

## Editorial

## Estudio SYNTAX, de la evidencia a la desobediencia

## Study SYNTAX, from the evidence to the disobedience

Enio Buffolo<sup>a,\*</sup> y Alberto Juffé Stein<sup>b</sup><sup>a</sup>Profesor titular de Cirugía Cardiovascular, Escola Paulista de Medicina, Universidad Federal de São Paulo, Brasil<sup>b</sup>Jefe del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Modelo, A Coruña, España.

Los resultados entre la cirugía de revascularización miocárdica y la angioplastia coronaria han sido objeto de controversia desde el año 1979, cuando se introdujo la técnica percutánea por Andreas Grüntzig<sup>1</sup>.

Desde entonces, numerosos estudios aleatorizados y multicéntricos se llevaron a cabo incluyendo: ERACI, EAST, GABI, CABRI, MASS, BARI, SIMA, LAUSANNE, RITA, TOULOUSE<sup>2</sup>. Todos estos estudios demostraron la superioridad de la revascularización quirúrgica *versus* el tratamiento percutáneo, que constituyó el sustrato para el abandono de la angioplastia con balón y la aparición de una nueva era con los *stents*.

En esta segunda fase, se vuelven a comparar los resultados de la cirugía con la angioplastia con *stent*; nuevos trabajos se llevaron a cabo incluyendo: AWESOME, ARTS, SOS, ERACI, MASS, entre otros. En general, los resultados en el primer año fueron similares en ambos grupos, pero a los 5 años, las reintervenciones en el grupo de *stent* fueron mayores debido a múltiples reestenosis, que reafirmaron a la revascularización quirúrgica de elección para este grupo de pacientes.

Con la aparición de los *stents* con drogas, llegaron a ser necesarios nuevos estudios comparativos entre la cirugía y la nueva generación de *stents*, ahora impregnados en sustancias para prevenir la reestenosis.

Todos los estudios prospectivos y aleatorizados sufrieron críticas, por la inclusión en los mismos de solo un 5% de los pacientes susceptibles de asignación al azar. Las investigaciones tenían graves distorsiones por incluir pocos pacientes con lesión de 3 vasos y lesión crítica descendente anterior proximal. Estos estudios, además, excluyeron a pacientes con lesión de tronco coronario izquierdo<sup>2</sup>.

Los resultados presentados a corto y medio plazo han traído mucha confusión porque eran de una muestra de solo el 5% de los casos, haciendo suponer que en el mundo real los resultados serían similares a los ensayos clínicos.

El estudio *Synergy between PCI with Taxus and cardiac surgery* (SYNTAX), al buscar enfoques más reales, se propuso comparar los resultados quirúrgicos con técnicas percutáneas de nueva generación incluyendo a pacientes con lesiones de 3 vasos, lesiones del tronco o de ambos. Fue diseñado como estudio clínico controlado aleatorizado y prospectivo de casos más complejos, en los que el tratamiento quirúrgico o percutáneo sería aceptado por cirujanos y hemodinamistas.

El objetivo de este estudio era demostrar la no inferioridad de tratamiento percutáneo *versus* cirugía, resultados que interesaban a todos los participantes de este trabajo científico.

Fueron seleccionados 85 centros, siendo 62 europeos y 23 de EE.UU. No se incluyeron en el estudio pacientes con arterias menores de 1,5 mm u obstrucciones por debajo del 50%<sup>3</sup>.

Se estableció que los patrocinadores harían la recopilación de datos, así como la evaluación de la bioestadística; la redacción y publicación de los resultados estaría a cargo de los investigadores. El estudio fue aprobado por los comités de ética de todos los hospitales participantes. El patrocinador del estudio fue Boston Scientific Corp., con un coste de 50 millones de dólares.

Los pacientes considerados inicialmente para el estudio fueron 3.075 casos, 1.275 fueron rechazados para entrar en el registro de aleatorización por la complejidad de las lesiones. De estos pacientes, 1.077 fueron a tratamiento quirúrgico directamente y solo 198 fueron seleccionados para *stent*. La no inclusión de este gran número de pacientes se debió al rechazo de los hemodinamistas para tratar a este grupo de pacientes con *stent*.

De los pacientes aceptados para la asignación al azar, 897 fueron operados y a 903 se les realizó angioplastia con *stent* TAXUS.

Se analizaron 29 variables clínicas con los grupos homogéneos que solo diferían en 5 parámetros: la hipertrigliceridemia, la duración de la estancia hospitalaria, la duración del procedimiento y el tiempo de espera, que fue mayor para el grupo quirúrgico.

La revascularización miocárdica completa fue mayor para el grupo de cirugía.

Del total de pacientes asignados al azar, tenía diabetes el 25,6% en grupo de *stent* frente al 24,6% en el grupo de cirugía. La puntuación media del SYNTAX score, que evalúa la complejidad de la enfermedad coronaria, fue de 28,4% para el grupo *stent* frente al 19,1% para el grupo quirúrgico, sin significación estadística.

La puntuación del SYNTAX score valoró lesiones calcificadas, oclusiones totales, tortuosidad arterial y vasos menores de 2,5 mm, etc.

En los pacientes sometidos a cirugía coronaria, se realizaron 3,2 anastomosis por paciente, se consiguió revascularización completa con injertos arteriales en 18,9% de los casos, un injerto arterial en el 97,3% de los casos y se utilizó doble mamaria en el 27,6%. Injerto venoso aislado recibieron solo el 2,6% de los pacientes (tabla 1).

En el grupo de tratamiento percutáneo, la media fue de 4,2 *stents* por paciente.

Se analizaron los resultados al año en 1.275 pacientes evidenciando una diferencia significativa en ambos grupos, con una incidencia de infarto (4,2% (*stent*) frente a 2,5% (cirugía), aumento de la mortalidad (7,3 y 2,5%, respectivamente), necesidad de tratamiento percutáneo mayor en el grupo de *stent* frente al grupo quirúrgico (12 y 3%, respectivamente). Demostrando que por lo menos en 1/3 de la pobla-

\*Autor para correspondencia. Rua Borges Lagoa, 1080, 7º andar São Paulo ? SP Brasil CEP 04038-002.

Correo electrónico: enio.buffolo@terra.com.br (E. Buffolo).

**Tabla 1**

Características del grupo quirúrgico en el estudio SYNTAX

Revascularización completa con injertos arteriales	18,90%
Al menos una mamaria interna	97,30%
Doble mamaria interna	27,60%
Mamaria + safenas	78,10%
Uso arteria radial	14,10%
Solamente injertos venosos	2,60%
Injertos por paciente	2,8 +/- 0,7%
Anastomosis distales por paciente	3,2 +/- 0,9%

El 15,0% operados se realizaron sin circulación extracorpórea.

**Tabla 2**

Resultados al año de seguimiento del estudio SYNTAX

	Stent TAXUS	Cirugía revascularización	P
Mortalidad total	4,30%	3,50%	0,37
Infarto agudo de miocardio	4,80%	3,20%	0,11
Oclusión del injerto/trombosis stent	3,30%	3,40%	0,89
ACVA	0,60%	2,20%	0,003
Muerte por ACVA o infarto	10,10%	10,30%	0,96
Nueva revascularización	16,10%	3,90%	0,0025

ACVA: accidente cerebrovascular agudo.

ción inicial de SYNTAX la revascularización quirúrgica presentó mejores resultados.

Las resoluciones del estudio SYNTAX se publicaron por primera vez en 2009<sup>4</sup>, (tabla 2) y mostraron las siguientes conclusiones: "El estudio SYNTAX fue diseñado para comparar la revascularización quirúrgica o percutánea en pacientes con lesiones de 3 vasos, lesiones del tronco o de ambos. Para el primer objetivo de muerte o eventos adversos graves, la no inferioridad no fue demostrada por los resultados de tratamiento percutáneo. El tratamiento quirúrgico demostró ser superior y debe permanecer como la opción de tratamiento para estos pacientes".

En los años siguientes, se analizaron en el seguimiento los datos a 2, 3 y 4 años, demostrando que las diferencias observadas inicialmente al final del primer año se acentuaron en los años siguientes (tabla 3); por primera vez, mostró una reducción de la mortalidad y del infarto de miocardio para el grupo quirúrgico. A los 4 años, desaparecen las diferencias significativas de accidentes vasculares cerebrales entre ambos grupos de estudio<sup>5,6</sup>.

Sin embargo en los pacientes con SYNTAX score  $\leq$  de 22, el stent es tan seguro como la revascularización quirúrgica<sup>7</sup>.

Sorprendentemente, el estudio SYNTAX en los enfermos con enfermedad de tronco coronario izquierdo aislado no demostró diferencias significativas entre la cirugía y angioplastia<sup>8</sup>.

Esta observación dio lugar al estudio *Evolution of Xience Prime versus coronary artery surgery in left main revascularization* (EXCEL), que ya ha comenzado con la inclusión prevista de 2.500 pacientes. El diseño de este estudio es muy desfavorable a la cirugía porque se incluyen pacientes con enfermedad coronaria compleja y revascularización quirúrgica previa. Será difícil demostrar en 3 años las diferencias entre las 2 alternativas de revascularización.

En febrero del 2013, se han publicado en *Lancet*<sup>9</sup> los resultados a 5 años del SYNTAX que demuestran diferencias significativas a favor de la cirugía cuando se trata de enfermos de SYNTAX score intermedio a alto, (tablas 4 y 5).

De todos los estudios ya publicados del SYNTAX, comparando la revascularización percutánea con la cirugía, se han extraído algunas reflexiones:

1. La necesidad de clasificar a cada paciente con el SYNTAX score, previo a la toma de la decisión de qué terapéutica es la más aconsejada para dicho paciente.

**Tabla 3**

Resultados clínicos del estudio SYNTAX a los 4 años

	Cirugía (%)	Stent (%)	P
Eventos mayores	2,3	33,5	< 0,001
Muerte/infarto/ACVA	14,6	18	0,07
Mortalidad todas las causas	8,8	11,7	0,048
Muerte causa cardíaca	4,3	7,6	0,04
ACVA	3,7	2,3	0,06
Infarto	3,8	8,3	< 0,001
Nueva revascularización	11,9	23	< 0,001

ACVA: accidente cerebrovascular agudo.

**Tabla 4**

Resultados del SYNTAX a 5 años en enfermedad de 3 vasos coronarios

	Cirugía (%)	Stent (%)	P
N.º de pacientes	549	546	
Muerte	9,2 (-5,4%)	14,6	0,006
Muerte cardíaca	4 (-5,2%)	9,2	0,001
IAM	3,3 (-7,3%)	10,6	0,001
ACVA	3,4 (+0,6%)	3	0,66
Muerte + muerte cardíaca + IAM	14 (-8%)	22	0,001
Nueva revascularización coronaria	12,6 (-12,8%)	25,4	0,001

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; IAM: infarto agudo de miocardio.

Si analizamos el SYNTAX score, no hay diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en el score de bajo riesgo (< 23), pero sí en el riesgo intermedio (23-32) y alto (> 32).

**Tabla 5**

Resultados del SYNTAX a 5 años en la enfermedad de tronco izquierdo

	Cirugía (%)	Stent (%)	P
N.º de pacientes	348	357	
Muerte	14,6 (+1,8%)	12,8	0,53
Muerte cardíaca	7,2 (-1,4%)	8,6	0,46
IAM	4,8 (-3,4%)	8,2	0,1
ACVA	4,3 (+2,8%)	1,5	0,03
Muerte + Muerte cardíaca+ IAM	20,8 (+1,8%)	19	0,57
Nueva revascularización coronaria	15,5 (-11,2%)	26,7	0,001

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; IAM: infarto agudo de miocardio.

Si analizamos el SYNTAX score, no hay diferencias significativas entre ambos grupos en score bajo y medio, pero sí en score alto (> 32) donde la cirugía tiene mejores resultados que el stent.

2. El tratamiento de elección para los pacientes con SYNTAX score medio y alto debe ser quirúrgico, reservando para los pacientes con riesgo bajo el stent, que sigue siendo una alternativa segura.
3. En el 65% de todos los enfermos con enfermedad de tronco coronario izquierdo (SYNTAX > 32) y en el 79% de los pacientes con 3 vasos afectados (SYNTAX > 22), la cirugía de revascularización coronaria tiene ventajas a 3 años, que se mantienen a los 5 años.
4. Desarrollar el concepto de "corazón-equipo", grupo multidisciplinario compuesto por el cardiólogo clínico, el hemodinamista, el cirujano y el propio paciente, que en definitiva tomará la decisión más acertada para él.
5. El examen de la anatomía coronaria debe ser analizado por el equipo en todos los enfermos, para decidir en la práctica diaria cuál es la mejor opción terapéutica para él y no solo discutir en los congresos y diferentes publicaciones cuál es la conducta ideal para cada subgrupo de pacientes.

Las nuevas guías de práctica clínica de revascularización miocárdica muestran un cambio filosófico y ético en el tratamiento de la enfermedad coronaria y recomiendan el tratamiento quirúrgico como de elección en la enfermedad del tronco coronario izquierdo y la afectación de 3 vasos coronarios con descendente anterior proximal. La coronariografía *ad hoc* está solo indicada en los pacientes con angina inestable; en los demás casos, el paciente tiene que tener tiempo suficiente para elegir su tratamiento de elección, aconsejado por el trabajo en equipo<sup>10-11</sup>.

La evidencia científica actual, las publicaciones de las nuevas guías de las Sociedades Europea de Cardiología, Hemodinámica y Cirugía, así como los diferentes estudios multicéntricos prospectivos y aleatorizados, indican que la revascularización miocárdica quirúrgica es la opción preferida para pacientes con lesiones coronarias complejas, diabéticos, lesiones del tronco, multivaso y lesiones de ostiales de la descendente anterior<sup>12-15</sup>. En el día a día, sin embargo, es atractivo evitar la esternotomía y someter al paciente a tratamiento percutáneo, con frecuencia saltando la medicina basada en la evidencia científica; tal vez nos encontramos frente a un problema ético añadido<sup>16</sup>.

A pesar de la evidencia científica disponible en estudios clínicos aleatorizados, los metanálisis, y las guías que confirman que la cirugía de revascularización coronaria es mejor, los pacientes siguen sometiéndose a tratamiento percutáneo.

Nos preguntamos cuál es el coste ético y económico de no indicar la terapia adecuada para cada paciente.

Los cirujanos cardiovasculares y las sociedades científicas debemos exigir el cumplimiento y defender la aplicación de las nuevas guías de revascularización coronaria y la evidencia a favor de la cirugía demostrada a los 5 años con el estudio SYNTAX<sup>17</sup>.

Los profesionales debemos persuadir a los órganos de gestión hospitalarios y a las aseguradoras, de que los enfermos que requieren revascularización coronaria deben ser analizados, discutidos entre cardiólogos y cirujanos, indicando la terapia más correcta para cada paciente.

## Bibliografía

1. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Non operative dilatation of coronary-arterystenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301:61-8.
2. Soran O, Manchanda A, Schueler S. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease: a current perspective. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8:666-71.
3. Jatene FB. A visão de um cirurgião sobre o estudo SYNTAX. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2008;16:265-7.
4. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-72.
5. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2125-34.
6. Rastan AJ, Mohr FW. Three years after SYNTAX trial--change in practice? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:1279-81.
7. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery. Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:130-40.
8. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery. *Circulation*. 2010 22;121:2645-53.
9. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5 year follow-up on the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629-38.
10. 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). *Eur Journal of Cardiothoracic Surg*. 2010;38:5-552.
11. Juffe A. Nuevas guías de revascularización miocárdica. Punto de vista del cirujano. *Cir Cardio*. 2011;18:263-7.
12. Hannan EL, Racz MJ, Walford G. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med*. 2005;352:2174-83.
13. Yang JH, Gwon HC, Cho SJ. Comparison of coronary bypass grafting with drug eluting stent implantation for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:65-70.
14. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115:1082-9.
15. Juffe A. Superioridad de La cirugía coronaria versus intervencionismo coronario en el paciente diabético. *Cir Cardio*. 2013;20:3-7.
16. Hlatky MA, Boothroyd DB, Baker L. Comparative Effectiveness of Multivessel Coronary Bypass Surgery and Multivessel Percutaneous Coronary Intervention. *Ann Intern Med*. 2013. Disponible en: <http://annals.org>.
17. Taggart D. Surgery is best for most patient, final SYNTAX data confirm. *Heart wire*. International surgery. Disponible en: <http://www.theheart.org/article/1466345.do>