

Artículo especial

Nuestra verdad sobre SYNTAX



Manuel Carnero-Alcázar* y Enrique Villagrán-Medinilla

Servicio de Cirugía Cardiaca, Hospital Clínico San Carlos, Instituto Cardiovascular, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de octubre de 2016

Aceptado el 3 de noviembre de 2016

On-line el 11 de enero de 2017

Palabras clave:

Arteria coronaria

Injerto de bypass

Intervención coronaria percutánea

R E S U M E N

El ensayo clínico Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) ha marcado un hito en la historia de la revascularización miocárdica. El análisis del objetivo primario demostró que la cirugía era capaz de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores frente al intervencionismo coronario con stents recubiertos en pacientes con enfermedad multivaso o del tronco coronario. Sin embargo, la interpretación de los análisis de subgrupos y eventos secundarios ha servido para justificar la revascularización con stents recubiertos en grupos seleccionados de enfermos. Las conclusiones de SYNTAX han tenido un gran y discutido impacto en las guías de revascularización miocárdica europeas y en la práctica clínica diaria, forzando nuevas indicaciones, fomentando la reunión del Heart Team y poniendo a nuestro alcance nuevas herramientas como SYNTAX score. Los cirujanos cardíacos y cardiólogos hemos asumido todos estos cambios sin apenas crítica. Pero, ¿cuánta verdad irrefutable hay en SYNTAX?

© 2016 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Our truth about the SYNTAX affair

A B S T R A C T

Keywords:

Coronary artery

Bypass grafting

Percutaneous coronary intervention

The Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) clinical trial is a milestone in the history of myocardial revascularisation. The analysis of the primary endpoint showed that surgery reduced the risk of major cardiovascular events versus percutaneous coronary intervention with coated stents in patients with multi-vessel coronary disease or left main artery disease. However, the interpretation of the subgroup analyses and secondary events has served to justify percutaneous revascularisation in selected groups of patients. The conclusions of the SYNTAX trial have had a great impact on the European guidelines on myocardial revascularisation and daily clinical practice, obliging new indications, encouraging Heart Team meetings, and making new tools like the SYNTAX score for everyday use. Cardiac surgeons and cardiologists have taken all these changes with little criticism. But how much irrefutable truth is there in SYNTAX?

© 2016 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nuestra verdad sobre SYNTAX

El estudio Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX)¹ ha tenido un impacto muy profundo en el abordaje terapéutico de la enfermedad coronaria. De un lado, ha fortalecido el soporte científico del beneficio de la cirugía de revascularización en el grueso de los pacientes con enfermedad multivaso o del tronco coronario. De otro, ha equiparado el intervencionismo percutáneo (PCI, acrónimo de *percutaneous coronary intervention*) al tratamiento quirúrgico en grupos seleccionados de enfermos por primera vez. Además, ha modificado la práctica clínica habitual de cardiólogos y cirujanos mediante 2 herramientas que han pasado a ser de uso cotidiano en nuestros hospitales: el Heart Team y el SYNTAX score.

Hemos asumido e integrado todas estas novedades y cambios, que tanto afectan a la cirugía cardíaca como especialidad, sin una discusión detenida del diseño, los resultados y las conclusiones del estudio. Pero... ¿cuánta hay de evidencia incontestable en el SYNTAX? ¿Cómo de consistentes son las conclusiones del estudio? ¿Hay espacio para una interpretación distinta? Revisemos el estudio desde el principio.

Parte I: los objetivos

El ensayo clínico SYNTAX se inició en 2005 y sus primeros resultados fueron publicados en 2009¹. Fue un estudio de aspiraciones ambiciosas:

1. Pretendía ser el primer gran ensayo clínico aleatorizado que comparase el PCI con stents recubiertos frente a la cirugía coronaria (CABG, acrónimo de *coronary-artery bypass grafting*). Los

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcarneroalcazar@gmail.com (M. Carnero-Alcázar).

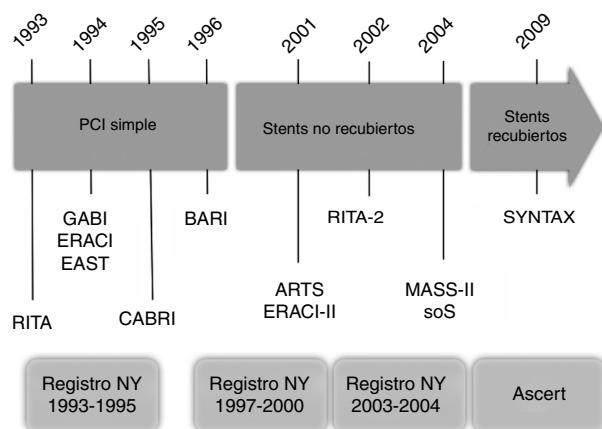


Figura 1. Ensayos clínicos y grandes registros que han comparado PCI y CABG. Arriba: ensayos clínicos comparando PCI y CABG. Abajo: grandes registros observacionales.

- estudios previos habían comparado PCI simple o con stent no recubierto con CABG (fig. 1)²⁻¹¹.
- Aspiraba a ser un estudio *all-comers*, con criterios de inclusión y exclusión laxos, que reclutase una muestra de pacientes que representase la práctica clínica habitual.
 - Se centró en eventos duros, como la muerte, el ictus, el infarto o la reintervención coronaria, y abandonó el interés por comparar la angina entre las 2 estrategias.

Los stents recubiertos... demodé

SYNTAX fue financiado por Boston-Scientific™, fabricante de los stents recubiertos de placitaxel que se emplearon en el ensayo clínico (TAXUS Express y TAXUS Liberté). Desde el mundo del intervencionismo, se ha criticado la vigencia de los resultados del SYNTAX por el hecho de que esos son stents recubiertos de primera generación, cuando hoy en día son los stents recubiertos de everolímus o reabsorbibles los que son mayoritariamente empleados.

Sin embargo, el ensayo clínico BEST¹² (The Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivesel Coronary Artery Disease) ha demostrado recientemente que el beneficio de CABG sobre PCI sigue existiendo aún con el uso de stents de everolímus, y un metaanálisis reciente ha demostrado un incremento del riesgo de trombosis de los stents bioabsorbibles frente a los de estructura metálica (*odds ratio*=1,99, IC del 95%, 1-3.98, *p*=0,049)¹³, con un riesgo similar de reintervención coronaria.

Estudio all-(selected)-comers

Tal y como mencionamos anteriormente, los criterios de inclusión en el estudio fueron laxos para construir una muestra suficientemente representativa de la práctica clínica habitual. Así, se incluyó a todos los pacientes con lesiones coronarias de novo que afectasen a los 3 vasos coronarios principales o al tronco coronario izquierdo, y se excluyó a los enfermos con infarto reciente, previamente revascularizados, que precisasen otro procedimiento quirúrgico cardiaco, o bien cuando existía un acuerdo en el Heart Team de que una técnica en concreto sería claramente superior a la otra (riesgo quirúrgico alto, anatomía coronaria muy compleja, etc.).

En total, se analizó a 4.337 pacientes, de los cuales fueron considerados elegibles 3.075 (tasa de elegibilidad: 70,9%) y fueron incluidos en el estudio 1.800 (tasa de participación 41%) (fig. 2).

Estas tasas son, efectivamente, muy altas en comparación con otros ensayos clínicos, como BEST¹³, BARI⁹ o ARTS¹¹, y parecían responder al objetivo «*all-comers*» que perseguían los investigadores.

Sin embargo, hemos de tener en cuenta que, en SYNTAX, reclutaron a pacientes 84 centros en 17 países desde marzo del 2005 a abril del 2007, lo que supone que cada hospital valoró una media de 25,8 pacientes/año con enfermedad de tronco o 3 vasos al año, e incluyó una media de 10,6 enfermos/año, cifras muy bajas para un hospital de nuestro medio. Es decir, es altamente probable que no todos los pacientes con enfermedad de 3 vasos o troncos fueran considerados para ser incluidos en el estudio y que existió un sesgo de selección que podría haber limitado la validez externa del estudio.

Entre los enfermos que no fueron considerados para la aleatorización, se creó un registro anidado paralelo de 1.275 enfermos. De estos, la mayoría (1.000 enfermos) fueron operados por tener una anatomía coronaria muy compleja y 140 fueron sometidos a PCI por tener un riesgo quirúrgico muy alto. Los 135 restantes recibieron PCI o CABG por decisión del paciente, problemas con el consumo de antiagregantes, malos lechos, etc.

Se pueden extraer 3 grandes conclusiones del flujo de inclusión de los enfermos en SYNTAX:

- Existe un sesgo de selección en los centros a la hora de reclutar pacientes. No sabemos si este sesgo pudo favorecer a PCI o CABG.
- Entre los enfermos que fueron seleccionados pero no fueron considerados elegibles, la mayoría se sometió a CABG (78,5%) por una anatomía coronaria desfavorable.
- Solo una pequeña proporción de enfermos no candidatos (11%) requirieron PCI por un riesgo quirúrgico alto.

Si extrapolásemos estos resultados a nuestra práctica clínica habitual, solo podríamos aplicar las conclusiones de SYNTAX a un 40% de los enfermos con tronco o 3 vasos; y CABG habría de ser la opción terapéutica aplicada en la mayoría del 60% restante. Y este tal vez sea el caso de alguno de los otros 16 países que participaron en el ensayo, pero no el de España, que se encuentra a la cola de los países de la OCDE¹⁴ en lo que a revascularizaciones quirúrgicas se refiere.

Los eventos «duros»

El objetivo primario del ensayo fue demostrar que PCI no era inferior a CABG. ¿Qué significaba no inferioridad? La no inferioridad suponía asumir que las 2 técnicas eran similares siempre y cuando el riesgo del evento primario en la rama PCI superase en un 5% o menos al de CABG. Las pruebas estadísticas para comprobar hipótesis de no inferioridad son menos potentes para detectar diferencias, puesto que son de una sola cola. Y esto, sobre el papel, beneficia al tratamiento que quiere ser contrastado, es decir: PCI.

El evento primario que se comparó fue la combinación de muerte, ictus, infarto miocárdico y nueva revascularización miocárdica al cabo de un año. Como eventos secundarios, se analizaron los componentes individuales del evento primario al mes, 6 meses, un año, 3 años y 5 años. También se analizaron el coste efectividad de ambas estrategias y la calidad de vida.

Desde el ámbito intervencionista, se ha criticado que la reintervención coronaria sea considerada como un evento duro¹⁵, al nivel de la muerte o el infarto. Sin embargo, existen argumentos para considerar la reintervención coronaria como un evento relevante: a) la reintervención suele obedecer a la aparición de angina que limita la calidad y el pronóstico vital del paciente, y recordemos que la angina no fue considerada dentro del evento primario del estudio; b) además, el evento reintervención anula el sesgo de diagnóstico, al ser más fácil de medir que la angina (un evento

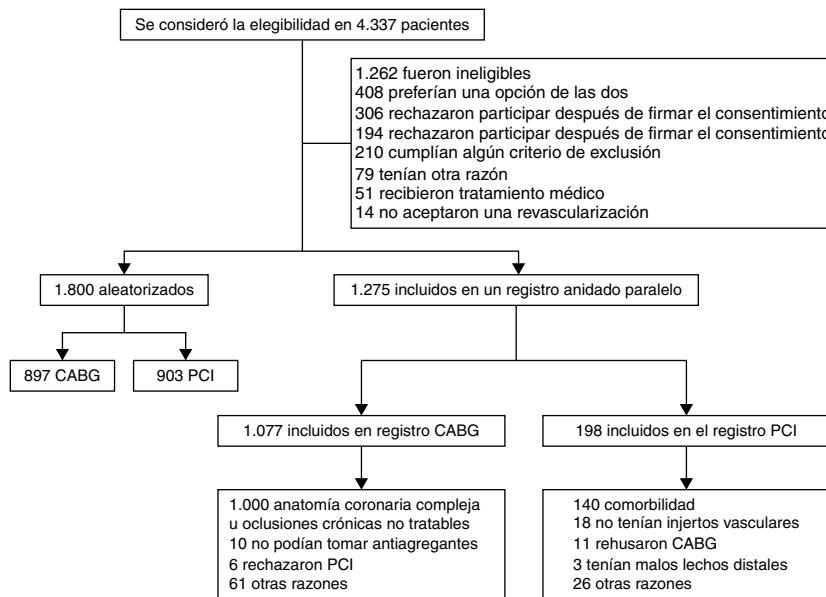


Figura 2. Diagrama de flujos de los pacientes incluidos en SYNTAX.
CABG: coronary artery bypass grafting; PCI: percutaneous coronary intervention.
Tomado de Serruys et al.¹.

de gradación subjetiva); c) por otro lado, el procedimiento, aunque bajos, tiene unos riesgos asociados y genera un coste a las instituciones sanitarias o al propio paciente, y d) un evento que sí se consideró duro, como un ictus con una puntuación de 0 o 1 en la escala modificada de Rankin (como la mayoría de los que ocurrieron en SYNTAX), puede tener menos implicaciones pronósticas que la reintervención coronaria¹⁶.

Parte II: los resultados de SYNTAX

No hemos de perder de vista que todo el estudio SYNTAX (la estimación del tamaño muestral, el margen de no inferioridad, los test estadísticos, los criterios de selección de pacientes, etc.) se diseñó con un fin único: demostrar la no inferioridad a 12 meses del evento combinado muerte o ictus o infarto miocárdico o reintervención de PCI frente a CABG.

En 2009, Serruys et al.¹ comunicaron el resultado del análisis del objetivo primario de SYNTAX: el riesgo del evento primario fue más de un 5% en la rama PCI frente a CABG (17,8% vs. 12,4%, $p = 0,002$). Es decir, PCI fue inferior a CABG. La conclusión válida de SYNTAX es una e inequívoca, citamos literalmente del artículo de Serruys et al.¹: «CABG remains the standard of care for patients with three-vessel or left main coronary artery disease, since the use of CABG, as compared with PCI, resulted in lower rates of the combined end point of major adverse cardiac or cerebrovascular events at 1 year».

Y esto ocurrió a pesar de que los pacientes del grupo CABG: 1) recibieron un tratamiento médico subóptimo con respecto de PCI, con menos ácido acetilsalicílico (84,3% vs. 91,2%, $p < 0,001$), menos clopidogrel (15% vs. 71,1%, $p < 0,001$), menos estatinas (74,5% vs. 86,7%, $p < 0,001$) y menos inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (44,6% vs. 55,1%, $p < 0,001$); 2) solo un 18,9% fue sometido a una revascularización arterial completa, y 3) apenas un 15% fue intervenido sin circulación extracorpórea (CEC).

Mientras que el tratamiento médico inadecuado de los pacientes operados es una constante difícilmente modificable por tratarse de un hábito muy extendido en la mayoría de los estudios que han comparado PCI y CABG, la revascularización arterial completa y la cirugía sin CEC podrían haber aumentado el beneficio de CABG. Por ejemplo, el ensayo clínico BEST¹² detectó un beneficio de CABG sobre stents recubiertos de everolimus a expensas de un 64,3% de

cirugía sin CEC y una media de 2,1 injertos arteriales por paciente. Es decir, los stents de SYNTAX no fueron los mejores, pero la cirugía, probablemente tampoco.

En la rama PCI fue llamativo el alto número de stents implantados por paciente ($4,6 \pm 2,3$), la longitud media total de los stents implantados ($86,1 \pm 47,9$ mm), o que el 33,2% de los pacientes recibieran más de 100 mm de stents. Aun así, el porcentaje de revascularizaciones completas en la rama PCI fue del 56,7%, inferior a CABG, que alcanzó un 63,2%, con una media de 3,2 injertos.

La comparación de los eventos secundarios al cabo de los 12 meses no detectó diferencias en los eventos secundarios: muerte (PCI 4,4% vs. CABG 3,5%, $p = 0,37$) y muerte, infarto o ictus (PCI 7,7% vs. CABG 7,6%, $p = 0,99$). Sí detectó una diferencia importante en el riesgo de reintervención de PCI (13,5% vs. 5,9%, $p < 0,001$). Los más críticos con SYNTAX aducen que, dado que la diferencia entre CABG y PCI, solo parecía explicarse por la diferencia en el riesgo de reintervenciones, PCI debía considerarse similar a CABG. Por muy atractivo que parezca este razonamiento, desde un punto de vista metodológico es absolutamente especulativo, y hasta que no se demuestre en ensayo clínico que compare CABG vs. PCI en términos de muerte, ictus o infarto, la única conclusión válida sigue siendo que CABG es superior a PCI.

Pero, ¿realmente no existían diferencias de los eventos secundarios, o es que los test estadísticos no pudieron detectarlas? ¿Fue un problema de potencia estadística? La potencia estadística, que sirve para reducir el error beta (es decir, el error que cometemos al concluir que no existen diferencias cuando sí existen), puede aumentarse de 2 maneras: incrementando el tamaño muestral o prolongando el seguimiento de una muestra.

Un tamaño muestral muy grande tiene varios problemas: el primero es el coste que supone hacer estudios con miles y miles de pacientes, y el segundo, tal vez más importante aún, es que magnifica unas diferencias que no tienen relevancia clínica. Por ejemplo: el estudio the ACCF and STS Database Collaboration on the Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies (ASCERT)¹⁷ comparó a 103.549 pacientes sometidos a PCI con 86.244 pacientes operados. Después de un año, detectó una reducción en la mortalidad en CABG (RR=0,94, IC del 95%, 0,91-0,97, $p < 0,001$). Este resultado no tiene ningún interés clínico por mucho que p sea inferior a 0,05, puesto que la diferencia real entre las 2 estrategias

es ínfima. El hecho es que, estadísticamente, la diferencia fue significativa porque el estudio tenía una potencia altísima, fruto de los tamaños muestrales ingentes.

Como decíamos, la otra forma de aumentar la potencia es prolongar el seguimiento. Este incremento de la potencia se debe a que, con el seguimiento, aumenta la magnitud de la diferencia de los riesgos y la hace más fácilmente detectable sin variar el tamaño muestral. El aumento de la potencia asociado al seguimiento tiene, por tanto, mucho más interés clínico. El mismo estudio ASCERT¹⁸ detectó, a 4 años, un beneficio de CABG en la mortalidad mucho mayor (RR = 0,76, IC del 95%, 0,75-0,78). Ese beneficio no solo era estadísticamente significativo, sino clínicamente relevante.

El seguimiento a 5 años de SYNTAX¹⁸ permitió detectar diferencias que no habían alcanzado toda su magnitud en el primer año de seguimiento: el riesgo de infarto en la rama PCI fue más del doble que CABG (9,7% vs. 3,8%, p < 0,001); el de muerte cardiovascular más de un 3% (9% vs. 5%, p = 0,003), el de muerte o infarto un 4% más (20,8% vs. 16,7%, p = 0,03), y el riesgo del evento combinado más de un 10% (37,3% vs. 26,9%, p < 0,0001). En definitiva, a 5 años, quedó claro que las diferencias entre PCI y CABG no solo obedecían a un aumento del riesgo de reintervención, sino a un incremento de la tasa de infartos y de muerte cardiovascular en la rama PCI.

Parte III: SYNTAX score

SYNTAX fue un diseño clínico aleatorizado, en el que los pacientes elegibles que consintieron participar en el estudio fueron asignados aleatoriamente a CABG o PCI. La aleatorización fue preestratificada sobre la base de la presencia de enfermedad de 3 vasos y diabetes, y se pree especificaron, además, los subgrupos de enfermedad de tronco coronario, sexo, edad, lesión proximal de arteria descendente anterior, longitud de stents > 10 cm, bifurcaciones y trifurcaciones.

El análisis por subgrupos de los ensayos clínicos ha de ser valorado con cautela. Mientras que los hallazgos de un ensayo clínico suelen tomarse como refutación o comprobación de una hipótesis, los resultados de análisis por subgrupos solo son pueden ser considerados como generadores de hipótesis. Por tanto, deberían ser comprobados o refutados en nuevos ensayos específico para comprobar o refutar esos resultados.

Imaginemos que un ensayo clínico demuestra que el fármaco A es mejor que el B. Posteriormente, en los pacientes diabéticos del ensayo volvemos a demostrar que A es mejor que B. Mientras que los resultados del ensayo son una hipótesis comprobada, los del subgrupo de diabéticos solo son una nueva hipótesis, que nos habría de animar a diseñar un ensayo clínico para comparar A con B en diabéticos.

¿Cuándo pueden aceptarse como válidos los resultados de un análisis por subgrupos?

- Cuando el subgrupo se pree especificó en el diseño del estudio.
- Cuando el subgrupo tiene el tamaño muestral adecuado para asegurar una potencia estadística suficiente para detectar diferencias si las hubiese (error beta bajo).
- Cuando la hipótesis alternativa (H1) del estudio general se cumplió.

Estos 3 principios son cruciales para valorar los análisis por subgrupos de SYNTAX, puesto que ninguno es válido por el último motivo: SYNTAX no logró detectar la hipótesis alternativa, ya que PCI no demostró no ser inferior a CABG.

Del estudio SYNTAX, se han analizado los subgrupos de enfermos con 3 vasos¹⁹, tronco coronario izquierdo²⁰, diabetes²¹, etc. Pero, sin duda alguna, el análisis por subgrupo que más impacto ha tenido en la práctica clínica habitual ha sido SYNTAX score. Sin

Tabla 1

Indicaciones de revascularización miocárdica según las Guías europeas de revascularización miocárdica del 2014

Recomendaciones de acuerdo con la extensión de la enfermedad coronaria ²¹	CABG		PCI	
	Clase	Nivel	Clase	Nivel
Tronco con SYNTAX score ≤ 2	I	B	I	B
Tronco con SYNTAX score 23-32	I	B	IIa	B
Tronco con SYNTAX score > 32	I	B	III	B
Tres vasos con SYNTAX score ≤ 22	I	A	I	B
Tres vasos con SYNTAX score 23-32	I	A	III	B
Tres vasos con SYNTAX score > 32	I	A	III	B

CABG: coronary artery bypass grafting; PCI: percutaneous coronary intervention.

Tomado de Kappetein et al.²¹.

Tabla 2

Tamaños muestrales de los subgrupos de SYNTAX score

Subgrupo	n (CABG)	n (PCI)	n (suma)
Tronco con SYNTAX score ≤ 22	104	118	222
Tronco con SYNTAX score 23-32	92	103	195
Tronco con SYNTAX score > 32	149	135	184
Tres vasos con SYNTAX score ≤ 22	171	181	352
Tres vasos con SYNTAX score 23-32	208	207	415
Tres vasos con SYNTAX score > 32	166	155	321

Tamaños muestrales en cada rama en cada subgrupo de pacientes.

CABG: coronary artery bypass grafting; PCI: percutaneous coronary intervention.

Tomado de Serruys et al.¹.

ir más lejos, las *Guías europeas de revascularización coronaria* del 2014 estratificaron las recomendaciones de PCI o CABG en función del SYNTAX score²² (**tabla 1**).

SYNTAX score fue una puntuación que se creó para el estudio SYNTAX¹. Gradaba la dificultad del tratamiento percutáneo de las lesiones coronarias de un paciente según ítems como la localización de la lesión, su longitud, la presencia de calcio, la afectación de bifurcaciones o trifurcaciones... La puntuación SYNTAX es difícil de calcular. De hecho, Serruys et al. publicaron un estudio de concordancia de la escala²³, en el que detectaron que el acuerdo interobservador para la puntuación global, el número de lesiones, bifurcaciones o clasificación en terciles era bajo (< 0,6). Más aún, el acuerdo intraobservador tampoco era óptimo (< 0,7). Es decir, SYNTAX score es una herramienta de uso complejo y poco reproducible, que, sin embargo, se recomienda usar para decidir la mejor opción revascularizadora²².

La definición de los 3 terciles del SYNTAX (≤ 22 , 23-32 y > 32) se hizo una vez todos los pacientes fueron reclutados¹. Entonces, y no antes, se calculó la puntuación SYNTAX de los 1.800 sujetos y se dividió en terciles. Es decir, el análisis por subgrupos de SYNTAX score no se pree especificó, sino que se hizo post hoc. Por este segundo motivo, la validez de los análisis por terciles de SYNTAX es cuestionable.

Por último, el tamaño muestral de los subgrupos de SYNTAX score era tan pequeño¹ (**tabla 2**), que fue estadísticamente imposible detectar diferencias en la incidencia de eventos entre PCI y CABG, a menos que esas diferencias fuesen de una gran magnitud. De hecho, el subgrupo de enfermos de tronco con mayor tamaño muestral fue 222, y de 3 vasos fue 415.

Si analizamos, por ejemplo, el evento combinado muerte, infarto, ictus o reintervención en el grupo de los pacientes con enfermedad de 3 vasos y SYNTAX score ≤ 22 (subgrupo de subgrupo) observamos cómo la diferencia de riesgos a 5 años no fue significativa (PCI 33,3% vs. CABG 26,8%, p = 0,21)¹⁸. Sin embargo, la diferencia de riesgos (33,3%-26,8% = 6,5%) sí es clínicamente relevante: supone un aumento del 24,3% del riesgo de presentar ese evento en la rama PCI. Esta diferencia no alcanzó la significación estadística porque el tamaño de ese subgrupo de subgrupo fue de 352 pacientes. La potencia que tenía esa muestra para detectar una

Tabla 3

Análisis de los resultados a 5 años según los subgrupos de SYNTAX score

Subgrupo	Tamaño muestral	Riesgo MACCE		Diferencia de riesgo	p	Reducción relativa de riesgo	Potencia ^a
		CABG	PCI				
Tronco con SYNTAX score ≤ 22	222	31,5%	30,4%	-1,1%	0,74	-3,49%	26,1%
Tronco con SYNTAX score 23-32	195	32,3%	32,7%	+0,4%	0,88	+1,24%	23,5%
Tronco con SYNTAX score > 32	284	29,7%	46,5%	+16,8%	0,003	+56,6%	32,1%
3vv con SYNTAX score ≤ 22	352	26,8%	33,3%	+6,5%	0,21	+24,3%	39,2%
3vv con SYNTAX score 23-32	415	22,6%	37,9%	+15,3%	0,0008	+67,7%	47,4%
3vv con SYNTAX score > 32	321	24,1%	41,9%	+17,8%	0,0005	+73,9%	38,1%

Tomamos como referencia de riesgo (R_0), el riesgo en el grupo CABG, y riesgo del grupo de contraste (R_1) el riesgo de PCI. Diferencia de riesgo = $R_1 - R_0$. Reducción relativa de riesgo ($(R_1 - R_0)/R_0$).

MACCE incluye: muerte, ictus, infarto miocárdico o reintervención coronaria.

MACCE: major cardiovascular or cerebrovascular event.

^a Potencia para detectar diferencias superiores al 5% con test de una cola.

Tomado de Mohr et al.¹⁸.

no inferioridad del 5% fue del 39,2%, muy por debajo del 80% recomendado. Dicho de otro modo, el error que cometíamos al asumir que no había diferencias cuando las había era muy alto (> 60%). En la tabla 3 se resumen los riesgos en cada rama del evento combinado a 5 años en cada subgrupo, la reducción del riesgo, la prueba p y la potencia estadística para detectar diferencias superiores al 5%. Como se puede apreciar, la potencia de los análisis por subgrupos de SYNTAX fue bajísima.

En definitiva, el análisis por subgrupos de SYNTAX score es absolutamente especulativo por 3 motivos: 1) no se cumplió la hipótesis alternativa en el estudio SYNTAX; 2) el tamaño muestral de los subgrupos fue muy pequeño, y 3) ningún subgrupo SYNTAX fue pre especificado. Bajo esta perspectiva, es muy difícil amparar con rigor científico las recomendaciones de las *Guías europeas de revascularización miocárdica* del 2014.

Parte IV: otros subgrupos y eventos

Más allá de SYNTAX score, hay otros subgrupos que sí son fácilmente diferenciables y donde sí tiene un interés clínico analizar los resultados de SYNTAX. No hemos de olvidar la premisa de la que partimos al analizar estos subgrupos: sus conclusiones solo nos servirán para generar hipótesis; no para contrastarlas.

En general, se apreció que la incidencia de eventos fue muy superior en el grupo PCI en los pacientes con enfermedad de 3 vasos, diabéticos y aquellos que tenían bifurcaciones o trifurcaciones. Por el contrario, en los pacientes con enfermedad del tronco, hubo un mayor riesgo de ictus en el grupo CABG frente a un aumento del riesgo de reintervenciones en PCI^{19-21,24} (tabla 4). A pesar de que las *Guías europeas de revascularización miocárdica* del 2014²² recomiendan con nivel de evidencia B la revascularización con PCI en

pacientes con enfermedad de tronco y SYNTAX score < 32, hemos de recordar, de nuevo, que esa evidencia parte de análisis de subgrupos absolutamente especulativos. Los resultados del estudio Evaluation of XIENCE PRIME™ Everolimus Eluting Stent System (EECSS) or XIENCE V® EECSS or XIENCE Xpedition™ EECSS or XIENCE PRO EECSS Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (Excel) probablemente arrojarán luz en este sentido.

El análisis del coste efectividad del estudio SYNTAX a 5 años²⁵ demostró que CABG tenía una mayor probabilidad de coste efectividad respecto de PCI debido a la alta incidencia de reintervenciones, con un ratio incremental de coste-efectividad de \$ 16.537 por QALY. Además, CABG demostró ser la técnica más eficaz para aliviar la angina después de 6 meses y un año de seguimiento²⁶.

Parte V: el Heart Team

Los investigadores de SYNTAX propusieron que las decisiones sobre el tratamiento médico y la revascularización de los pacientes coronarios fuesen tomadas en conjunto por cardiólogos clínicos, hemodinamistas y cirujanos cardíacos, a lo que llamaron Heart Team.

Sobre el papel, el Heart Team es una idea atractiva que, en teoría, debería conducir hacia una práctica clínica más apropiada, y a evitar el sesgo individual en la toma de decisiones. Sin embargo, la realidad cotidiana choca frontalmente con este idílico escenario: a) aproximadamente, el 50% de la patología coronaria que se diagnostica en nuestro medio comienza en forma de síndromes coronarios agudos (SCA). En el contexto de los SCA, cada vez se preconiza con más vehemencia (y poca evidencia) la revascularización ad hoc en la angiografía diagnóstica²², dejando poco espacio a la discusión del

Tabla 4

Análisis de eventos en distintos subgrupos

Subgrupo	n	MACCE	Muerte	Muerte cardiovascular	Infarto miocárdico	Ictus	Reintervención
3 vasos (20)	1.095	HR = 1,7 p < 0,001	HR = 1,65 p = 0,001	HR = 2,34 p = 0,001	HR = 3,23 p < 0,001	HR = 0,95 p = 0,656	HR = 2,24 p < 0,001
Tronco (21)	705	HR = 1,23 p = 0,116	HR = 0,88 p = 0,532	HR = 1,23 p = 0,459	HR = 1,67 p = 0,096	HR = 0,33 p = 0,026	HR = 1,82 p < 0,01
Diabetes (22)	511	HR = 1,72 p < 0,001	HR = 1,49 p = 0,078	HR = 1,84 p = 0,04	HR = 1,43 p = 0,32	HR = 0,57 p = 0,278	HR = 2,62 p < 0,001
No diabetes (22)	1.289	HR = 1,39 p = 0,0016	HR = 1,14 p = 0,451	HR = 1,69 p = 0,03	HR = 3,15 p < 0,001	HR = 0,63 p = 0,184	HR = 1,83 p < 0,001
Bifurcaciones/trifurcaciones (25)	266	CABG 28,4% PCI 40,1% p < 0,001					

HR: hazard ratio; MACCE: major cardiovascular or cerebrovascular event, evento combinado de muerte, infarto, ictus o reintervención coronaria.

Comparación de distintos eventos entre CABG y PCI a 5 años.

Se expresa HR y p para cada evento, comparando PCI con CABG. Se consideró el límite de la significación estadística p < 0,05.

Heart Team, y b) en nuestro tiempo, proliferan los centros hospitalarios dotados con laboratorios de hemodinámica y sin un servicio o unidad de cirugía cardiaca. En estos centros, no hay lugar para el Heart Team, y el sesgo terapéutico hacia el intervencionismo está asegurado²⁷⁻²⁹.

Conclusión

El ensayo SYNTAX tiene un peso específico en la literatura científica que ha comparado CABG y PCI a lo largo de la historia, por su diseño, su vigencia actual, su tamaño y por introducir herramientas de amplia aceptación y más o menos éxito como el SYNTAX score y el Heart Team.

Sin embargo, la conclusión más contundente de SYNTAX sigue siendo la misma que la de otros estudios previos: la cirugía coronaria es superior al tratamiento percutáneo en pacientes con enfermedad de 3 vasos o el tronco coronario en la reducción de eventos clínicos, alivio sintomático y coste efectividad a corto y largo plazo.

Desde el ámbito intervencionista, se ha hecho un esfuerzo muy intenso en poner en valor el tratamiento percutáneo y enfocar la atención sobre los resultados de los análisis de subgrupos y objetivos secundarios, obviando que estos no son más que nuevas hipótesis a contrastar, y no certezas. Esta visión quedó reflejada en las recomendaciones de las *Guías europeas de revascularización miocárdica* del 2014, que otorgaron a hallazgos especulativos el nivel de evidencia de un ensayo clínico, y convirtieron, así, una opinión en una verdad contrastada.

En España, la cirugía coronaria cumple sobradamente con los estándares europeos. El *Primer informe del proyecto de calidad de la cirugía cardiaca del adulto*³⁰ puso de manifiesto que la mortalidad ajustada al riesgo de CABG en nuestro país estaba por debajo de la media del registro EACTS. La correcta interpretación de la evidencia científica y la buena práctica quirúrgica en nuestro medio deberían animar a toda la comunidad médica cardiovascular a reivindicar el papel del cirujano cardíaco en el Heart Team, y a sacar a España de la cola de los países de la OCDE en revascularizaciones quirúrgicas¹⁴.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360:961-72.
- rita Trial Participants. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: The Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. Lancet. 1993;341:573-80.
- King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. N Engl J Med. 1994;331:1044-50.
- Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multi-vessel coronary disease. N Engl J Med. 1994;331:1037-43.
- CABRI Trial Participants. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty vs. Bypass Revascularisation Investigation). Lancet. 1995;346:1179-84.
- Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: Coronary angioplasty versus medical therapy. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1161-70.
- Rodriguez AE, Baldi J, Fernández Pereira C, Navia J, Rodriguez Alemparte M, Delacasa A, et al. Argentine Randomised Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multi-Vessel Disease (ERACI): In-hospital results and 1-year follow-up. J Am Coll Cardiol. 1993;22:1060-7.
- Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U, et al. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: Six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). Circulation. 2008;118:381-8.
- The BARI trial investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. N Engl J Med. 1996;335:217-25.
- Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). N Engl J Med. 1994;331:1037-43.
- Legrand VM, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MC, Fransen GM, et al. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. Circulation. 2004;109:1114-20.
- Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. N Engl J Med. 2015;372:1213-22.
- Cassese S, Byrne RA, Ndrepeta G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: A meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet. 2016;387:537-44.
- OECD. Health at a glance 2015: OECD indicators. París: OECD; 2015 [consultado 22 Sep 2016]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1787/health-glance-2015-en>.
- Kazi DS, Hlatky MA. Repeat revascularization is a faulty end point for clinical trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:249-50.
- Mack MJ, Head SJ, Holmes DR Jr, Stähle E, Feldman TE, Colombo A, et al. Analysis of stroke occurring in the SYNTAX trial comparing coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the treatment of complex coronary artery disease. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6:344-54.
- Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. N Engl J Med. 2012;366:1467-76.
- 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;381:629-38.
- Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: Final 5-year follow-up of the SYNTAX trial. Eur Heart J. 2014;35:2821-30.
- Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. Circulation. 2014;129:2388-94.
- Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;43:1006-13.
- Kohl P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46:517-92.
- Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, van den Brand M, Kappetein AP, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. Euro Intervention. 2009;5:50-6.
- Girasis C, Farooq V, Diletti R, Muramatsu T, Bourantas CV, Onuma Y, et al. Impact of 3-dimensional bifurcation angle on 5-year outcome of patients after percutaneous coronary intervention for left main coronary artery disease: A substudy of the SYNTAX trial (synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery). JACC Cardiovasc Interv. 2013;6:1250-60.
- Cohen DJ, Osnabrugge RL, Magnuson EA, Wang K, Li H, Chinnaikondepalli K, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus bypass surgery for patients with 3-vessel or left main coronary artery disease: Final results from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. Circulation. 2014;130:1146-57.
- Cohen DJ, van Hout B, Serruys PW, Mohr FW, Macaya C, den Heijer P, et al. Quality of life after pci with drug-eluting stents or coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med. 2011;364:1016-26.

27. Aversano T, Lemmon CC, Liu L, for the Atlantic CPORT Investigators. Outcomes of PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery [published correction appears in *N Engl J Med.* 2012;366:1650]. *N Engl J Med.* 2012;366:1792–802.
28. Jacobs AK, Normand SL, Massaro JM, Cutlip DE, Carrozza JP Jr, Marks AD, et al., for the MASS COMM Investigators. Nonemergency PCI at hospitals with or without on-site cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2013;368:1498–508.
29. Garg S, Anderson SG, Oldroyd K, Berry C, Emdin CA, Peters SA, et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention performed at offsite versus onsite surgical centers in the United Kingdom. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:363–72.
30. Primer informe del Proyecto de Calidad de Cirugía Cardiovascular en el adulto [consultado 22 Sep 2016]. Disponible en: http://prensa.lacaixa.es/obrasocial/show_annex.html?id=31781



BIO MED



unidix

Especialistas en cirugía cardiovascular

desde 1977 al cuidado de tu salud



91 803 28 02



info@biomed.es

