

Metaanálisis de los resultados inmediatos y de permeabilidad angiográfica a un año en la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea

RAÚL A. BORRACCI¹, CARLOS D. TAJER²

RESUMEN

Objetivos

Realizar un metaanálisis actualizado de estudios prospectivos aleatorizados comparativos entre cirugía coronaria con circulación extracorpórea (CEC) y sin ésta, considerando la morbilidad operatoria a los 30 días y la permeabilidad angiográfica a mediano plazo como eventos finales.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda computarizada complementada manualmente de las revistas incluidas en las bases de Medline y Pubmed hasta julio de 2004. Se consideraron sólo estudios prospectivos aleatorizados que comparaban cirugía coronaria con CEC y sin CEC. Los puntos finales considerados fueron la aparición de complicaciones mayores (infarto o *stroke*) o muerte a los 30 días y la permeabilidad angiográfica de los puentes a mediano plazo.

Resultados

Doce estudios cumplieron los criterios de inclusión y formaron parte del metaanálisis que comparó eventos combinados (infarto, *stroke* o muerte) a los 30 días y otros cuatro estudios hicieron lo propio para el análisis conjunto de la permeabilidad angiográfica a mediano plazo. La tasa de eventos combinados fue del 2,90% para la cirugía sin CEC versus el 4,84% para el procedimiento con CEC en el análisis de 2.065 pacientes (OR: 0,58 IC_{95%} 0,372 a 0,913, z: 2,36, p = 0,018). Por su parte, el *funnel plot* de Begg y la regresión de Egger mostraron que existiría un sesgo de publicación en los estudios considerados en este metaanálisis. La permeabilidad angiográfica de 1.241 puentes estudiados con angiografía a 1 año fue del 93,55% en los puentes realizados sin CEC y del 96,70% en los efectuados con CEC (OR: 0,49 IC_{95%} 0,290 a 0,825, z: 2,57, p = 0,007).

Conclusiones

La comparación de los resultados de la cirugía con CEC y sin CEC demostró una reducción del riesgo de padecer un evento combinado (infarto, *stroke* o muerte) a los 30 días con el uso de cirugía "sin bomba". Asimismo, el análisis de la permeabilidad angiográfica de los puentes mostró peores resultados con la cirugía sin CEC en el seguimiento a 1 año. El hecho de que pudiera existir sesgo de publicación en los resultados de morbilidad y de que el número de puentes ocluidos sea mayor con la cirugía sin CEC debería generar una actitud cautelosa con respecto al uso de esta técnica.

REV ARGENT CARDIOL 2005;73:27-32.

Dirección para separatas:

Raúl A. Borracci
La Pampa 3030 - 1° B (1428) Buenos Aires, Argentina
e-mail: borracci@universia.com.ar

Palabras clave

> Metaanálisis - Cirugía coronaria - Circulación extracorpórea - Seguimiento - Permeabilidad

INTRODUCCIÓN

La cirugía coronaria sin circulación extracorpórea (CEC) se está convirtiendo en una alternativa de uso frecuente a pesar de que hasta el momento no existe suficiente evidencia de ensayos clínicos controlados de gran tamaño. (1) Todos los estudios aleatorizados hasta la actualidad corresponden a trabajos con muestras de entre 30 y 400 individuos con resultados de morbilidad comparables. Un metaanálisis previo de Parolari

y colaboradores (2) sobre 1.090 pacientes mostró una tendencia a la reducción de los eventos combinados muerte, *stroke* o infarto a los 30 días con la cirugía sin CEC, aunque sus resultados no fueron definitivos. Posteriormente, Reston y colaboradores (3) presentaron otro metaanálisis en el que demostraron una reducción de la estadía hospitalaria y de la morbilidad y la mortalidad operatorias con la cirugía sin CEC con respecto a la cirugía tradicional, pero este análisis incluyó además ensayos clínicos prospectivos no aleatorizados

¹ Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad Austral

² Director del Grupo Gedic

y estudios observacionales retrospectivos, lo cual limita la validez de sus conclusiones.

El objetivo de este trabajo fue realizar un meta-análisis actualizado de estudios prospectivos aleatorizados comparativos entre cirugía coronaria con CEC y sin CEC, considerando la morbimortalidad operatoria a los 30 días y la permeabilidad angiográfica a medio plazo como eventos finales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda computarizada complementada manualmente de las revistas incluidas en las bases de Medline y Pubmed hasta julio de 2004. Se consideraron sólo estudios prospectivos aleatorizados que comparaban cirugía coronaria con CEC y sin CEC. Dos metaanálisis previos publicados en 2003 sirvieron como base para simplificar la búsqueda y la selección de los estudios para el presente metaanálisis. (2, 3) Los puntos finales considerados fueron la aparición de complicaciones mayores (infarto o *stroke*) o muerte a los 30 días y la permeabilidad angiográfica de los puentes a mediano plazo. Los criterios de inclusión para la selección de los trabajos fueron: ensayos prospectivos aleatorizados realizados sobre muestras de pacientes no seleccionados y con un promedio de puentes ≥ 2 . Asimismo, los estudios debían contener los resultados posoperatorios de morbimortalidad solos o combinados y, eventualmente, la permeabilidad angiográfica de los puentes a un año. Se excluyeron del análisis los trabajos que contenían cirugía coronaria mínimamente invasiva y aquellos que incluían menos de 15 pacientes por grupo, como también se evitó repetir los resultados con probable doble publicación de algunos estudios. Finalmente, se excluyeron también los estudios cuyos *odds ratios* (OR) fueron 1,0, ya que este valor indicaba la no diferencia entre los resultados de los procedimientos.

Para el análisis estadístico, los resultados se expresaron como OR, riesgo relativo (RR), reducción del riesgo relativo (RRR), reducción del riesgo absoluto (RRA) y número necesario por tratar (NNT) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC_{95%}). Un OR inferior a 1,0 indicó una incidencia

ABREVIATURAS

- CEC Circulación extracorpórea
- NNT Número necesario por tratar
- OR *Odds ratio*
- RR Riesgo relativo
- RRA Reducción del riesgo absoluto
- RRR Reducción del riesgo relativo

menor de eventos en los pacientes sometidos a cirugía sin CEC, mientras que un valor superior señaló una tasa mayor de eventos con respecto a la cirugía con CEC. En el caso de la permeabilidad angiográfica, un OR menor de 1,0 indicó peor permeabilidad con la cirugía sin CEC, y viceversa. La comparación de proporciones en cada estudio se realizó por medio de la prueba de chi cuadrado con corrección de Yates o la prueba de probabilidad exacta de Fisher según correspondiera. El análisis conjunto se efectuó con la prueba de Mantel-Haenszel-Peto chi cuadrado y la homogeneidad de los estudios se evaluó con el chi cuadrado de heterogeneidad. Para analizar el tamaño óptimo de información se graficó el monitoreo de límites de Lan-DeMets (4) para los datos de morbimortalidad y angiográficos por separado, de los estudios acumulados y en los niveles de 0,05 y 0,01. Finalmente, se estudió el sesgo de publicación de los trabajos incluidos en el metaanálisis con las pruebas de Begg (5) y de Egger, (6) respectivamente. Para el análisis se usó el paquete estadístico STATA® y Excel®.

RESULTADOS

Doce estudios cumplieron con los criterios de inclusión y formaron parte del metaanálisis que comparó eventos combinados (infarto, *stroke* o muerte) a los 30 días, y otros cuatro estudios hicieron lo propio para el análisis conjunto de la permeabilidad angiográfica a mediano plazo. La tasa de eventos combinados fue del 2,90% para la cirugía sin CEC *versus* el 4,84% para el procedimiento con CEC en el análisis final de 2.065 pacientes (OR: 0,58 IC_{95%} 0,372 a 0,913, z: 2,36, p = 0,018; RR:

TABLA 1

Metaanálisis de cirugía "sin bomba" versus "con bomba" para eventos combinados (infarto, *stroke* o muerte) a los 30 días

Estudios	Sin bomba		Con bomba		OR	Intervalo confianza 95%		Peso%
	Eventos	Población	Eventos	Población		Límite inferior	Límite superior	
Ascione (7)	0	30	1	30	0,13	0,003	6,815	1,3
BHACAS-1 (8)	1	100	6	100	0,23	0,050	1,028	8,86
BHACAS-2 (9)	0	100	1	101	0,14	0,003	6,888	1,3
Czerny (10)	0	14	1	16	0,14	0,003	7,817	1,29
van Dijk (11)	6	142	6	139	0,98	0,308	3,109	15,05
Wandschneider (12)	0	41	2	67	0,19	0,011	3,457	2,43
Diegeler (13)	0	20	1	20	0,13	0,002	6,812	1,3
Nathoe (14)	8	142	9	139	0,86	0,323	2,300	20,92
Muneretto (15)	4	88	6	88	0,65	0,183	2,345	12,38
Khan (15)	1	54	2	49	0,45	0,046	4,532	3,83
SMART (17, 18)	4	98	6	99	0,66	0,186	2,367	12,45
PRAGUE-4 (19)	6	204	9	184	0,59	0,210	1,664	18,82
Conjunto	30	1.033	50	1.032	0,58	0,371	0,912	
	2,90%		4,84%					
	Chi cuadrado de heterogeneidad: 5,58		g.l = 11		p = 0,900			
	Prueba de OR = 1		z = 2,36		p = 0,018			

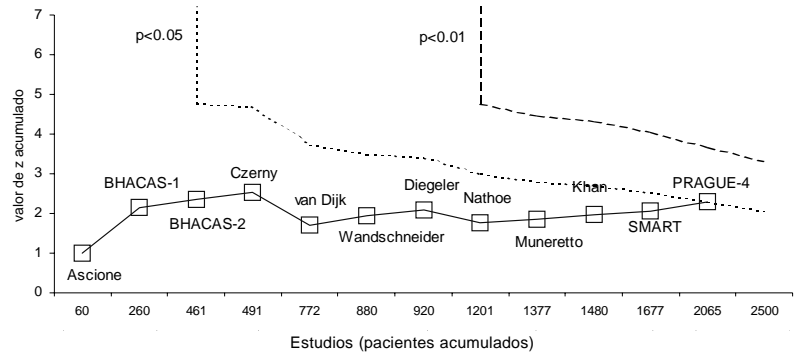


Fig. 1. Monitorización de los límites de Lan DeMets para los datos de eventos combinados de los estudios acumulados.

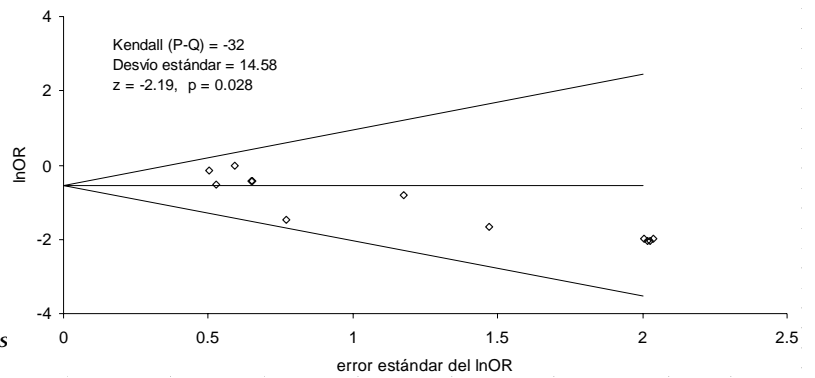
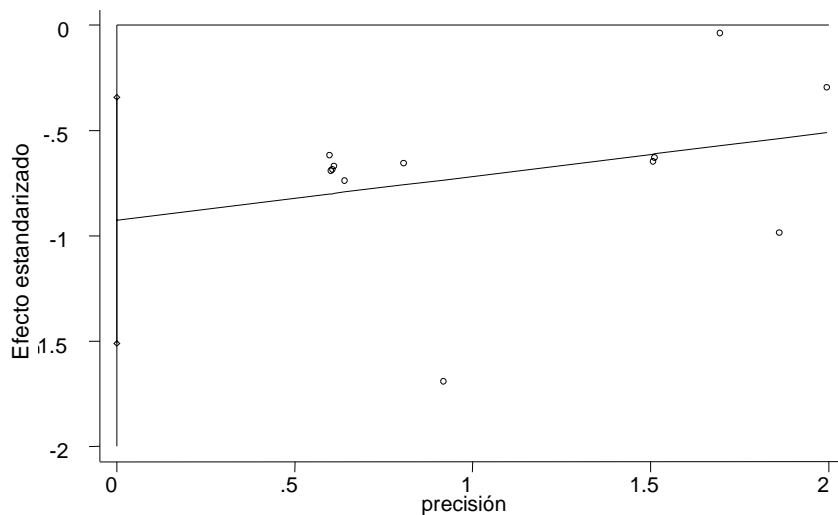


Fig. 2. Funnel plot de Begg con los seudointervalos de confianza del 95%.



Prueba de Egger

Efecto Est.	Coefficiente	Error Est.	t	P> t	[IC 95%]
pendiente	.2085001	.2132557	0.978	0.351	-.2666631 .6836634
sesgo	-.9269989	.2628257	-3.527	0.005	-1.512611 -.3413867

Fig. 3. Gráfico de sesgo de publicación de Egger.

0,61 IC_{95%} 0,398 a 0,941, RRR: 40,1% IC_{95%} 5 a 62%, RRA: 1,9% IC_{95%} 0 a 3%, NNT: 52 IC_{95%} 29 a 208) (Tabla 1). En la Figura 1 puede observarse que el valor de z acumulado (z: 2,28) alcanza el límite de Lan-DeMets en el nivel 0,05. En el caso del análisis con el *funnel plot* de Begg (Figura 2) y el gráfico de regresión de Egger (Figura 3), ambos métodos muestran que existiría un sesgo de publicación en los estudios considerados en este metaanálisis.

El resultado del metaanálisis que comparó la permeabilidad a mediano plazo de la cirugía con CEC o sin CEC incluyó el análisis conjunto de 1.241 puentes estudiados con angiografía entre los 3 y los 12 meses del posoperatorio. En la Tabla 2 puede verse que la permeabilidad angiográfica fue del 93,55% en los puentes realizados sin CEC y del 96,70% en los efectuados con CEC (OR: 0,49 IC_{95%} 0,290 a 0,825, z: 2,57, p = 0,007). De esta manera, el RR de oclusión de un puente coronario se reduciría en promedio a la mitad si se emplea CEC en lugar de cirugía "sin bomba" (RR: 0,51 IC_{95%} 0,302 a 0,883, RRR: 48,8% IC_{95%} 12 a 70%, RRA: 3,1% IC_{95%} 1 a 5%, NNT: 32 IC_{95%} 19 a 88).

DISCUSIÓN

El metaanálisis de 12 estudios prospectivos aleatorizados que compararon los resultados de morbimortalidad de la cirugía coronaria con CEC y sin CEC mostró una reducción del riesgo de padecer una complicación mayor o muerte a los 30 días, del 4,84% al 2,90% a favor de la cirugía "sin bomba". Si bien este análisis conjunto de 2.065 pacientes alcanzó el tamaño de la muestra que brinda información óptima de acuerdo con los criterios de Pogue y Yusuf (20), las pruebas de Begg (5) y Egger (6) demostraron un probable sesgo de publicación entre los estudios incluidos en este metaanálisis, lo cual obliga a reconsiderar la validez de la diferencia encontrada en la morbimortalidad a favor de la cirugía sin CEC. El hallazgo de un sesgo de publicación implica que podrían exis-

tir estudios u observaciones con resultados adversos a la cirugía sin CEC que no fueron publicados y que en consecuencia hubiesen modificado los resultados del metaanálisis. En esencia, las pruebas que evalúan el sesgo de publicación estudian si existe relación entre el tamaño del efecto (o sea el OR de cada ensayo) y la varianza (es decir el número de pacientes y eventos); la hipótesis de no existencia de sesgo de publicación señalaría que los OR no se relacionan con el número de casos. La asimetría de la distribución de los resultados en el *funnel plot* de la Figura 2 demuestra que a medida que aumenta el número de pacientes incluidos en los diferentes estudios, el efecto sobre el evento se hace menor.

La permeabilidad a mediano y a largo plazo de los puentes coronarios puede depender en gran medida de las dificultades técnicas para la exploración de las arterias coronarias y para la confección de los puentes sobre el corazón latiendo. En este trabajo, el análisis conjunto de los 1.241 puentes coronarios estudiados con angiografía a 1 año mostró una permeabilidad menor con el procedimiento sin CEC (93,55% *versus* 96,70%, p = 0,007). Estos resultados no son definitivos, ya que de mantenerse la misma diferencia la muestra acumulada debería alcanzar aproximadamente los 3.000 puentes para cumplir con los requisitos de tamaño de información óptimo para un límite de 0,05, más allá del pertinente análisis de sesgo de publicación.

La cirugía de revascularización miocárdica sin CEC es una técnica que aún se encuentra en evaluación clínica y, a pesar de su expansión, sus indicaciones todavía no se han definido claramente. (21, 22) El metaanálisis de Parolari y colaboradores (2) sugirió una ventaja clínica potencial del procedimiento sin CEC con respecto a la cirugía convencional en términos de reducción del punto final muerte, *stroke* e infarto, pero sin embargo este resultado no alcanzó una diferencia estadística, ni tampoco el metaanálisis se evaluó con respecto a un posible sesgo de publicación. Por su parte, el análisis conjunto de Reston y colabo-

TABLA 2
Metaanálisis de cirugía "sin bomba" versus cirugía "con bomba" para permeabilidad angiográfica a mediano plazo (los valores corresponden al número de puentes estudiados y no a la cantidad de pacientes)

Estudios	Sin bomba		Con bomba		OR	Intervalo confianza 95%		p	Segui- miento	Peso %
	Permeabilidad	Población	Permeabilidad	Población		Límite inferior	Límite superior			
Nathoe (14)	63	69	83	89	0,76	0,231	0,248	0,8752	1 año	12,73
Muneretto (15)	155	156	156	157	0,99	0,062	16,028	0,4809	1 año	25,22
Khan (16)	114	130	127	130	0,23	0,090	0,581	0,0042	3 meses	20,95
SMART (17, 18)	234	250	249	260	0,65	0,299	1,409	0,3703	1 año	41,09
Conjunto	566	605	615	636	0,49	0,290	0,825			
	93,55%		96,70%							
	Chi cuadrado de heterogeneidad: 7,17				g.l. = 3	p = 0,066				
	Prueba de OR = 1				z = 2,57	p = 0,007				

radores (3) sugiere que la cirugía sin CEC reduciría el tiempo de internación y la morbimortalidad operatoria, aunque pone en duda en lo que respecta a los efectos de la cirugía "sin bomba" sobre la mortalidad a mediano plazo, la recurrencia de angina y la necesidad de nueva revascularización.

Las principales limitaciones de los metaanálisis están dadas por la calidad de los estudios que los componen y por su homogeneidad clínica. En el metaanálisis presentado aquí sólo se incluyeron ensayos aleatorizados como criterio de mayor calidad. Por otro lado, no se puede descartar que ante la obligación de asignar en forma aleatoria a los pacientes, los cirujanos con menos experiencia o entrenamiento en cirugía sin CEC impongan un sesgo a la homogeneidad clínica de los estudios, en detrimento de la permeabilidad de los puentes.

En conclusión, el presente metaanálisis que comparó los resultados de la cirugía coronaria con CEC y sin CEC demostró una reducción del riesgo de padecer un evento combinado (infarto, *stroke* o muerte) a los 30 días con el uso de cirugía "sin bomba". Asimismo, el análisis de la permeabilidad angiográfica de los puentes mostró peores resultados con la cirugía sin CEC en el seguimiento a 1 año. El hecho de que pudiera existir sesgo de publicación en los resultados de morbimortalidad y de que el número de puentes ocluidos sea mayor con la cirugía sin CEC debería generar una actitud cautelosa con respecto al uso de esta técnica.

SUMMARY

Meta-Analysis of short-term outcomes and 1-year angiographic graft patency in off-pump coronary artery bypass

Study objective

This is a meta-analysis of data published in randomized trials done to assess the difference in short-term postoperative outcome and mid-term graft patency between off-pump (OPCAB) and on-pump coronary artery bypass (CABG).

Research design and methods

A computerized literature search of Medline and PubMed up to July 2004 was performed, in addition to manual bibliography review. Only prospective randomized trials comparing OPCAB vs CABG were considered. Myocardial infarction, stroke and death were evaluated at 30 days and angiographic graft patency was assessed at 1 year.

Results

Twelve studies were identified that met the inclusion criteria for operative morbidity and mortality outcomes, while 4 trials were used for mid-term graft patency assessment. Meta-analysis of the combined end point (infarction, stroke and death) showed a rate of 2.90% for OPCAB vs 4.84% for CABG after analyzing 2065 patients (OR: 0.58 IC_{95%} 0.372 to 0.913, z: 2.36, p: 0.018). On the other hand, Begg's funnel plot and Egger's regression method showed a probable bias in publication. One-year angiographic patency of 1241 grafts was 93.55% with OPCAB and 96.70% with CABG (OR: 0.49 IC_{95%} 0.290 a 0.825, z: 2.57, p: 0.007).

Conclusions

Comparison of operative outcomes between OPCAB and CABG has demonstrated a risk reduction for the composite end point, favoring off-pump surgery. Likewise, the graft patency meta-analysis proved worse outcomes with OPCAB at 1-year follow-up. In the presence of a probable bias in publication, and considering that graft occlusion is more likely to occur with OPCAB, the routine use of this technique should be cautiously examined.

Key words: Meta-analysis - Coronary artery bypass - Cardiopulmonary bypass - Follow-up studies - Graft survival

BIBLIOGRAFÍA

1. Abu-Omar Y, Taggart DP. Off-pump coronary artery bypass grafting. *Lancet* 2002;360:327-30.
2. Parolari A, Alamanni F, Cannata A, Naliato M, Bonati L, Rubini P, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass: meta-analysis of currently available randomized trials. *Ann Thorac Surg* 2003;76:37-40.
3. Reston JT, Treggear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1510-5.
4. Pogue JM, Yusuf S. Cumulating evidence from randomized trials: utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. *Controlled Clin Trials* 1997;18:580-93.
5. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-99.
6. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
7. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1198-204.
8. Ascione R, Caputo M, Calori G, Lloyd CT, Underwood MJ, Angelini GD. Predictors of atrial fibrillation after conventional and beating heart coronary surgery: a prospective, randomized study. *Circulation* 2000;102:1530-5.
9. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in beating heart against cardioplegic arrest studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet* 2002;359:1194-9.
10. Czerny M, Baumer H, Kilo J, Lassnigg A, Hamwi A, Vukovich T, et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:737-42.
11. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, Nathoe HM, Suyker WJ, Duphuis JC, et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001;104:1761-6.
12. Wandschneider W, Thalmann M, Trampitsch E, Ziervogel G, Kobina G. Off-pump coronary bypass operations significantly reduce S100 release: an indicator for less cerebral damage? *Ann Thorac Surg* 2000;70:1577-9.
13. Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, Schilling LO, Falk V, Rauch T, et al. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1162-6.
14. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EWL, Suyker WJL, Diephuis JC, van Boven WJ, et al. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med* 2003;348:394-402.
15. Muneretto C, Bisleri G, Negri A, Manfredi J, Metra M, Nodari S, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery technique for total arterial myocardial revascularization: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2003;76:778-83.

16. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; 350:21-8.
17. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, Staples JR, Glas KE, Marshall JJ, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:797-808.
18. Puskas JD, Williams WH, Mahoney EM, Huber PR, Block PC, Duke PG, et al. Off-pump vs conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes. *JAMA* 2004;291:1841-9.
19. Straka Z, Widimsky P, Jirasek K, Stros P, Votava J, Vanek T, et al. Off-pump versus on-pump coronary surgery: final results from a prospective randomized study PRAGUE-4. *Ann Thorac Surg* 2004;77:789-93.
20. Pogue JM, Yusuf S. Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1998;351:47-52.
21. Piazza A. Agonista: Cirugía de revascularización miocárdica sin CEC: ¿debe extenderse su utilización a la mayoría de los pacientes? *Rev Argent Cardiol* 2004;72:275-8.
22. Bouillon FJ. Antagonista: Cirugía de revascularización miocárdica sin CEC: ¿debe extenderse su utilización a la mayoría de los pacientes? *Rev Argent Cardiol* 2004;72:278-82.