de 1.252 pacientes con insuficiencia cardíaca

| Variable | n | % |
|-----------------------------|-----------------|------|
| Edad, años | 69,4 \pm 11,7 | |
| < 65 | 415 | 33,1 |
| 65-74 | 423 | 33,8 |
| > 75 | 414 | 33,1 |
| Sexo | | |
| Varones | 767 | 61,3 |
| Mujeres | 485 | 38,7 |
| Estancia hospitalaria, días | 14,4 \pm 12,1 | |
| NYHA IV | 522 | 41,7 |
| Crepitantes | 958 | 76,5 |
| IVY | 562 | 44,9 |
| Hepatomegalia | 292 | 23,3 |
| Tercer ruido | 165 | 13,2 |
| Radiología tórax | | |
| Cardiomegalia | 994 | 79,4 |
| Redistribución de flujo | 808 | 64,5 |
| Edema intersticial | 623 | 49,8 |
| Edema alveolar | 152 | 12,1 |
| Derrame pleural | 243 | 19,4 |
| Electrocardiograma | | |
| Ritmo sinusal | 675 | 53,9 |
| Fibrilación auricular | 424 | 33,9 |
| Ondas Q patológicas | 260 | 20,8 |
| Bloqueo rama izquierda | 196 | 15,7 |
| Ecocardiograma | | |
| FEVI < 50% | 754 | 60,2 |
| FEVI \geq 50% | 498 | 39,8 |

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IVY: ingurgitación venosa yugular; NYHA IV: clase funcional IV de la New York Heart Association.

TABLA 2. Factores de riesgo cardiovascular y etiología

| | n | % |
|-----------------------------------|-----|------|
| Factores de riesgo cardiovascular | | |
| HTA | 693 | 55,4 |
| Hiperlipemia | 419 | 33,5 |
| Diabetes mellitus | 335 | 26,8 |
| Tabaquismo | 390 | 31,2 |
| Cardiopatía de base | | |
| Cardiopatía isquémica | 616 | 49,2 |
| Cardiopatía valvular | 260 | 20,8 |
| Miocardiopatía dilatada | 116 | 9,2 |
| Otras | 260 | 20,8 |

HTA: hipertensión arterial.

TABLA 3. Tratamiento prescrito en el momento del alta en 1.252 pacientes con insuficiencia cardíaca

| Variable | n | % |
|-------------------------|-----|------|
| Digoxina | 386 | 30,8 |
| Diuréticos | 948 | 75,7 |
| IECA | 785 | 62,7 |
| Espironolactona | 162 | 12,9 |
| Nitratos | 545 | 43,5 |
| Antagonistas del calcio | 237 | 18,9 |
| Bloqueadores beta | 351 | 28,0 |
| Antiagregantes | 710 | 56,7 |
| Dicumarínicos | 336 | 26,8 |

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Etiología

El factor de riesgo cardiovascular más prevalente fue la HTA, presente en el 56% de los pacientes. La cardiopatía de base más frecuente fue la cardiopatía isquémica, diagnosticada en el 48,6% de los casos, el 66,8% de los cuales presentaba HTA simultáneamente. En la tabla 2 se expone la prevalencia de los diferentes factores de riesgo y las etiologías analizadas.

Tratamiento

Los diuréticos, administrados en el 75,7% de los pacientes, fueron el tratamiento farmacológico más habitual en el momento del alta, seguidos de los IECA, prescritos en el 62,7% de los casos. Los bloqueadores beta se administraron en el 28% de los pacientes y la digoxina en el 30,8%. En la tabla 3 se recoge el tratamiento farmacológico prescrito en el momento del alta en los pacientes de la muestra.

Sexo

En el total de la muestra, 767 pacientes eran varones (61,3%) y 485 mujeres (38,7%). La edad media fue significativamente mayor en el grupo de mujeres (73,4

± 10,0 frente a 66,8 ± 11,9 años; $p < 0,001$) (tabla 4). Las diferencias en las características clínicas entre ambos grupos se limitaban a la presencia del tercer ruido, la ingurgitación venosa yugular y la hepatomegalia, más frecuentes entre los pacientes varones. Había diferencias significativas en la FSVI entre ambos grupos, con predominio de la FSVI deprimida en los varones (68,1%) y la FSVI conservada en las mujeres (52,2%). También se observaron diferencias significativas en la etiología entre ambos grupos, con un mayor porcentaje de HTA y diabetes mellitus en el grupo de mujeres, mientras que el tabaquismo era más frecuente entre los varones. No se apreciaron diferencias significativas en relación con la hiperlipemia. En cuanto a la cardiopatía de base, la isquémica fue la más frecuente, tanto en varones como en mujeres, pero fue más prevalente en el grupo de varones que en el de mujeres (el 54,2 frente al 44,1%), entre las que la cardiopatía valvular presentaba un mayor porcentaje (el 28,9 frente al 15,6%) y ocupaba el segundo lugar tras la isquémica. La miocardiopatía dilatada idiopática fue más frecuente entre los varones (el 12,0 frente al 5,4%) y no se apreciaron diferencias significativas en el porcentaje de otras cardiopatías.

Respecto al tratamiento farmacológico prescrito en el momento del alta, se documentaron diferencias significativas en la prescripción de IECA y bloqueadores beta, utilizados con más frecuencia en los varones que en las mujeres (el 65,6 frente al 58,1%; $p = 0,01$ y el 30,4 frente al 24,3%; $p = 0,02$, respectivamente). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en relación con el resto de grupos farmacológicos analizados. En la tabla 5 se muestra el tratamiento farmacológico y las diferencias de éste entre ambos sexos.

Supervivencia

En 1.133 pacientes fue posible obtener datos fiables sobre la supervivencia (90,5%). La mediana del seguimiento en ellos ha sido de 2,3 años. Al finalizar el seguimiento, 668 pacientes habían fallecido (41,0%) y la mortalidad a 1, 3 y 5 años fue de 16,0; 33,3 y 49,1%, respectivamente, con una mediana de supervivencia de 5,1 ± 0,4 años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 4,3-5,9 años). En el análisis univariable, en el que se valoraron las diferentes variables clínicas y los factores de riesgo cardiovascular, la edad (*hazard ratio* [HR] = 1,044; IC del 95% 1,035-1,054; $p < 0,001$), la presencia de crepitantes en la auscultación pulmonar (HR = 1,326; IC del 95%, 1,048-1,677; $p = 0,019$), la ingurgitación venosa yugular (HR = 1,218; IC del 95%, 1,011-1,467; $p = 0,038$), el edema alveolar radiológico (HR = 1,779; IC del 95%, 1,390-2,277; $p = 0,001$), la diabetes mellitus (HR = 1,597; IC del 95%, 1,311-1,945; $p < 0,001$) y la cardiopatía de base de etiología isquémica y valvular, en relación con la mio-

TABLA 4. Diferencias clínicas y etiológicas entre varones y mujeres, en 1.252 pacientes con insuficiencia cardíaca

| Variable | Varones, n | (n = 767), % | Mujeres, n | (n = 485), % | p |
|-----------------------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|---------|
| Edad, años | 66,8 ± 11,9 | | 73,4 ± 10,0 | | < 0,001 |
| Estancia hospitalaria, días | 14,6 ± 11,6 | | 14,2 ± 13,0 | | 0,65 |
| NYHA IV | 301 | 39,1 | 221 | 45,6 | 0,06 |
| Crepitantes | 580 | 75,6 | 378 | 77,9 | 0,72 |
| IVY | 360 | 46,9 | 202 | 41,6 | 0,04 |
| Hepatomegalia | 208 | 27,1 | 84 | 17,3 | < 0,001 |
| Tercer ruido | 116 | 15,1 | 49 | 10,1 | 0,01 |
| Radiología de tórax | | | | | |
| Cardiomegalia | 616 | 80,3 | 378 | 77,9 | 0,45 |
| Redistribución de flujo | 503 | 65,6 | 305 | 62,9 | 0,37 |
| Edema intersticial | 370 | 48,2 | 253 | 52,2 | 0,17 |
| Edema alveolar | 90 | 11,7 | 62 | 12,8 | 0,59 |
| Derrame pleural | 142 | 18,5 | 101 | 20,8 | 0,46 |
| Electrocardiograma | | | | | |
| RS | 419 | 54,6 | 256 | 52,8 | 0,56 |
| FA | 253 | 33,0 | 171 | 35,3 | 0,43 |
| Onda Q | 171 | 22,3 | 89 | 18,4 | 0,07 |
| BRIHH | 124 | 16,2 | 72 | 14,8 | 0,52 |
| Ecocardiograma | | | | | < 0,001 |
| FEVI < 50% | 522 | 68,1 | 232 | 47,8 | |
| FEVI ≥ 50% | 245 | 31,9 | 253 | 52,2 | |
| Factores de riesgo cardiovascular | | | | | |
| HTA | 388 | 50,6 | 305 | 62,9 | < 0,001 |
| HLP | 246 | 32,1 | 173 | 35,7 | 0,20 |
| DM | 178 | 23,2 | 157 | 32,4 | < 0,001 |
| Tabaquismo | 374 | 48,8 | 16 | 3,3 | < 0,001 |
| Etiología | | | | | < 0,001 |
| Cardiopatía isquémica | 402 | 53,2 | 214 | 44,1 | |
| Cardiopatía valvular | 120 | 15,6 | 140 | 28,9 | |
| Miocardiopatía dilatada | 92 | 12,0 | 26 | 5,4 | |
| Otras | 153 | 19,9 | 105 | 21,6 | |

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; HLP: hiperlipemia; HTA: hipertensión arterial; IVY: ingurgitación venosa yugular; NYHA IV: clase funcional IV de la New York Heart Association; RS: ritmo sinusal.

cardiopatía dilatada idiopática y otras cardiopatías ($p < 0,001$), se asociaban de forma significativa con una menor supervivencia. Ser varón (HR = 1,142; IC del 95%, 0,950-1,373; $p = 0,158$) y todas las demás variables clínicas no mostraron una asociación significativa

con el pronóstico. Cuando se valoró la influencia del tratamiento prescrito en el alta en un análisis univariable, los diuréticos (HR = 1,360; IC del 95%, 1,058-1,748; $p = 0,017$), la digoxina (HR = 1,267; IC del 95%, 1,023-1,569; $p = 0,030$) y los nitratos (HR =

TABLA 5. Diferencias en el tratamiento farmacológico prescrito en el momento del alta entre varones y mujeres, en 1.252 pacientes con insuficiencia cardíaca

| Variable | Varones, n | (n = 767), % | Mujeres, n | (n = 485), % | p |
|-------------------------|------------|--------------|------------|--------------|------|
| Digoxina | 237 | 30,9 | 149 | 30,7 | 0,89 |
| Diuréticos | 574 | 74,8 | 374 | 77,1 | 0,42 |
| IECA | 503 | 65,6 | 282 | 58,1 | 0,01 |
| Espironolactona | 107 | 13,9 | 55 | 11,3 | 0,24 |
| Nitratos | 334 | 43,5 | 211 | 43,5 | 0,95 |
| Antagonistas del calcio | 133 | 17,3 | 104 | 21,4 | 0,11 |
| Bloqueadores beta | 233 | 30,4 | 118 | 24,3 | 0,02 |
| Antiagregantes | 444 | 57,9 | 266 | 54,8 | 0,37 |
| Dicumarínicos | 215 | 28,0 | 121 | 24,9 | 0,32 |

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

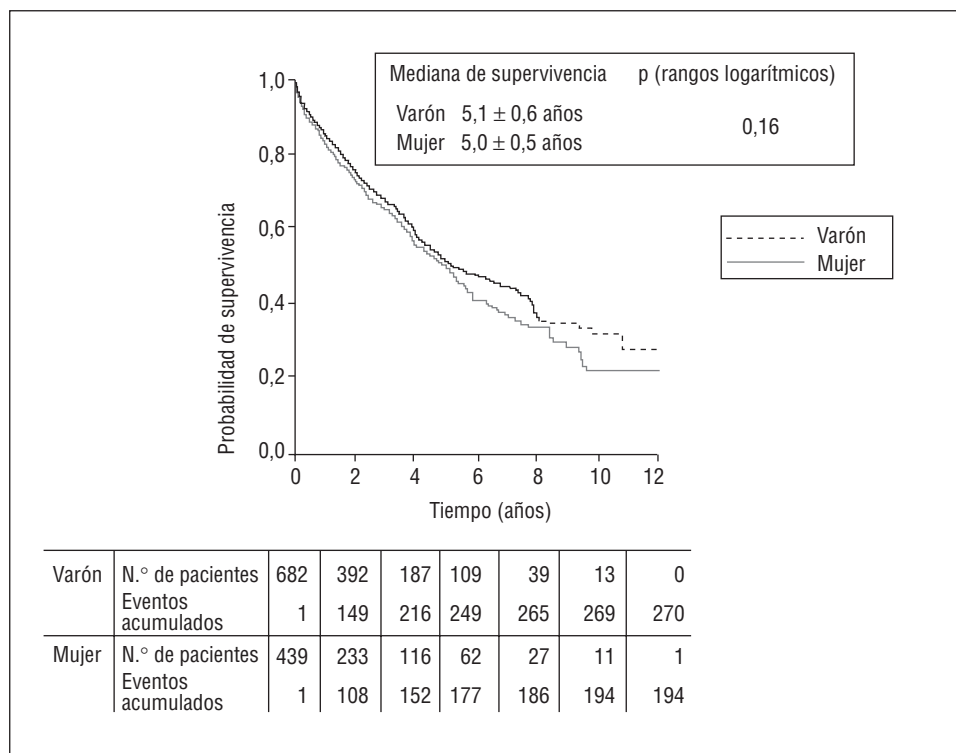


Fig. 1. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) para varones y mujeres en el total de la muestra.

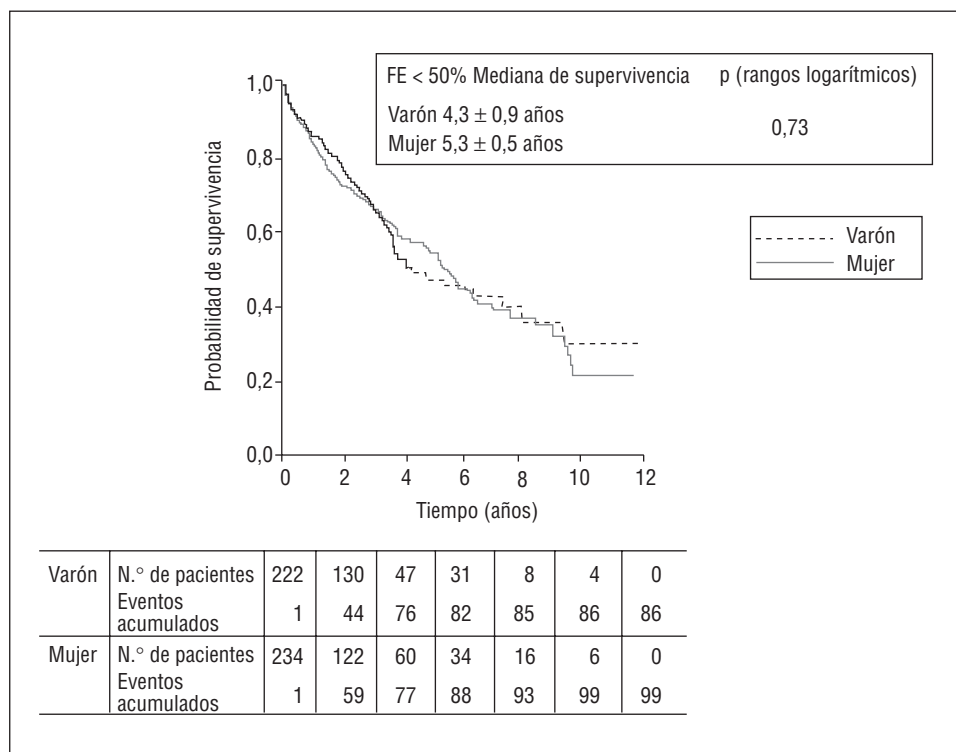


Fig. 2. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) para varones y mujeres en el grupo de función sistólica conservada (fracción de eyección $\geq 50\%$). FE: fracción de eyección.

1,422; IC del 95%, 1,154-1,741; $p = 0,001$) se asociaron con una menor supervivencia, mientras que los IECA (HR = 0,592; IC del 95%, 0,480-0,730; $p < 0,001$), los bloqueadores beta (HR = 0,662; IC del 95%, 0,499-0,879; $p = 0,004$) y los anticoagulantes

(HR = 0,582; IC del 95%, 0,441-0,768; $p < 0,001$) se asociaron con un mejor pronóstico.

En el análisis univariable realizado en los subgrupos de ICC-FSC y ICC-FSD, el sexo varón tampoco influyó significativamente en la supervivencia (HR =

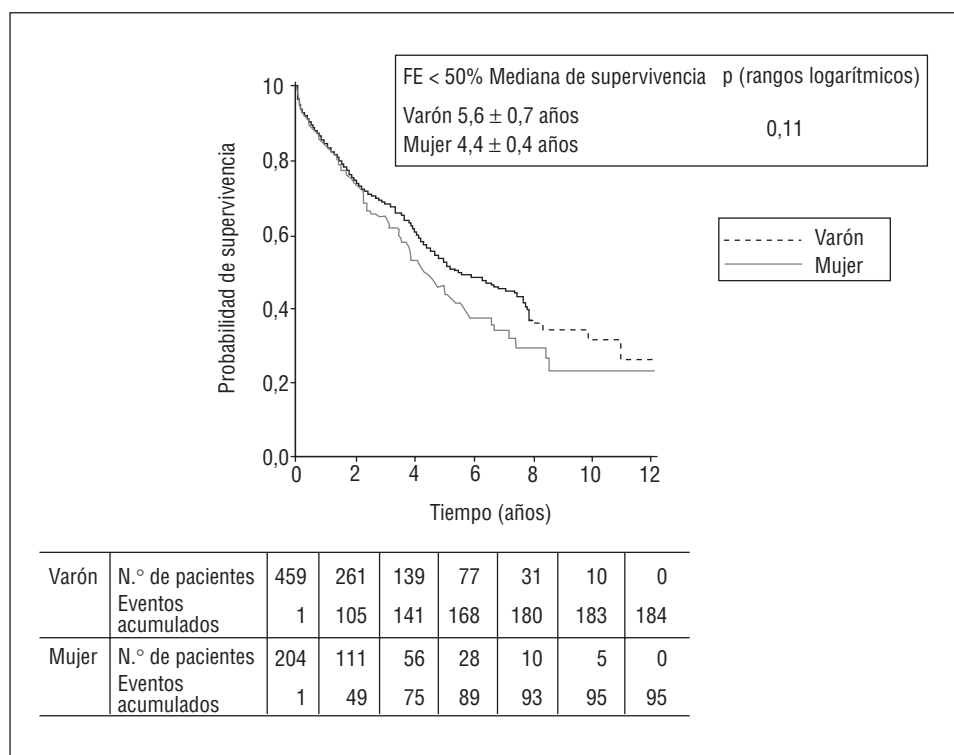


Fig. 3. curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) para varones y mujeres en el grupo de función sistólica deprimida (fracción de eyección < 50%).

0,950; IC del 95% 0,711-1,269; $p = 0,727$ y HR = 0,817; IC del 95% 0,638-1,047; $p = 0,111$, respectivamente).

Asimismo, en el análisis de Kaplan-Meier que se aplicó para determinar la influencia del sexo en los períodos 1991-1996 y 1997-2002 no se hallaron diferencias significativas entre la supervivencia de los varones y las mujeres, con una mediana de supervivencia de 5,6 años (IC del 95%, 3,8-7,3) para los varones y de 5,0 años (IC del 95%, 3,9-6,1) para las mujeres ($p = 0,221$) en el primer período, y de 4,3 años (IC del 95%, 3,3-5,3) frente a 5,3 años (IC del 95%, 4,1-6,4), respectivamente ($p = 0,439$) en el segundo período.

Las curvas de supervivencia para varones y mujeres, que se exponen en la figura 1, no muestran diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se aprecian diferencias significativas en las curvas de supervivencia de ambos sexos al realizar el análisis en los pacientes con ICC-FSC (fig. 2) y en los pacientes con ICC-FSD (fig. 3).

En el análisis multivariable realizado en el grupo global según el método de riesgos proporcionales de Cox, en el que se incluyeron todas las variables clínicas significativas en el análisis univariable y las que se consideraron necesarias para ajustar el modelo (HTA, sexo y FSVI), el sexo tampoco tuvo una influencia significativa en el pronóstico. En la tabla 6 se puede apreciar el resultado de este análisis multivariable, con las variables con una influencia independiente en el pronóstico. Tampoco alcanzaba significación estadística

la asociación del sexo con la supervivencia ajustada por variables con posible influencia pronóstica en relación con la FSVI, ni con el período en el que se produjo el ingreso (tabla 7).

TABLA 6. Análisis multivariable de Cox para determinar las variables con influencia independiente en el pronóstico en el grupo global

| Variable | HR | IC del 95%, HR | p |
|-----------------------|-------|----------------|---------|
| Edad | 1,041 | 1,028-1,054 | < 0,001 |
| IECA | 0,649 | 0,513-0,822 | < 0,001 |
| Digoxina | 1,392 | 1,059-1,831 | 0,018 |
| DM | 1,340 | 1,030-1,742 | 0,029 |
| Nitratos | 1,275 | 0,994-1,637 | 0,056 |
| Sexo varón | 1,253 | 0,978-1,605 | 0,074 |
| Dicumarínicos | 0,754 | 0,546-1,041 | 0,086 |
| Edema alveolar | 1,292 | 0,906-1,844 | 0,158 |
| Diuréticos | 1,240 | 0,915-1,680 | 0,166 |
| IVY | 1,120 | 0,883-1,421 | 0,351 |
| Bloqueadores beta | 0,868 | 0,628-1,201 | 0,392 |
| Cardiopatía isquémica | 0,799 | 0,470-1,359 | 0,407 |
| HTA | 0,954 | 0,740-1,232 | 0,718 |
| Crepitantes | 1,030 | 0,770-1,378 | 0,843 |
| FSVI | 0,993 | 0,767-1,287 | 0,959 |

DM: diabetes mellitus; FSVI: función sistólica del ventrículo izquierdo; HR: hazard ratio; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IVY: ingurgitación venosa yugular.

TABLA 7. Análisis multivariante de Cox en los subgrupos con FSVI conservada y deprimida en los períodos 1991-1996 y 1997-2002^a

| Variable | HR | IC del 95%, HR | p |
|-------------------------------------|-------|----------------|---------|
| <i>Función sistólica conservada</i> | | | |
| Sexo varón | 1,260 | 0,898-1,770 | 0,181 |
| Edad | 1,055 | 1,035-1,076 | < 0,001 |
| IECA | 0,602 | 0,429-0,847 | 0,004 |
| <i>Función sistólica deprimida</i> | | | |
| Sexo varón | 1,250 | 0,926-1,687 | 0,144 |
| Edad | 1,038 | 1,024-1,051 | < 0,001 |
| Diabetes mellitus | 1,652 | 1,226-2,226 | 0,001 |
| IECA | 0,638 | 0,482-0,845 | 0,002 |
| <i>Años 1991-1996</i> | | | |
| Sexo varón | 1,161 | 0,921-1,464 | 0,205 |
| Edad | 1,044 | 1,033-1,056 | < 0,001 |
| Clase IV de NYHA | 1,701 | 1,353-2,138 | < 0,001 |
| <i>Años 1997-2002</i> | | | |
| Sexo varón | 1,144 | 0,888-1,473 | 0,298 |
| Edad | 1,043 | 1,030-1,057 | < 0,001 |
| Cardiopatía isquémica | 1,405 | 1,015-1,945 | 0,040 |
| IECA | 0,619 | 0,483-0,795 | < 0,001 |

FSVI: función sistólica ventricular izquierda; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NYHA: New York Heart Association.

^aLa variable sexo fue ajustada por la edad, etiología, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipemia, bloqueo de la rama izquierda del haz de His, clase funcional de la NYHA, tratamiento con IECA y bloqueadores beta. En la tabla aparecen reflejadas únicamente las variables estadísticamente significativas y el sexo

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio, que incluye un elevado número de pacientes hospitalizados por ICC y con un seguimiento a largo plazo, indican que el sexo no influye de forma significativa en la supervivencia, tanto en el análisis univariable como cuando se ajustó para otras variables con influencia pronóstica (de forma particular para la edad). Por otro lado, la ausencia de influencia pronóstica del sexo de los pacientes se observó tanto en el grupo con ICC-FSC como en el de pacientes con ICC-FSD. Es importante destacar que, a pesar de no observar diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de ambos sexos en la población global de pacientes, la HR para la mortalidad de los varones frente a las mujeres ha sido de 1,3, con un IC del 95% que prácticamente rozaba la unidad en su extremo izquierdo (0,98-1,60), lo que marca la tendencia hacia una menor supervivencia entre los varones.

Sin embargo, la superposición de las curvas de supervivencia de varones y mujeres durante los primeros años, período en el que el número de pacientes perdidos para el seguimiento es menor, es realmente muy llamativa, de forma especial en el grupo global, dato que, por otro lado, refuerza la ausencia de la asociación del sexo del paciente con el pronóstico en nuestro estudio.

El origen hospitalario de nuestra serie podría limitar la aplicabilidad de nuestros hallazgos al conjunto de pacientes con ICC y no se puede descartar que variables no incluidas en nuestro análisis puedan condicionar los resultados. Se debe tener en cuenta que nuestra serie sólo incluye a pacientes hospitalizados en el Servicio de Cardiología de nuestro centro, que representan aproximadamente el 40% de los ingresos totales por esta enfermedad (el 60% de los pacientes ingresa en el servicio de medicina interna y no disponemos de información sobre ellos). Por otro lado, los cambios en la estrategia terapéutica durante el seguimiento podrían influir en el pronóstico de los pacientes. Por último, la pérdida para el seguimiento del 9,5% de los pacientes del grupo total constituye otra de las limitaciones de nuestro estudio, sobre todo debido a que el resultado principal (HR para la mortalidad de los varones frente a las mujeres de 1,3; IC del 95%, 0,98-1,60) tiene un valor que se encuentra en el límite de significación estadística.

Sin embargo, las características de los pacientes incluidos en nuestro registro son similares a las descritas en otros estudios^{4,6,11,15}, con una mayor proporción de varones hospitalizados por ICC. El grupo de mujeres era de mayor edad, con una prevalencia de HTA y diabetes mellitus superior a la de los varones; además, en el grupo de mujeres había más casos de ICC-FSC, hecho que entre otras razones podría deberse a que la proporción de pacientes con cardiopatía isquémica (en particular historia de infarto de miocardio previo) era significativamente superior en el grupo de varones. Según estos resultados, se podría considerar que la ausencia de diferencias en el pronóstico entre varones y mujeres incluidos en nuestra serie podría deberse a que éstas eran de mayor edad y presentaban ICC-FSC en una proporción superior, ya que, aunque en todos los estudios la edad es el principal determinante de mortalidad, podría especularse que un posible mejor pronóstico de pacientes con ICC con FSC lograría equilibrar la mortalidad. Sin embargo, nosotros no observamos diferencias significativas en la mortalidad en el grupo pacientes con ICC-FSC o ICC-FSD y, tras ajuste para la edad, el sexo continuaba sin determinar diferencias en el pronóstico.

Diversos factores podrían justificar la mayor proporción de mujeres en el grupo de pacientes con ICC-FSC. El mayor número de casos de cardiopatía isquémica en los varones y de HTA en las mujeres podría ejercer cierta influencia. Se ha descrito, tanto en animales como humanos, que las hembras desarrollan en relación con los varones un mayor grado de hipertrofia concéntrica en situación de sobrecarga de presión^{19,20}; por otro lado, en esta situación el ventrículo izquierdo en los varones es más propenso a la dilatación y al progresivo deterioro de su función sistólica²¹. Estos hechos, junto con la mayor prevalencia de cardiopatía isquémica en los varones¹⁶, podrían justificar, al menos

en pacientes con ICC secundaria a HTA, diferencias en el patrón fisiopatológico de la ICC en relación con el sexo (ICC-FSC frente a ICC-FSD).

Estamos asistiendo a una cierta controversia en relación con la influencia del sexo de los pacientes en el pronóstico de la ICC. Diversos estudios han descrito un peor pronóstico de los varones⁸⁻¹¹, tanto en el análisis univariable como tras el ajuste para variables con posible influencia, como la edad. Recientemente, Gustafsson et al¹¹ han publicado que el sexo varón es un predictor independiente de mortalidad en una amplia base de pacientes hospitalizados por ICC. Aunque el sexo no condicionaba diferencias en el análisis univariable, tras el ajuste para otras variables, en particular la edad, ser varón era un potente determinante de la mortalidad. La elevada prevalencia de cardiopatía isquémica clínica (el 57% en las mujeres y el 65% en los varones) y el sorprendentemente reducido número de casos con HTA (el 26% de las mujeres y el 21% de los varones) podrían condicionar las diferencias con nuestros resultados. En nuestro medio, Martínez-Sellés et al¹⁵ han descrito una serie de 1.065 pacientes hospitalizados por ICC en la que la supervivencia de las mujeres es similar a la de los varones con una FEVI > 30%. En su serie, el peor pronóstico de los varones se limita al grupo con depresión severa de la FSVI, lo que sugiere que la disfunción sistólica es un predictor de mortalidad a largo plazo en varones, pero no en mujeres con ICC. Diversos mecanismos podrían justificar la influencia del sexo en la relación entre la FEVI y el pronóstico de pacientes con ICC. Se indica que las mujeres presentan mecanismos de protección frente a la ICC por disfunción sistólica al observarse diferencias entre varones y mujeres en el remodelado ventricular, la actividad de canales iónicos miocárdicos, la adaptación de los músculos esqueléticos, las arritmias ventriculares y la actividad neurohormonal, así como un mayor índice de apoptosis miocitaria en mujeres con ICC²². En nuestra serie, las diferencias en la supervivencia de varones y mujeres no alcanzaron significación estadística, tanto en el grupo con ICC-FSC como ICC-FSD. Sin embargo, el valor de FEVI (> o < 50%) empleado para clasificar a los pacientes podría condicionar nuestros resultados en el grupo de pacientes con disfunción sistólica.

A diferencia de las publicaciones en las que observa una influencia del sexo en la mortalidad de los pacientes con ICC⁸⁻¹¹ y, en línea con nuestros datos, hay diversos estudios en los que no se observa una significativa influencia del sexo en el pronóstico de pacientes con ICC^{7,12,13}. En alguno de ellos, la influencia en el análisis univariable se pierde tras el ajuste para otras variables; incluso en la base de pacientes del registro SOLVD la mortalidad de las mujeres era superior a la de los varones¹⁴. Se ha especulado que la exclusión de los pacientes con ICC-FSC podría haber condicionado estos resultados; sin embargo, esta justificación no

coincide con lo referido por Martínez-Sellés et al¹⁵. También se ha indicado que el escaso número de mujeres (en alguno de los estudios < 20% de la muestra) incluido en estos estudios podría impedir la obtención de diferencias; sin embargo, nuestros datos no parecen confirmar esta hipótesis, ya que nuestro grupo de mujeres era similar al de varones.

Creemos que deberíamos intensificar nuestros esfuerzos hacia una prevención más eficaz de la ICC mediante un mejor control de la HTA y cardiopatía isquémica, así como trasladar a cada paciente individual la estrategia terapéutica que ha demostrado prolongar y mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes. En este sentido, se ha descrito un menor empleo de IECA y bloqueadores beta en mujeres con ICC, a pesar de que no hay evidencia de diferencias en su eficacia en función del sexo.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas Banegas JR, Del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J*. 1997;18:1771-9.
- Boix Martínez R, Almazán Isla J, Medrano Alberio MJ. Mortalidad por insuficiencia cardíaca en España, 1977-1998. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:219-26.
- McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83:596-602.
- Varela-Román A, González-Juanatey JR, Basante P, Trillo R, García-Seara J, Martínez-Sande JL, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized inpatients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Heart*. 2002;88:249-54.
- Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart*. 2003;89:615-20.
- Ojeda S, Anguita M, Muñoz JF, Rodríguez MT, Mesa D, Franco M, et al. Características clínicas y pronóstico a medio plazo de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada. ¿Es diferente de la insuficiencia cardíaca sistólica? *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1050-6.
- Permanyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, et al. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:571-8.
- Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88:107-15.
- Adams KF Jr, Sueta CA, Gheorghide M, O'Connor CM, Schwartz TA, Koch GG, et al. Gender differences in survival in advanced heart failure. Insights from the FIRST study. *Circulation*. 1999;99:1816-21.
- Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, Adams KF, Khan SS, Rosenberg YD, Yancy CW, et al. Gender differences in advanced heart failure: insights from the BEST study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2128-34.
- Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Burchardt H, Buch P, Seibaek M, Kjoller E, et al. DIAMOND Study Group. Female sex is associated with a better long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2004;25:101-3.

12. Chin MH, Goldman L. Gender differences in 1-year survival and quality of life among patients admitted with congestive heart failure. *Med Care*. 1998;36:1033-46.
13. Ibrahim SA, Burant CJ, Kent Kwoh C. Elderly hospitalized patients with diastolic heart failure: lack of gender and ethnic differences in 18-month mortality rates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58:56-9.
14. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*. 2003;361:1843-8.
15. Martínez-Sellés M, García Robles JA, Prieto L, Domínguez Muñoz M, Frades E, Díaz-Castro O, et al. Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24:2046-53.
16. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*. 1991;121:951-7.
17. Ayanian JZ, Weissman JS, Chasan-Taber S, Epstein AM. Quality of care by race and gender for congestive heart failure and pneumonia. *Med Care*. 1999;37:1260-9.
18. Burstein JM, Yan R, Weller I, Abramson BL. Management of congestive heart failure: a gender gap may still exist. Observations from a contemporary cohort. *BMC Cardiovasc Disord*. 2003;3:1.
19. Rohde LE, Zhi G, Aranki SF, Beckel NE, Lee RT, Reimold SC. Gender-associated differences in left ventricular geometry in patients with aortic valve disease and effect of distinct overload subsets. *Am J Cardiol*. 1997;80:475-80.
20. Kostkiewicz M, Tracz W, Olszowska M, Podolec P, Drop D. Left ventricular geometry and function in patients with aortic stenosis: gender differences. *Int J Cardiol*. 1999;71:57-61.
21. Bech-Hanssen O, Wallentin I, Houltz E, Beckman Suurkula M, Larsson S, Caidahl K. Gender differences in patients with severe aortic stenosis: impact on preoperative left ventricular geometry and function, as well as early postoperative morbidity and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:24-30.
22. Guerra S, Leri A, Wang X, Finato N, Di Loreto C, Beltrami CA, et al. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. *Circ Res*. 1999;85:856-66.