

Resultados del estudio SYNTAX desde el punto de vista del cirujano

FRIEDRICH MOHR¹

RESUMEN

El estudio SYNTAX (SYNergia entre ICP con TAXus y cirugía cardíaca) se enfocó en pacientes portadores de enfermedad coronaria de tres vasos o enfermedad del tronco de la coronaria izquierda no tratados previamente. Se aleatorizaron 1.800 pacientes, 1:1 en cada rama, respectivamente, a ICP o *bypass*. El primer punto final combinado estuvo compuesto por mortalidad, eventos cardíacos y cerebrovasculares y necesidad de nueva revascularización (MACCE = *major adverse cardiac and cerebrovascular event*). Se demostró una superioridad significativa de la cirugía sobre la ICP. La frecuencia de MACCE al año fue del 17,8% para ICP en comparación con el 12,1% en la rama *bypass* ($p = 0,0015$). Esta situación se incrementó a los 2 años con los grupos de mayor riesgo. En pacientes de riesgo alto, la tasa de MACCE fue del 15,4% *versus* el 28,2% para el grupo ICP ($p < 0,001$). En este contexto, la mortalidad por todas las causas fue del 5,9% para el grupo ICP y del 3,3% para el CABG ($p < 0,008$). La frecuencia de eventos cardiovasculares fue a favor de la ICP. Es importante esperar las conclusiones a los 5 años.

REV ARGENT CARDIOL 2009;77:518-520.

Palabras clave > Angioplastia - Enfermedad coronaria - Cirugía - Diabetes mellitus

Abreviaturas >

| | |
|--|--|
| CABG Coronary-artery bypass grafting | MACCE Major adverse cardiac and cerebrovascular event |
| ICP Intervención coronaria percutánea | SLD Stent liberador de droga |

El estudio SYNTAX (SYNergia entre ICP con TAXus y cirugía cardíaca) se enfocó en pacientes portadores de enfermedad coronaria de tres vasos o enfermedad del tronco de la coronaria izquierda no tratados previamente; por consiguiente, se diseñó para pacientes para los cuales hasta ahora la cirugía del *bypass* rige como de indicación de primera línea (recomendación de clase I, nivel de evidencia A). El estudio SYNTAX tuvo como meta, en la era de los *stents* liberadores de droga (SLD) y del *off-label stenting*, llevar estas recomendaciones terapéuticas al estado de prueba. Para ello se aleatorizaron 1.800 pacientes; 1:1 en cada rama respectivamente de intervención coronaria percutánea (ICP) *versus bypass*. Dentro del intervencionismo se utilizaron *stents* con drogas inhibidoras (*Taxus express*, *stent* recubierto con paclitaxel, de Boston Scientific), utilizando las más modernas tecnologías intervencionistas como *crush technique*, etc., y para la cirugía la utilización de revascularización arterial al menos con una arteria mamaria. El estudio fue concebido como “de no inferioridad”, con un margen supuesto del 6,6%.

Un elemento central del estudio fue llamado equipo del corazón compuesto por intervencionistas y cirujanos cardíacos de experiencia, los cuales antes de

la aleatorización debieron decidir en conjunto y para cada paciente si éste era adecuado para ambos métodos de revascularización. Si éste era el caso, se procedió entonces a aleatorizar al paciente. Si un método de revascularización les parecía a los analistas más favorable que el otro debido a patología coronaria compleja o morbilidades acompañantes, se integraron los pacientes en dos registros paralelos, ICP o *bypass*.

A diferencia de todos los estudios comparativos llevados hasta ahora, el SYNTAX posee muy pocos criterios de exclusión, de modo que también se incluyeron pacientes con relevantes enfermedades extracardíacas acompañantes, mala función ventricular o síndromes coronarios agudos. De ese modo, el estudio tiene la pretensión de presentar un corte representativo de los pacientes atendidos en la actualidad. Una novedad importante fue la utilización del *Syntax Score*, que permitió cuantificar la complejidad de las lesiones coronarias individualmente por medio del número de lesiones coronarias, su localización y la gravedad de cada lesión. O sea, cuantifica la complejidad de la enfermedad coronaria de acuerdo con la patología individual.

El primer punto final combinado estuvo compuesto por mortalidad, eventos cardíacos y cerebrovas-

¹ Universidad de Leipzig, Alemania

culares y necesidad de nueva revascularización (MACCE = *major adverse cardiac and cerebrovascular event*). Puntos finales secundarios fueron los componentes individuales del MACCE después de los 3 meses y hasta los 5 años, la calidad de vida lograda y los aspectos económicos. En el estudio participaron 85 centros, de los cuales 23 correspondieron a los Estados Unidos y 62 a Europa. Entre marzo de 2005 y abril de 2007 se incluyeron en total 3.076 pacientes, mientras que junto a los 1.800 pacientes aleatorizados, 1.078 fueron incluidos en el registro para *bypass* y 198 en el puramente intervencionista.

Dentro del grupo de pacientes aleatorizados no existieron diferencias de edad (65 años), sexo (77% varones), diabetes (28%) o EuroScore aditivo (3,8%). El *Syntax Score* promedio fue de 28,7. El 66% de los pacientes mostró enfermedad de tres vasos sin compromiso del tronco, un tercio presentó una estenosis significativa de éste. La ICP se realizó en forma múltiple en el 14% de los casos, con un promedio de implantación de 4,6 *stents* por paciente.

En el grupo quirúrgico se confeccionaron en promedio 2,8 anastomosis distales por paciente, en el 27,6% de los casos se utilizó doble mamaria, el 18,9% fue revascularizado en forma total arterial. En 155 de los casos, la operación se realizó sin circulación extracorpórea.

En relación con el punto final primario, se demostró una superioridad significativa de la cirugía sobre la ICP. La frecuencia de MACCE al año fue del 17,8% para ICP en comparación con el 12,1% en la rama *bypass* ($p = 0,0015$). De este modo, la hipótesis de “no inferioridad” de la ICP fue indudablemente refutada. Con respecto a los componentes del MACCE separados, se encontró una mortalidad global menor (*bypass* 3,5%, ICP 4,3%; $p = 0,37$) y particularmente menor mortalidad relacionada cardíaca para los operados (*bypass* 2,1%, ICP 3,7%; $p = 0,05$), mientras que la frecuencia de eventos cerebrovasculares fue a favor de la ICP (*bypass* 2,2%, ICP 0,6%; $p = 0,003$). Una diferencia notable se encontró en la frecuencia de necesidad de re-revascularización, que para los pacientes intervenidos fue de más del doble (*bypass* 5,9%, ICP 13,7%; $p < 0,001$).

En el marco de la siguiente elaboración de los datos, se efectuaron **análisis de subgrupos**, cuyo valor informativo puede interpretarse sólo en forma restringida a raíz del volumen de las muestras. Los pacientes fueron divididos en tres tercios de acuerdo con la complejidad de la patología coronaria según el *Syntax Score*. En este punto se mostró que para los pacientes con ICP el MACCE al año mostró un incremento notorio de su porcentaje al aumentar la complejidad (tercio inferior 13,6%, medio 16,6%, superior 23,3%), mientras que las tasas de MACCE de los pacientes operados no se diferenciaron esencialmente, incluso disminuyó para la patología más compleja (tercio inferior 14,4%, medio 11,7%, superior 10,7%).

Se halló una superioridad significativa del *bypass* en pacientes con enfermedad aislada de tres vasos con MACCE al año del 11,2% contra el 19,1% para los pacientes intervenidos con ICP. Asimismo, los resultados quirúrgicos para estenosis del tronco en combinación con una patología coronaria compleja (p. ej., enfermedad de dos-tres vasos concomitante) fueron notablemente superiores a la ICP. Se encontró una tendencia a menor tasa de MACCE en pacientes sometidos a ICP en los pacientes con *Syntax Score* bajo, o sea, en la regla para estenosis del tronco aisladas o en combinación con enfermedad de sólo un vaso, aunque es de destacar que las estenosis complejas del tronco no se aleatorizaron, sino que se incluyeron directamente en el registro para *bypass*. **En los pacientes con diabetes mellitus, la superioridad del *bypass* quedó demostrada con MACCE al año del 14,2% en comparación con el 26,0% para las ICP.**

De los resultados del estudio SYNTAX se puede concluir que la operación de *bypass* sigue en vigencia como terapéutica primaria para pacientes con enfermedad de tres vasos y/o enfermedad del tronco. Este concepto tiene valor todavía superior para pacientes con patología coronaria compleja y para los portadores de diabetes mellitus.

Desde el punto de vista de los cirujanos, la operación de *bypass* se ve reforzada desde este estudio hacia el futuro, cuando se considera que en los resultados la naturaleza de alta morbilidad de la operación ya se reflejó y con ello es de esperar que las curvas de MACCE para cada procedimiento divergirán con el tiempo.

En los pacientes del registro CABG (*coronary-artery bypass grafting*) se demostró, como era de esperar, una patología más compleja con un *Syntax Score* alto, de 37,8, y un porcentaje elevado de arterias coronarias ocluidas crónicamente. La tasa de MACCE al año se encuentra en el 8,8%, sorpresivamente por debajo de la de los pacientes aleatorizados.

Los pacientes del registro ICP tuvieron, a causa de una morbilidad acompañante mayor (edad 71,2, EuroScore aditivo 5,8), una tasa de MACCE al año del 20,4% y una mortalidad al año del 7,3%, la tasa más elevada. Es de mencionar una menor re-revascularización al año, del 12% contra el 13,7%, para los pacientes aleatorizados.

Si se consideran en conjunto los pacientes aleatorizados y del registro, desde el punto de vista quirúrgico resulta gratificante observar que la mortalidad a los 30 días se encuentra por debajo del 1% (la mortalidad del registro fue del 0,5%, lo que demuestra un excelente estándar para *bypass*). Esto documenta una alta *performance* de la cirugía del *bypass*, no inferior a la mortalidad de la ICP a los 30 días. Además, la baja frecuencia de revascularización arterial completa y el uso de la doble mamaria permite vislumbrar aun mejores perspectivas. Los resultados más

altos, del orden de 2,2%, de eventos cerebrovasculares en los pacientes operados con respecto a los intervenidos deben dar pie a minimizar la manipulación aórtica, especialmente en pacientes de riesgo (vasculares sistémicos, enfermedad de vasos del cuello, enfermedad de la pared aórtica). Existe también la necesidad de determinar cuántos de estos eventos fueron consecuencia de eventos de fibrilación auricular. En relación con el *stroke*, el tratamiento posimplante de *stent* incluye doble agregación, lo cual representa una ventaja en ese grupo. Un 50% de los pacientes con CABG que sufrieron un accidente cerebrovascular quedaron asintomáticos.

Los resultados a 2 años demostraron la predicción de divergencia entre las curvas, con el grupo quirúrgico asentado como estrategia preferida. Esta situación se incrementó con los grupos de mayor riesgo. En pacientes de alto riesgo, la tasa de MACCE fue del 15,4% *versus* el 28,2% para el grupo ICP ($p < 0,001$). Las diferencias que fueron estadísticamente significativas se mantuvieron y las que no tenían significación manifestaron una tendencia. En este contexto, la mortalidad por todas las causas fue del 5,9% para el grupo ICP y del 3,3% para el CABG ($p < 0,008$). Es importante esperar las conclusiones a los 5 años.

Como culminación y desde un punto de vista estrictamente ético, el paciente debe ser informado acerca del estudio SYNTAX, como asimismo de los resultados locales de la cirugía y del implante de *stents*.

SUMMARY

Results of the Syntax Trial from the Viewpoint of the Cardiac Surgeon

The SYNTAX trial (SYNergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXus and Cardiac Surgery) was performed on previously untreated patients with three-vessel or left main coronary artery disease. A total of 1800 patients with three-vessel or left main coronary artery disease were randomly assigned to coronary artery bypass graft surgery (CABGS) or percutaneous coronary intervention (PCI) in a 1:1 ratio. The combined primary end point included death, cardiac or cerebrovascular events, or repeat revascularization (MACCE = major adverse cardiac and cerebrovascular event). Coronary artery bypass graft surgery was superior to PCI. Rate of MACCE at 12 months was 17.8% in the PCI group versus 12.1% for CABGS ($p=0.0015$). This figures increased at 2 years in the groups of higher risk. In high-risk patients, the rate of MACCE was 15.4% versus 28.2% in the PCI group ($p<0.001$). In this setting, death of any cause was 5.9% in the PCI group and 3.3% in the CABGS group ($p<0.008$). Patients undergoing PCI had a greater incidence of cardiovascular events. It is important to wait for the conclusions after 5 years of follow-up.

Key words > Angioplasty - Coronary Artery Disease - Surgery - Diabetes Mellitus

Agradecimiento

El autor agradece la colaboración de los Dres. Roberto Battellini (Universidad de Leipzig, Alemania) y Jorge C. Trainini (Hospital Presidente Perón, Argentina) en la confección de este manuscrito.