

## COMENTARIO EDITORIAL

# Diferencias clínicas y estadísticas en la mortalidad a largo plazo por sexo después de revascularización coronaria



Gabriela Borrayo Sánchez

Gabriela Borrayo Sánchez, MD<sup>a</sup>, Ana Elena Ancona Vadillo, MD<sup>b</sup>

La revascularización en pacientes con enfermedad de múltiples vasos severa, incluyendo la enfermedad del tronco coronario izquierdo, tradicionalmente tratada con cirugía, en la actualidad puede tratarse con ICP (Intervención Coronaria Percutánea); con resultados similares para el punto combinado de muerte, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio a los 5 años para Cirugía de Revascularización Coronaria (CRC) e ICP (19,2% contra 22,0%;  $p=0,13$ ) (1). Sin embargo en presencia de diabetes y enfermedad arterial coronaria multivaso, la CRC sigue siendo la estrategia de tratamiento recomendada (2), ya que se asocia a mayor tasa de mortalidad a los 8 años en el grupo de ICP comparado con el grupo de CRC (24,3% frente a 18,3%,  $p=0,010$ ) (3). Este beneficio de la CRC en la mortalidad sobre la ICP en pacientes con enfermedad multivaso, particularmente aquellos con diabetes y mayor complejidad coronaria se replicó en otro estudio (4).

## ¿EXISTEN DIFERENCIAS POR SEXO CUANDO SE TOMA LA DECISIÓN ENTRE ICP COMPARADO CON CRC?

En enfermedad coronaria severa de tres vasos incluyendo enfermedad del tronco coronario izquierdo fue estudiada en el sub análisis del estudio SYNTAXES (SYNTAX Extended Survival), por Hara et al (5), con un enfoque en evaluar las diferencias de sexo en la mortalidad por todas las causas posterior a la revascularización coronaria compleja en un seguimiento a 10 años. Derivado de los hallazgos a 5 años del estudio SYNTAX, en el cual se identificó peor pronóstico en las mujeres. El objetivo fue evaluar el impacto del sexo en la mortalidad y su interacción con el tipo de tratamiento a 10 años. Se incluyeron 1.800

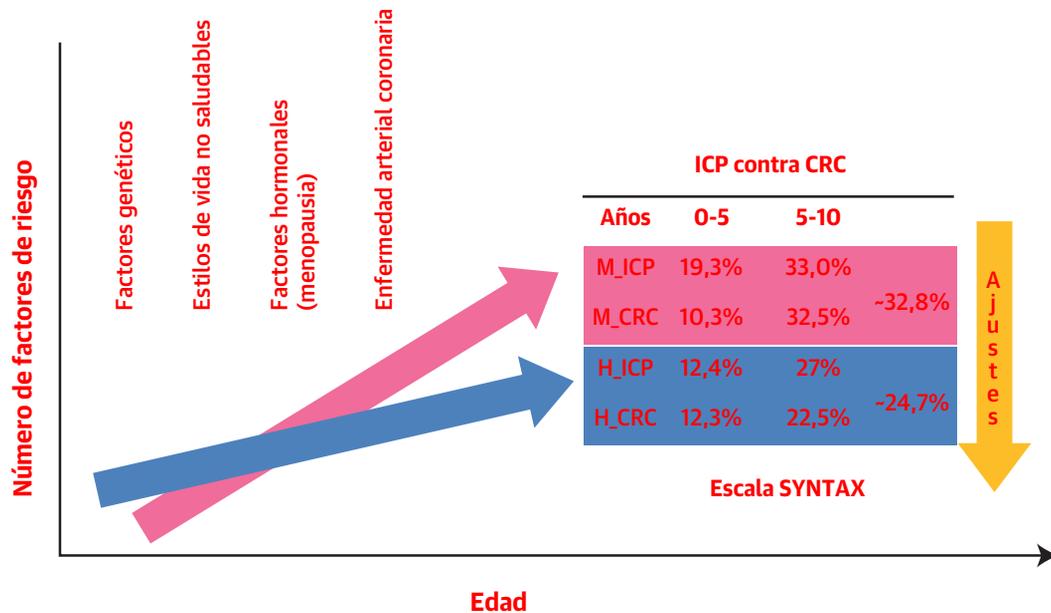
pacientes, 402 (22,3%) mujeres y 1398 (77,7%) hombres. En la población estudiada se observó mayor edad en las mujeres ( $68.1 \pm 9.6$  contra  $64.2 \pm 9.6$  años,  $p<0,001$ ) y mayor frecuencia de factores de riesgo como diabetes mellitus (32,6% contra 23,0 %,  $p=0,001$ ), hipertensión arterial (70,7% contra 65,2%,  $p=0,048$ ), síndrome metabólico (59,8% contra 41,7%,  $p<0,001$ ), insuficiencia renal crónica (33,3% contra 25,4%,  $p=0,001$ ) en mujeres que en hombres. Sin embargo paradójicamente se observó menor escala de SYNTAX en mujeres ( $27,0 \pm 12,2$  frente a  $29,2 \pm 11,1$ ;  $p=0,001$ ) y predominó el score bajo (0-22) en las mujeres en comparación con los hombres (38,5% contra 30,2%), el intermedio (23-32) y alto ( $\geq 33$ ) fueron más frecuente en hombres (32,5% contra 34,6% y 29% contra 35.2%) respectivamente ( $p=0,005$ ).

Lo anterior toma relevancia en el tratamiento, ya que la CRC sigue siendo el estándar de atención en pacientes con enfermedad coronaria severa tomando como referencia la escala SYNTAX ("Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery") alto ( $>33$ ) o intermedio (23-32) y la ICP es una alternativa aceptable con escala SYNTAX bajas ( $<22$ ) o enfermedad coronaria principal izquierda (SYNTAX bajo o intermedio). Después de 5 años de seguimiento, las estimaciones de MACE ("Major Adverse Cardiovascular Events") fueron 26,9% en el grupo de CRC y 37,3% en el grupo de ICP ( $p<0,0001$ ) (6). La puntuación mayor se relaciona con mayor mortalidad (RR 2,09; IC del 95%: 1,78 a 2,46,  $p=0,00001$ ), así como el infarto de miocardio, los eventos cardíacos adversos graves, la revascularización repetida y la trombosis del stent (RR 1,71; IC del 95%: 1,45-2,03;  $p=0,00001$ ; RR 2,03; IC del 95%: 1,81-2,26;  $p=0,00001$ ; RR 1,96; IC del 95%: 1,69-2,28;  $p=0,00001$ ; y RR 3,16, 95 % IC 2,17-4,59,  $p=0,00001$ ,

<sup>a</sup>Comisionada al Programa "A Todo Corazón, Código Infarto", Centro Médico Nacional, Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Presidente de la Asociación Nacional de Cardiólogos de México (ANCAM).

<sup>b</sup>Jefa de la Clínica de Arritmias y Marcapasos. Hospital General de México, Secretaría de Salud.

**FIGURA 1** Impacto de los factores de riesgo, genéticos, estilos de vida, cambios hormonales, escala SYNTAX en las estrategias de tratamiento por sexo a largo plazo y el efecto estadístico.



M: Mujeres, H: Hombres, ICP: Intervención Coronaria Percutánea, CRC: Cirugía de Revascularización Coronaria

respectivamente) (7). Se recomienda considerarlo para la decisión del tiempo de revascularización, principalmente en presencia de enfermedad del tronco coronario izquierdo (8).

En este estudio que presenta Hara et al (5), la tasa bruta de mortalidad fue mayor en mujeres (32,8% frente a 24,7%;  $p=0,002$ ), sin diferencia en los primeros 5 años (15,1% frente a 12,3%;  $p=0,136$ ), pero si existió diferencia durante el periodo de 5 a 10 años, siendo mayor en el grupo de mujeres con CRC (14,1% versus 20,8%  $p=0,004$ ). Sin embargo con el análisis ajustado el sexo femenino no fue un predictor de mortalidad independiente (HR 1,02; IC 95%: 0,76 a 1,36,  $p=0,915$ ). La mortalidad a los 10 años tendió a ser menor después de CRC que después de ICP, sin existir diferencias por sexo. La interacción observada entre sexo y tratamiento con ICP o CRC que fue observada a los 5 años ya no se presentó a los 10 años.

Aunque en el estudio SYNTAX II se incluyeron a la escala original otras variables tales como el sexo femenino, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, enfermedad del tronco coronario izquierdo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica y mostraron en el seguimiento a un año mejor predicción con SYNTAX II que la cohorte de ICP SYNTAX I en los MACE (SYNTAX II 10,6% contra SYNTAX I 17,4%; HR 0,58, IC 95% 0,39-0,85,  $p=0,006$ ); principalmente por menor incidencia de infarto de miocardio (HR 0,27, IC 95%: 0,11 a 0,70,  $p=0,007$ ) y revascularización (HR 0,57, IC 95%: 0,37 a 0,9,  $p=0,015$ ) tampoco encontra-

ron diferencias en la mortalidad (9), similar a lo encuentra a largo plazo Hara et al (5).

En el estudio SYNTAXES (SYNTAX Extended Survival) con seguimiento a 10 años no existió diferencia significativa en la muerte por todas las causas entre la ICP utilizando stents liberadores de paclitaxel de primera generación y CRC. Sin embargo, la CRC proporcionó un beneficio de supervivencia significativo en pacientes con enfermedad de tres vasos, pero no en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria principal izquierda (28% ICP contra 24% CRC, RR 1,19; IC 95% 0,99-1,43,  $p=0,066$ ) (10), por su parte Hara et al (5) encuentra beneficios relativos para la CRC en mujeres en los primeros 5 años y en hombres a los 10 años (figura 1).

Estos resultados del estudio SYNTAXES sugieren reevaluar adicionar el sexo femenino al score SYNTAX, ya que no agrega predicción significativa para mortalidad a 10 años de acuerdo a los resultados de Hara et al (5). También surge la posibilidad de un error tipo 1 (rechazar la hipótesis nula cuando es verdadera) en los resultados a 4 años del estudio SYNTAX que mostró mayor mortalidad en las mujeres (11).

Sin embargo aún existe una clara discusión en este tema, ya que en mujer la enfermedad aterosclerosa se desarrolla a mayor edad y aunque podría explicar la menor severidad de la escala SYNTAX, paradójicamente existe mayor frecuencia de factores de riesgo, es decir mayor carga de enfermedad que resulta difícil de explicar; salvo

que consideremos que existen otros factores no cuantificados en la mujer como la enfermedad microvascular poco estudiada (12), además de las características genéticas, anatómicas y hormonales que no se estudiaron por Hara et al (5). Por otra parte la baja inclusión de mujeres en ensayos clínicos controlados y la pobre representatividad estadística, podría estar jugando un papel en atenuación de las diferencias por sexo; por lo que son necesarios más estudios aleatorizados y con mayor muestra para definir el im-

pacto de la enfermedad, las estrategias de tratamiento durante el seguimiento a largo plazo (**figura 1**).

---

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Avenida Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México. Código Postal 06720. México. Teléfono 56276900 extensión 21206. Correos: [gborrayos@yahoo.com.mx](mailto:gborrayos@yahoo.com.mx) o [gabriela.borrayo@imss.gob.mx](mailto:gabriela.borrayo@imss.gob.mx)

---

#### BIBLIOGRAFIA

1. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, et al EXCEL Trial Investigators. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1820-1830. doi: 10.1056/NEJMoa1909406.
2. Neumann F, Sousa M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning A, Benedetto U, et al. 2018 ESC/ EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40(2): 87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
3. Farkouh M, Domanski M, Dangas G, Godoy L, Mack M, Siami F, et al. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Feb 19;73(6):629-638. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.001.
4. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018 Mar 10;391(10124):939-948. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30423-9.
5. Hara H, Takahashi K, van Klaveren D, Wang R, Garg S, Ono M, et al. Sex Differences in All-Cause Mortality in the Decade Following Complex Coronary Revascularization. *JACC* 2020;73(8):889-899. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.066>
6. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Coronary Artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):629-38. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5.
7. Bundhun PK, Sookharee Y, Bholee A, Huang F. Application of the SYNTAX score in interventional cardiology: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(28):e7410. doi: 10.1097/MD.0000000000007410.
8. Shlofmitz E, Génèreux P, Chen S, Dressler O, Ben-Yehuda O, Morice MC, et al. Left main coronary artery disease. Revascularization according to the SYNTAX score. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Sep;12(9):e008007. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.008007.
9. Escaned J, Collet C, Ryan N, De Maria GL, Walsh S, Sabate M, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J*. 2017 Nov 7;38(42):3124-3134. doi: 10.1093/eurheartj/ehx512.
10. Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, et al; SYNTAX Extended Survival Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-years follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1325-1334. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31997-X.
11. Seto A. Limitations of Long-Term Mortality as a Clinical Trial Endpoint. *JACC* 2020;76(8):900-902.
12. Wei J, Cheng S, Bairey N. Coronary Microvascular Dysfunction Causing Cardiac Ischemia in Women. *JAMA*. 2019 Nov 18;10.1001/jama.2019.15736. doi: 10.1001/jama.2019.15736.