

JORGE THIERER^{MTSAC}, 

Cáncer y enfermedad cardiovascular: una relación bidireccional

Bertero E, Robusto F, Rulli E, D'Ettoire A, Bisceglia L, Staszewsky L et al. Cancer Incidence and Mortality According to Pre-Existing Heart Failure in a Community-Based Cohort. *JACC: CardioOncology* 2022;4:98-109. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.007>

Paterson DI, Wiebe N, Cheung WY, Mackey JR, Pituskin E, Reiman A et al. Incident Cardiovascular Disease Among Adults With Cancer. *JACC: CardioOncology* 2022;4:85-94. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.100>

Durante mucho tiempo se entendió a la enfermedad cardiovascular y el cáncer, los dos principales determinantes de mortalidad en la población adulta en Occidente, como entidades de naturaleza diferente, dos caminos diversos, aunque con el mismo destino. En la última década comenzaron a proliferar estudios de cohorte que iluminaron la profunda relación que existe entre ambos, una relación con antecedentes comunes y de naturaleza bidireccional. Sin embargo, algunas publicaciones pusieron en entredicho esta asociación. Presentamos dos estudios recientes que la confirman, y agregan nuevos datos de interés.

El primero es un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en la región de Puglia, en el sur de Italia, en base a registros de salud administrativos de distinta índole: consultas ambulatorias, altas de internación, prescripción de medicamentos, exenciones de tasas relacionadas con costos sanitarios, certificados de defunción. Fueron seleccionados pacientes de edad ≥ 50 años, incluidos en los registros entre 2003 y 2015, que al momento de la inclusión no tuvieran historia de cáncer en los 3 años previos y en los que hubiera datos del seguimiento durante al menos 5 años, salvo que antes hubieran muerto, se hubiera diagnosticado cáncer o se hubieran mudado a otra región. Se definió como casos de insuficiencia cardíaca (IC) a aquellos en que la misma se hubiera diagnosticado en los últimos 12 meses, en consulta ambulatoria, al alta de una internación o en un certificado para conseguir descuento en la medicación. Se eligió como controles a pacientes sin diagnóstico de IC, apareados con los casos por sexo y edad, dentro de cada uno de los distritos de Puglia (urbanos, industrializados o rurales, para asegurar condiciones socioeconómicas similares), un índice de

complejidad de medicación, duración de seguimiento y, en el caso de pacientes hospitalizados, también por el índice de comorbilidad de Charlson.

Fueron incluidos 104 020 pacientes con diagnóstico de IC, y otros tantos controles. La edad media fue de 70 ± 10 años, y la mediana de seguimiento de 5 años. Los pacientes con IC presentaban lógicamente mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, y mayor prescripción de drogas administradas para su tratamiento. La incidencia anual de cáncer fue en el seguimiento de 2,13% en la rama IC y 1,24% en la rama control (HR 1,76; IC 95% 1,71-1,81). El exceso de riesgo de cáncer en la rama IC se vio independientemente de la edad, con HR de 1,66 en < 70 años, 1,69 entre los 70-79 años y 2,07 en ≥ 80 años; y fue evidente tanto en hombres como en mujeres. Particularmente altos fueron los riesgos específicos para cáncer de órganos sólidos: pulmón (HR 4,49), páncreas (HR 4,64), hígado (HR 3,78) y sistema nervioso central (HR 3,85). Pero también fue notable el aumento de riesgo de patología oncohematológica: mieloma múltiple (HR 2,33), leucemia (HR 2,17) y linfoma (HR 1,84). No hubo diferencias en la incidencia de cáncer de mama, melanomas o tumores endocrinos, y fue menor el riesgo de cáncer de próstata (HR 0,90).

Los pacientes con IC más frecuentemente presentaron muerte atribuible al cáncer que los controles (HR 4,11; IC 95% 3,86-4,38). El exceso de riesgo fue mayor en los pacientes más jóvenes: HR 7,54 en < 70 años, 3,80 entre 70-79 años y 3,10 en ≥ 80 años; y siguió presente después de considerar el riesgo competitivo de muerte por otras patologías. El aumento de riesgo de mortalidad atribuible al cáncer fue más notable en el caso del cáncer de pulmón (HR 7,41) entre los tumores de órgano sólido, y el mieloma (HR 4,70) entre las patologías oncohematológicas. La asociación de IC con riesgo de muerte por cáncer se vio en hombres (HR 3,79) y mujeres (HR 4,86). La causa específica de muerte se pudo determinar en el 74,5% de los casos. El mayor riesgo de muerte por cáncer entre los pacientes con IC se mantuvo aun cuando todas las muertes de causa desconocida fueran atribuidas a IC. Como es posible que la mayor incidencia de cáncer entre los pacientes con IC se atribuya a que estos pacientes son frecuentemente sometidos a estudios de laboratorio e imágenes, en los que puede detectarse alguna patología oncológica (sesgo de vigilancia), se hizo un análisis estratificado por número de hospitalizaciones, y la relación de la IC con la mayor incidencia de cáncer se mantuvo.

El segundo estudio explora la relación entre cáncer y enfermedad cardiovascular en la dirección contraria. Se analizó en forma retrospectiva la base de datos del Ministerio de Salud de Alberta, Canadá, que brinda cobertura de salud a más del 99% de los pacientes de esa región, y se vincularon los registros con datos de laboratorios clínicos y estadísticas vitales. Se incluyó la información de 4 519 243 residentes en Alberta entre 2007 y 2018, libres de diagnóstico de cáncer en los 3 años previos al inicio del registro. Se comparó a los 224 016 pacientes que en entre 2007 y 2018 tuvieron diagnóstico de cáncer con los 4 295 227 que no. Se evaluó la asociación del cáncer en forma genérica y de cada una de las localizaciones, estadios y tiempo desde el diagnóstico (en comparación con su ausencia), con diferentes puntos finales: mortalidad de todas las causas, mortalidad cardiovascular, e incidencia (nuevos casos) de infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca (IC), accidente cerebrovascular (ACV) o embolia de pulmón (EP). La relación se exploró mediante análisis multivariado, con ajuste por edad, sexo, condición socioeconómica, distancia al centro y médico tratante, y 31 comorbilidades.

Los pacientes que desarrollaron cáncer en algún momento del seguimiento fueron basalmente más añosos (mediana de edad de 56 vs 34 años), y con mayor prevalencia de mujeres (57% vs 49%), comorbilidades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión arterial 31,7% vs 10,7%; diabetes 10,1% vs 3,6%), y no cardiovasculares (entre ellas dolor crónico 15,1% vs 7,9%; enfermedad pulmonar obstructiva crónica 10,1% vs 3,5%). Los cánceres más frecuentes fueron ginecológicos (20%), genitourinarios (19%), gastrointestinales (17%), de mama (13%), torácicos (10%) y hematológicos (9%).

En seguimiento mediano de 11,8 años y tras ajustar por las covariables basales, los pacientes con cáncer presentaron un HR de 1,33 (IC 95% 1,29-1,37) para mortalidad cardiovascular, 1,01 (IC 95% 0,97-1,05) para IAM, 1,44 (IC 95% 1,41-1,47) para ACV, 1,62 (IC 95% 1,59-1,65) para IC y 3,43 (IC 95% 3,37-3,50) para EP. Entre los pacientes con cáncer, las incidencias más elevadas de eventos cardiovasculares y su relación con la localización correspondieron a la muerte cardiovascular en los pacientes con cánceres hematológicos (3,7 ‰ anual), el IAM en los pacientes con cáncer genitourinario (2,4 ‰ anual), el ACV en los pacientes con cáncer del sistema nervioso central (16,4 ‰ anual), la IC en los cánceres hematológicos (12 ‰ anual) y la EP también entre los pacientes con cáncer del sistema nervioso central (16,5 ‰ anual). El mayor aumento de riesgo para mortalidad cardiovascular, ACV y EP correspondió a las neoplasias del sistema nervioso central; para IAM e ICC a las torácicas y hematológicas.

Los resultados no difirieron al eliminar del análisis a los menores de 50 años, o a los cánceres in situ. No hubo diferencia entre hombres y mujeres. El exceso de riesgo cardiovascular fue siempre más alto en el primer año luego del diagnóstico de cáncer (con HR para los distintos eventos entre 1,24 y 8,36) tras lo cual comenzó a declinar; pero siguió siendo significativo para mortalidad cardiovascular, IC y EP hasta los 10 años del diagnóstico.

Resulta llamativo cómo, mientras la anemia, la insuficiencia renal o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen un lugar asegurado a la hora de enumerar las comorbilidades de la enfermedad cardiovascular, el cáncer suele ser sistemáticamente dejado de lado. Como si se tratara de una entidad completamente divorciada de la primera. La única situación en las que se las piensa juntas es a la hora de explorar los fenómenos de cardiotoxicidad de las drogas oncológicas. El tratamiento del cáncer como generador de enfermedad cardíaca, la enfermedad cardíaca como un limitante para la administración de medicación antitumoral.

En realidad, cáncer y enfermedad cardiovascular tienen una ligazón mucho más profunda, que estamos aprendiendo a desentrañar. Para comenzar, condiciones comunes que favorecen su ocurrencia concomitante: el envejecimiento, la obesidad, el tabaquismo. La inflamación de bajo grado y la activación neurohormonal, presentes en la insuficiencia cardíaca, pueden favorecer la aparición de cáncer, y se ha postulado la producción específica de factores oncogénicos en el contexto de la misma, así como de factores depresores de la función cardíaca y protrombóticos de resultados del cáncer. Por otra parte, es claro que puede haber un sesgo de detección. En pacientes con insuficiencia cardíaca las evaluaciones periódicas (examen físico, laboratorio, placas de tórax) pueden favorecer el hallazgo de cáncer, aunque no es menos cierto que en todo caso promueven su detección precoz, pero no lo generan. El uso de diuréticos puede desenmascarar una afección prostática; el de anticoagulantes, un tumor intestinal. Y queda siempre flotando la idea de que determinados tratamientos de la enfermedad cardiovascular pueden asociarse a mayor riesgo de cáncer; aunque vale aclarar que hasta ahora los agentes apuntados (estatinas, digoxina, inhibidores de la enzima convertidora) han sido exculpados por los estudios más minuciosos. A su vez, al generar astenia y reducción de la capacidad de esfuerzo, el cáncer puede por un lado favorecer la detección de patología cardiovascular (si se busca una explicación alternativa a los síntomas) o posponerla (si se opta por atribuir todo el cuadro a la neoplasia). Y es claro que cada condición y su tratamiento pueden conspirar contra el tratamiento adecuado de la otra. La astenia, la intolerancia digestiva, los trastornos electrolíticos secundarios a náuseas

y vómitos, la hipotensión, llevan muchas veces a abandonar el tratamiento cardiovascular específico (diuréticos, digoxina, antagonistas neurohormonales, otros antihipertensivos). A su vez, ya hemos señalado cómo las condiciones cardiológicas basales (baja fracción de eyección ventricular izquierda) o efectos adversos (caída de la fracción de eyección, fenómenos isquémicos o electrocardiográficos entre otros) pueden obstaculizar o diferir el tratamiento del cáncer. Y nótese que a lo largo de todo este comentario hemos dicho “el cáncer” cuando sería más adecuado referirnos a “los cánceres” por ser cada uno, en tipo y localización, diferente en cuanto a repercusión y tratamiento específico. En este sentido, por ejemplo, no deja de ser llamativo que el cáncer más vinculado con el ACV sea el del sistema nervioso (¿azar o expresión de fenómenos paracrinos o protrombóticos locales?)

Los dos estudios que comentamos comparten una serie de virtudes: son de naturaleza poblacional, se basan en registros de carácter universal de gran cantidad de pacientes, tienen seguimiento prolongado y la relación con la incidencia de la patología surge tras realizar análisis multivariado o apareamiento por gran número de variables basales de significación biológica y epidemiológica comprobada. Puede, por supuesto, señalarse la naturaleza observacional y retrospectiva de ambos estudios, lo que siempre plantea la duda sobre la presencia de confusión residual (factores no tenidos en cuenta en el análisis, vinculados con la supuesta condición predictora independiente y con el evento que son los verdaderos responsables de la aparición de este último). Pero no es menos cierto que la cantidad de observaciones, el tiempo de seguimiento y lo robusto de las relaciones halladas (con más de un cáncer en la insuficiencia cardíaca, con diferentes eventos cardiovasculares en los pacientes con cáncer) hacen notoriamente improbable que un factor no tenido en cuenta permita desestimar lo publicado.

En conclusión, la asociación de enfermedad cardiovascular y cáncer debe ser tenida siempre en cuenta. Lo hechos que hemos venido desgranando justifican la pesquisa en tiempo y forma, para que, embarcados en el tratamiento de la patología primero detectada, no nos llevemos una sorpresa desagradable por la aparición intempestiva de la otra.

¿Sirve la dieta hiposódica en la insuficiencia cardíaca? Estudio SODIUM-HF

Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, Escobedo J, Macdonald P, Troughton R et al. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. **Lancet** 2022;399:1391-400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00369-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00369-5)

La retención hidrosalina y el aumento del sodio corporal total son características esenciales de la insuficiencia cardíaca (IC). La restricción del consumo de sodio es una de las primeras indicaciones que recibe todo paciente con IC; pero no parece haber acuerdo sobre la cantidad diaria que puede ingerirse. Algunas guías de práctica plantean simplemente que debe limitarse la ingesta, pero no cuantifican claramente la reducción recomendada; otras lo hacen, pero terminan sugiriendo la misma restricción en la hipertensión leve que en la insuficiencia cardíaca. Y, para complicar aún más las cosas, la evidencia es escasa y no siempre coincidente: si bien en estudios observacionales un consumo elevado de sodio se asocia a mayor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (y, de hecho, en nuestra práctica cotidiana la transgresión alimentaria es una de las causas más frecuentes de admisión), es también cierto que los pacientes con bajo consumo de sodio tienen mayor activación del sistema renina angiotensina; y en estudios aleatorizados, todos ellos con pequeño tamaño de muestra, y con protocolos diversos, la dieta hiposódica se ha asociado a peor evolución. Todo ello justifica la realización del estudio SODIUM-HF, recientemente presentado en el congreso ACC 2022, y cuyos resultados acaban de publicarse.

SODIUM-HF fue un estudio aleatorizado que incluyó pacientes con IC en CF II-III, independientemente de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) o de los valores de los péptidos natriuréticos. Los pacientes debían estar tratados en forma acorde a las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Se excluyó a pacientes que consumieran diariamente menos de 1500 mg de sodio, que tuvieran natremia <130 meq/L o filtrado glomerular <20 mL/min/1,73 m², y a aquellos con internación por IC en el último mes. En forma abierta se los adjudicó aleatoriamente en relación 1:1 al tratamiento usual de su IC, con consejo dietario de restringir la ingesta de sodio; o a una rama intervención, en la que se les entregaron 6 menús para que cada día, a elección, consumieran una dieta normocalórica compatible con la mayoría de las indicaciones nutricionales usuales (15 a 20% de proteínas, 50 a 55 % de carbohidratos, 25 a 30 % de grasas y 7% de grasa saturada), y una cantidad de sodio <1500 mg. La intervención duró 12 meses, y el seguimiento se extendió 12 meses adicionales. La ingesta de sodio se evaluó mediante un registro de lo ingerido durante 3 días (incluido 1 día de fin de semana) al inicio, a los 6 meses y 12 en ambos grupos, y en la rama intervención también a los 3 y 9 meses para monitorear y apoyar la adherencia a la prescripción dietaria. Los registros de alimentos fueron analizados por personal entrenado, con un programa de computación que permitió en cada caso definir la cantidad de sodio. El punto final

primario fue un compuesto de hospitalización de causa cardiovascular, consulta a guardia por la misma causa y muerte de todas las causas, a 12 meses de la inclusión en el estudio. Fueron puntos finales secundarios los componentes individuales del punto final primario a 12 y 24 meses, y las modificaciones en la calidad de vida evaluada con el cuestionario de Kansas (KCCQ), la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos y la CF. Se estimaron una incidencia del punto final primario de 25% al año, una reducción del 30% en la rama intervención y un tamaño muestral de 992 pacientes para demostrar esa diferencia, con 80% de poder y $p < 0,05$ a 2 colas.

Los resultados de un análisis interino planeado para cuando hubieran sido incorporados 500 pacientes con seguimiento de al menos 1 año, y la pandemia por COVID-19 que dificultó la inclusión y las visitas de seguimiento, llevaron a la interrupción adelantada del estudio, cuando habían sido incluidos 806 pacientes, 397 de ellos en la rama dieta hiposódica. La mediana de edad fue de 67 años, 67% eran hombres, y el 68% tenía IC de al menos 1 año de evolución, el 33% con internación en dicho período. La mediana de fracción de eyección ventricular izquierda fue 36%. Se midieron péptidos natriuréticos en 325 pacientes, y en aquellos en que se dosó NT-proBNP la mediana fue de 801 pg./mL. El 81% recibía inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de la angiotensina II o sacubitril valsartán; el 87% betabloqueantes y el 57% un antialdosterónico. Al inicio del estudio, la mediana de ingesta de sodio en la rama control fue 2119 mg diarios, y 2286 en la rama de dieta hiposódica. En la rama de atención habitual la mediana de ingesta fue de 2021 mg/día a los 6 meses, y 2073/mg día a los 12 (reducción de un 4% respecto del inicio). En el grupo de dieta hiposódica los valores correspondientes fueron, a los 6 meses 1649 mg/día y a los 12, 1658 mg/día (reducción del 28% desde el inicio). La diferencia mediana entre los grupos fue de 415 mg/día a los 12 meses. No hubo diferencia significativa entre los grupos en el peso, la presión arterial sistólica, o la ingesta de calorías o líquidos. A 12 meses, el punto final primario ocurrió en el 15% en la rama de dieta hiposódica, y el 17% de la rama control (HR 0,89; IC 95% 0,63-1,26, $p = 0,53$). La muerte por todas las causas se dio en el 6% y el 4%, la hospitalización de causa cardiovascular en el 10% y 12%, y la visita a guardia en el 4% de ambos grupos. Ninguna de estas comparaciones arrojó diferencia estadísticamente significativa. No hubo tampoco diferencia en la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos. Sí en cambio fue mayor en los pacientes con dieta hiposódica la probabilidad

de mejorar al menos una CF, y mejor el puntaje de calidad de vida al cabo de 12 meses.

La prescripción de dieta hiposódica es una expresión del “sentido común” en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Como señalamos, la evidencia proveniente de estudios observacionales y aleatorizados es controversial, y las guías de práctica reconocen este problema. La guía de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología de 2021 llama a evitar el consumo excesivo de sal (no >5 g diarios, esto es no más de 2 g diarios de sodio), sin adjudicar a esta indicación fuerza de recomendación ni graduar la evidencia. La guía AHA/ACC de 2022 establece como recomendación 2a con nivel de evidencia C LD (datos limitados) evitar el consumo excesivo de sodio, para reducir los síntomas congestivos, sin estipular una cantidad definida. El estudio SODIUM-HF es el estudio aleatorizado de mayores dimensiones que haya testado el efecto de la dieta hiposódica en una población con IC. ¿Cómo deben leerse sus resultados? Es tentador concluir que la dieta hiposódica no mejora la evolución de los pacientes. Pero... ¿acaso no se encontraban bajo dieta hiposódica los pacientes del grupo control? Veamos: al inicio del estudio la ingesta diaria de sodio en este grupo era de 2,1 g, muy cercana a la recomendación de la guía de la Sociedad Europea, y a algunos de los ejemplos que cita la guía AHA/ACC. Esto es, que en los pacientes del grupo control la prescripción de restricción de sodio ya estaba hecha; y mantuvieron esa ingesta hasta el final del estudio (mediana de 2,07 g diarios del sodio). En comparación, los pacientes de la rama intervención partieron de una mediana de 2,28 g diarios, y al cabo de 12 meses alcanzaron 1,66 g por día. La diferencia entre ambas ramas, de solo 415 mg/día, nos exime de mayores comentarios. ¿Puede alguien esperar diferencias significativas en la evolución de 2 grupos de pacientes, por la mera diferencia en la ingesta de sodio diario de poco más de 400 mg? Sobre todo, con tan alta utilización de antagonistas neurohormonales, y, pese a una fracción de eyección deprimida, con valores de péptidos natriuréticos (cuando fueron medidos) similares a los vistos en los estudios con fracción de eyección preservada. De hecho, la incidencia anual de eventos en la rama control estuvo bien lejos de lo previsto, y fue inferior incluso a los de la rama tratamiento de varios ensayos clínicos en pacientes con fracción de eyección reducida. Pacientes muy bien tratados, baja tasa de eventos, una intervención que en realidad ya había sido implementada en la rama control, y que tuvo una implementación solo un poco mayor en la rama tratamiento; los resultados no son inesperados. Como mérito del estudio debemos citar su enfoque pragmático (menús para que los pacientes puedan elegir qué cocinar, en vez de entrega

de viandas; determinación de la ingesta a partir de registros, en vez de, por ejemplo, la medición de sodio urinario) que facilitó su implementación. Como crítica menor, no deja de llamar la atención que al reportarse la medicación basal no se citen los diuréticos, cuando se trata justamente de un estudio sobre restricción de sodio y sus efectos. En conclusión, no creemos que SODIUM-HF responda cabalmente la pregunta que motivó su realización. Suponemos que hubiera sido otro el cantar de haber incluido pacientes más comprometidos, más congestivos, con mayor incidencia de eventos y, fundamentalmente, con mayor consumo de sal en la vida diaria.

Reserva de flujo coronario: un metaanálisis confirma su importancia pronóstica

Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, Rahman H, Foley M, Nowbar AN et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Eur Heart J** 2022;43:1582-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab775>

La reserva de flujo coronario (RFC) describe la relación por la cual dicho flujo puede aumentar en respuesta al ejercicio, el estrés o la vasodilatación de la microcirculación. Su disminución refleja la gravedad de la enfermedad coronaria y los procesos patológicos que afectan desde el territorio epicárdico hasta la vasculatura coronaria distal, los pequeños vasos y capilares. Diferentes métodos diagnósticos pueden ser empleados para medirla, en forma no invasiva (ecocardiografía, tomografía por emisión de positrones, PET y resonancia magnética cardíaca, RMC) o invasiva, a través de la determinación de la velocidad de flujo Doppler y la termodilución. Las guías recomiendan su determinación en los cuadros en que se sospecha angina microvascular, pero es cierto que son diversas las patologías cardiovasculares en que la RFC está disminuida. Un metaanálisis de reciente publicación considera todos los estudios en que, bajo diferentes denominaciones con sutiles diferencias (reserva de flujo coronario, reserva de velocidad de flujo coronario, reserva de flujo sanguíneo miocárdico, reserva de flujo miocárdico, reserva cuantitativa de perfusión miocárdica), en cada caso con alguno de los métodos diagnósticos citados, se exploró la relación de la RFC con el pronóstico, específicamente mortalidad de todas las causas y eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE, por su sigla en inglés). Por separado se analizaron los estudios que evaluaron el índice de resistencia microcirculatoria en relación con los desenlaces citados.

Fueron incluidos 79 estudios, con 59 740 personas, la mayor parte con cardiopatía isquémica comprobada o sospechada (58 estudios, 57 613 pacientes). Estuvieron

también representadas la insuficiencia cardíaca (7 estudios, 647 pacientes), el trasplante cardíaco (8 estudios, 784 pacientes) y la diabetes tipo 2 sin síntomas de coronariopatía (3 estudios, 541 pacientes). Se identificaron 15 estudios que incluyeron 10 848 pacientes con disfunción coronaria microvascular aislada (RFC anormal con angiografía coronaria sin enfermedad obstructiva, o una prueba de esfuerzo negativa para isquemia, sin antecedente de trasplante cardíaco, miocardiopatía o estenosis aórtica). La media de edad fue 64,7 años, el 45,1% eran mujeres, el 71,2% tenía hipertensión y el 26,8% diabetes.

El seguimiento medio fue de 35,7 meses, con amplio rango (1-150 meses). Los métodos diagnósticos fueron la ecocardiografía en 39 estudios, PET en 18, RMC en 4 y medición invasiva en 18. La mayor parte de los estudios dividieron a los pacientes en RFC normal o deteriorada, a partir de puntos de corte preespecificados, con una mediana de 2 (con los valores menores correspondientes a RFC alterada). La RFC media normal y anormal en todos los estudios fue $2,70 \pm 0,68$ y $1,70 \pm 0,32$, respectivamente. La mortalidad de todas las causas fue claramente mayor en los pacientes con RFC anormal (en 16 estudios que la reportaron, HR 3,78, IC 95% 2,39-5,97), al igual que la incidencia de MACE (60 estudios, HR 3,42, IC 95% 2,92-3,99). La presencia de RFC anormal implicó peor evolución en todos los cuadros considerados (síndromes coronarios agudos y crónicos, estenosis aórtica, insuficiencia cardíaca, trasplante, enfermedades sistémicas como sepsis y colagenopatías), si bien es cierto que con alta heterogeneidad en muchos de los casos. En los estudios de pacientes con disfunción microvascular aislada también una RFC anormal se asoció a exceso de riesgo para mortalidad y MACE. El ajuste por edad, sexo y factores de riesgo coronario no varió la relación de la RFC disminuida con peor pronóstico. El valor pronóstico de la RFC anormal para mortalidad no fue muy diferente entre los estudios con medición invasiva o ecocardiograma (HR 4,98 y 4,19 respectivamente) y algo menor en el caso de los estudios con PET (HR 2,35).

En otros estudios se consideró el exceso de riesgo por cada cambio de 0,1 hasta 1 unidad en la medición de la RFC. En el metaanálisis de los que reportaron evolución, cada disminución de 0,1 unidades en la RFC de asoció a un exceso de riesgo de mortalidad del 16% (IC 95% 4-29%) y de MACE del 8% (IC 95% 4-11%). En 8 estudios analizados por separado en los que se midió el índice de resistencia microcirculatoria en forma invasiva, se confirmó el valor pronóstico de su alteración, con 15% de exceso de riesgo de MACE, aunque con resultados variables según el cuadro considerado.

Este estudio tiene como punto saliente la demostración del valor pronóstico de la RFC disminuida, más allá del cuadro de angina con coronarias nor-

males, en que su determinación es más frecuente y recomendada. En diversas entidades en las que, desde el punto de vista fisiopatológico, la RFC disminuida puede sospecharse (por sustrato inflamatorio, hipertensión, dislipidemia, diabetes, insuficiencia cardíaca con activación neurohormonal, trasplante cardíaco, valvulopatía aórtica con o sin hipertrofia ventricular izquierda) pero habitualmente no se explora, se confirma que su presencia entraña mala evolución, y ya no solo por mayor incidencia de angina o isquemia, sino por mayor ocurrencia de puntos finales duros, IAM y mortalidad, con exceso de riesgo en ambos casos, ide entre 3 y 4 veces! Una condición, entonces, de enorme valor clínico. Y es importante tener en cuenta que su repercusión pasa por encima de la definición y el método. Cualesquiera sean una y el otro, la reducción de la RFC señala pacientes con peor pronóstico vital. Ahora bien, la pregunta entonces es por qué.

Es claro que tener disfunción microvascular implica mayor riesgo de isquemia, causa indiscutible de más desenlaces adversos. Pero la RFC disminuida, ¿es un factor de riesgo o es también un marcador de riesgo? Hubiera sido muy bueno conocer en el metaanálisis las diferencias de las características basales de los pacientes con RFC normal y anormal. Seguramente hubiéramos visto entre estos últimos mayor prevalencia de factores de riesgo o, dentro de aquellos con el mismo cuadro de base, mayor gravedad. Se extraña entonces el análisis multivariado que podría marcar el peso pronóstico per se de la reserva de flujo, con ajuste por el resto de las condiciones. La heterogeneidad en la siempre presente asociación de la RFC disminuida con la evolución, de magnitud diferente según el cuadro, podría implicar mayor o menor peso fisiopatológico, o que sea a veces más un marcador de riesgo que un factor, y a veces lo opuesto. En cualquier caso, pareciera desprenderse de este gran análisis que, tal vez, la determinación de la RFC podría extenderse a patologías en las que por ahora no se lleva habitualmente a cabo. Lo que, de cualquier manera, aún no está claro, es si algún tratamiento específico, más allá del de los factores predisponentes, puede cambiar el pronóstico adverso.

Cirugía de revascularización vs angioplastia en lesión de 3 vasos o tronco de coronaria izquierda: ¿influye en los resultados el número de puentes arteriales? Un subanálisis del seguimiento a 10 años del estudio SYNTAX.

Davierwala PM, Gao C, Thuijs D, Wang R, Hara H, Ono M et al. Single or multiple arterial bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel or left main coronary artery disease. *Eur Heart J* 2022;43:1334-44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab537>

Como recordaremos, el estudio SYNTAX comparó, en pacientes con lesión de tronco de coronaria izquierda (LTCI) o 3 vasos (L3V), la angioplastia (ATC) con *stent* liberadores de drogas (DES) vs. la cirugía de revascularización miocárdica (CRM). En forma global, en un seguimiento a 12 meses, la CRM se asoció a menor incidencia de un punto final combinado de muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal y necesidad de revascularización repetida. La diferencia radicó fundamentalmente en la necesidad de reintervención; hubo exceso de riesgo de ACV en la rama CRM. El análisis teniendo en cuenta la complejidad y extensión de las lesiones evaluadas con el *score* SYNTAX demostró resultados similares entre ambas intervenciones, en valores del *score* SYNTAX bajos (≤ 22) o intermedios (23-32). La diferencia a favor de la CRM se evidenció en valores del *score* SYNTAX ≥ 33 . De igual modo, fue entre los pacientes con L3V en los que la CRM resultó superior a la ATC, con menor incidencia del punto final primario, a expensas de menor incidencia de revascularización repetida, mientras que en los pacientes con LTCI no hubo diferencia en la incidencia de dicho punto final, con mayor necesidad de reintervención en la rama ATC, pero más ACV en la rama CRM. En el seguimiento a 5 años se mantuvo la menor incidencia del punto final primario en la rama CRM, por menos necesidad de revascularización, pero también por menor incidencia de IAM no fatal; las diferencias radicaron en los pacientes con L3V y *score* SYNTAX intermedio o alto; en cambio en los pacientes con L3V y *score* bajo, o en los pacientes con LTCI no llegó a evidenciarse diferencia significativa. En el seguimiento a 10 años (estudio SYNTAX Extendido, o SYNTAXES) hubo en forma global tendencia a menor mortalidad con CRM, debida a un resultado significativo a su favor en los pacientes con L3V, sin diferencia en los pacientes con LTCI. Es decir que, en los pacientes con L3V, la CRM demostró asociarse a mejor pronóstico que la ATC con DES, más notable a medida que el seguimiento era más prolongado.

Un análisis que acaba de publicarse ahonda más en la diferencia entre ambas ramas del estudio. El estudio SYNTAX incluyó inicialmente 1800 pacientes, de los cuales 1766 fueron efectivamente tratados con CRM o ATC. En esta publicación se excluye a los pacientes que recibieron exclusivamente puentes venosos (PV) y se consideran entonces 1743 pacientes, de los cuales 901 (el 51,7%) fueron tratados con ATC, y 842 (48,3%) con CRM, 532 de ellos (el 30,5% del total) con 1 solo puente arterial (1PA) y el resto PV, y los restantes 310 (17,8% del total) con al menos 2 conductos arteriales ($\geq 2PA$), con o sin PV adicionales. Comparados con los pacientes con ATC, los pacientes con 1PA presentaron una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)

algo menor (medias de 56% vs 59%) y un EuroSCORE ligeramente superior, con mediana (rango intercuartilo) 4 (2-6) vs 4(2-5), mientras que aquellos con ≥ 2 PA tuvieron una FEVI algo mayor (media de 61%) y un EuroSCORE menor, 3(1-5). No hubo diferencias entre los grupos respecto de la edad, ni el score SYNTAX; el número de lesiones fue similar entre los grupos ATC y 1PA (medias de 4,3) y algo mayor en el grupo ≥ 2 PA (media de 4,6). Tampoco hubo diferencia significativa en el tipo de lesión: en los grupos ATC, 1PA y ≥ 2 PA, LTCI aislada en 4,8%, 5,3% y 4,5%, L3V sin LTCI en el 59%, 55% y 64%, y cuadros combinados en el resto.

En la rama ATC se empleó una mediana de 4 stent por paciente. En la rama CRM no hubo diferencia en el número promedio de puentes (2,8) entre los grupos 1PA y ≥ 2 PA. En el grupo 1PA el puente arterial utilizado fue la mamaria izquierda en el 99,6% de los casos, y se usaron PV en el 98,3%. En el grupo ≥ 2 PA se empleó mamaria izquierda en el 98,4% de los casos; mamaria derecha en el 72,9%; ambas mamas en el 71,3% y arteria radial en el 38,1%. Se emplearon además PV en el 46,1% de los pacientes. Se alcanzó revascularización completa en el 55,7% de los pacientes con ATC, 66% en el grupo con 1 PA (p vs ATC <0,001) y 61,9% con ≥ 2 PA (p vs ATC 0,065). Se empleó cirugía sin bomba de circulación extracorpórea en el 12,8% de los pacientes con 1 PA, y el 19,7% con ≥ 2 PA.

En un seguimiento mediano de 11,9 años la mortalidad de todas las causas fue 33,9% en la rama ATC, 32,9% en el grupo 1PA y 22,6% en el grupo ≥ 2 PA (valor de p ajustado <0,001). No hubo diferencia significativa entre ATC y 1PA, pero el riesgo fue significativamente menor con ≥ 2 PA, HR ajustado 0,66, IC 95% 0,49-0,89. En un análisis subsidiario utilizando un puntaje de propensión, con apareamiento de los pacientes de acuerdo a las covariables vinculadas con la mayor o menor probabilidad de recibir 1PA o ≥ 2 PA, independientemente del tratamiento que efectivamente recibieran, se mantuvieron las diferencias observadas. Entre los pacientes con LTCI no hubo diferencia significativa en la mortalidad entre los pacientes con ATC, 1PA o ≥ 2 PA; en cambio, en los pacientes con L3V el riesgo de mortalidad fue significativamente menor para la CRM, con HR respecto de la ATC de 0,68 para 1PA y 0,55 para ≥ 2 PA. Llamativamente, las diferencias entre la CRM y la ATC se vieron en los pacientes sin diabetes, no en aquellos con esta patología.

A partir de los resultados del estudio SYNTAX, corroborados por ensayos posteriores y metaanálisis, es un criterio aceptado, y así lo explicitan las guías de práctica clínica, que en pacientes con LTCI la CRM y la ATC tienen indicación similar cuando el score SYNTAX es bajo. En pacientes con score intermedio

hay ligera preferencia por la CRM (indicación I con CRM, IIa con ATC), mientras que en los pacientes con score SYNTAX alto hay indicación precisa de CRM. Entre los pacientes con L3V, solo en aquellos sin diabetes y con score SYNTAX bajo ambos procedimientos corren parejos; en el resto (sin diabetes con score intermedio o alto, o con diabetes) nuevamente la indicación es CRM.

El análisis que presentamos señala que, al considerar en forma global a los pacientes del estudio SYNTAX, la ventaja de la CRM sobre la ATC fue atribuible específicamente a la utilización de más de un puente arterial; 1 solo puente arterial complementado por PV no ofreció diferencias con la ATC. Y, de hecho, hubo interacción entre el número de puentes arteriales y el beneficio obtenido respecto de la ATC: la mortalidad cuando 3 territorios miocárdicos debieron ser revascularizados fue 34,2% cuando se empleó ATC; 31,3% con 1PA y 2 PV, 23,1% con 2 PA y 1 PV, y 21,9% con 3 PA. Suele atribuirse la ventaja de los puentes arteriales sobre los venosos a la liberación de sustancias vasoactivas, entre ellas el óxido nítrico, y mediadores antiinflamatorios y antitrombóticos, por parte del endotelio arterial, a lo que se suma la capacidad de acomodarse mejor al flujo coronario distal, disminuyendo la turbulencia. Los resultados sugieren entonces un gradiente dosis respuesta: a mayor cantidad de puentes arteriales, mejor pronóstico, específicamente en L3V, y fundamentalmente con lesiones de mayor complejidad. ¿Deben estos resultados indefectiblemente guiar la conducta? La decisión de emplear 1 o más de 1 puentes arteriales no fue aleatoria: el azar determinó si el paciente recibía CRM o ATC; pero la estrategia quirúrgica dependió del cirujano interviniente. Por eso, este análisis no deja de ser un estudio observacional en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado. Es posible que, más allá del análisis multivariado, haya determinadas condiciones vinculadas con la elección del procedimiento que influyan en la evolución, desde las características basales de los pacientes hasta los grupos quirúrgicos involucrados. ¿Podemos suponer diferencias entre los equipos que utilizan más de un conducto arterial respecto de los que siguen con el tratamiento convencional de mamaria interna y vena, en lo que tiene que ver con experiencia, habilidad, contexto o medios? ¿Puede haber influido el uso algo mayor de cirugía sin circulación extracorpórea en el grupo con ≥ 2 PA? En general, en todos los análisis observacionales se consideran las características de los pacientes; es mucho más difícil que se tengan en cuenta los centros, o los médicos intervinientes, aun cuando diferentes intervenciones sean llevadas a cabo por operadores que también difieren.

En resumen, este análisis del seguimiento a largo plazo del estudio SYNTAX sugiere ventaja en el tratamiento de la L3V con la CRM con más de 1 conducto arterial respecto de la ATC (no así en el caso de la LTCl); parece entonces que, de ser posible, esta debiera ser la conducta de elección. El hecho de que los pacientes hayan sido incluidos hasta 2007 (cuan-

do mucho progreso se ha hecho desde entonces en el campo de la ATC, pero también en el de la CRM), y que se presenten los datos de la comparación entre la CRM (con 1 PA o ≥ 2 PA) vs. la ATC, pero no una comparación directa entre ambas ramas quirúrgicas, son 2 condiciones que pueden limitar la potencia de las conclusiones.