

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Diferencias entre sexos en la mortalidad por cualquier causa durante la década siguiente a una revascularización coronaria compleja



Hironori Hara, MD,^{a,b} Kuniaki Takahashi, MD,^a David van Klaveren, PhD,^{c,d} Rutao Wang, MD,^{b,e} Scot Garg, MD, PhD,^f Masafumi Ono, MD,^{a,b} Hideyuki Kawashima, MD,^{a,b} Chao Gao, MD,^{b,e} Michael Mack, MD,^g David R. Holmes, MD,^h Marie-Claude Morice, MD,ⁱ Stuart J. Head, MD, PhD,^j Arie Pieter Kappetein, MD, PhD,^j Daniel J.F.M. Thuijs, MD,^j Yoshinobu Onuma, MD, PhD,^b Thilo Noack, MD,^k Friedrich W. Mohr, MD, PhD,^k Piroze M. Davierwala, MD,^k Patrick W. Serruys, MD, PhD,^{b,l} por los investigadores del estudio SYNTAX Extended Survival

RESUMEN

ANTECEDENTES El peor pronóstico de la enfermedad coronaria en las mujeres en comparación con los hombres está relacionado principalmente con diferencias en sus características basales. En el ensayo SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery*), el efecto sobre la mortalidad a 5 años del tratamiento con intervención coronaria percutánea (ICP) en comparación con el de cirugía de revascularización coronaria (CABG) mostró diferencias significativas entre las mujeres y los hombres; sin embargo, no se ha evaluado cuál es la forma óptima de revascularización más allá de los 5 años en función del sexo.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue investigar la influencia del sexo en la mortalidad y la interacción entre sexo y tratamiento a los 10 años.

MÉTODOS El estudio SYNTAXES (*SYNTAX Extended Survival*) evaluó la supervivencia hasta los 10 años de 1800 pacientes con un diagnóstico *de novo* de una enfermedad coronaria de 3 vasos y/o del tronco común, a los que se asignó aleatoriamente el tratamiento con ICP o con CABG en el ensayo SYNTAX. Se evaluó la mortalidad por cualquier causa a los 10 años por separado en las mujeres y los hombres con una enfermedad coronaria compleja.

RESULTADOS De los 1800 pacientes, 402 (22,3%) fueron mujeres y 1398 (77,7%) hombres. En las mujeres hubo una tasa de mortalidad a 10 años superior a la de los hombres (32,8% frente a 24,7%; prueba de orden logarítmico [*log-rank*] $p = 0,002$), pero el sexo femenino no fue un factor predictivo independiente por lo que respecta a la mortalidad (*hazard ratio* ajustada: 1,02; intervalo de confianza del 95%: 0,76 a 1,36). La mortalidad a 10 años tendió a ser inferior después de la CABG en comparación con la ICP, con un efecto del tratamiento similar en las mujeres y los hombres (*hazard ratio* ajustada en las mujeres: 0,90 [intervalo de confianza del 95%: 0,54 a 1,51]; *hazard ratio* ajustada en los hombres: 0,76 [intervalo de confianza del 95%: 0,56 a 1,02]; p para la interacción = 0,952).

CONCLUSIONES El sexo femenino no fue un factor predictivo independiente por lo que respecta a la mortalidad a los 10 años en los pacientes con una enfermedad coronaria compleja. La interacción entre sexo y tratamiento con ICP o con CABG que se observó a los 5 años dejó de estar presente a los 10 años. (*Synergy Between PCI With TAXUS and Cardiac Surgery: SYNTAX Extended Survival* [SYNTAXES], NCT03417050; *SYNTAX Study: TAXUS Drug-Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Surgery for the Treatment of Narrowed Arteries* [SYNTAX], NCT00114972) (*J Am Coll Cardiol* 2020;76:889–99) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

Se han identificado diferencias entre los sexos en la patología, la forma de presentación clínica y el pronóstico de la enfermedad coronaria (EC) (1,2). Las mujeres con EC tienen un pronóstico peor que el de los hombres en muchos de los estudios realizados (3,4), pero esto está en relación principalmente con las diferencias existentes en las características basales, puesto que las mujeres tienen un perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable.

En lo relativo al efecto del tratamiento, las mujeres y los hombres podrían presentar respuestas diferentes a la revascularización. En los pacientes con una EC compleja del ensayo SYNTAX (*Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery*), las mujeres obtuvieron un beneficio superior con la cirugía de revascularización coronaria (CABG) en comparación con la intervención coronaria percutánea (ICP) a los 4 años, mientras que las tasas de mortalidad tras la ICP y la CABG no mostraron diferencias en los hombres (5). La puntuación SYNTAX II se elaboró a partir de los resultados del ensayo SYNTAX a los 4 años y se emplea para orientar la toma de decisión respecto al uso de ICP o CABG en función de una evaluación del riesgo individual de cada paciente (5). La puntuación incorpora el «sexo femenino» como consecuencia de la interacción significativa existente entre sexo y tratamiento (ICP frente a CABG) (*hazard ratio* [HR] de la interacción: 2,87, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,35 a 6,07). Sin embargo, esta interacción identificada para la mortalidad por cualquier causa no se ha observado en otros ensayos (3,4,6). Además, no se ha evaluado por completo la estrategia de

revascularización óptima a largo plazo en función del sexo.

En el estudio SYNTAXES (*SYNTAX Extended Survival*) no se observó ninguna diferencia significativa global en la mortalidad por cualquier causa entre la ICP y la CABG a los 10 años (7). El objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre el sexo y la mortalidad por cualquier causa a 10 años y evaluar el efecto del tratamiento de ICP en comparación con el de CABG en la mortalidad por cualquier causa a 10 años según el sexo.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES. El diseño, los resultados principales y los resultados finales a 5 años del ensayo SYNTAX (NCT00114972) se han publicado ya con anterioridad (8-10). Recientemente se ha descrito la supervivencia a 10 años en el estudio SYNTAXES (NCT03417050) (7). De forma resumida, el estudio SYNTAX fue un ensayo prospectivo, multicéntrico, internacional, controlado y aleatorizado. Se reclutó a pacientes con un diagnóstico *de novo* de una enfermedad coronaria de 3 vasos y/o del tronco coronario izquierdo (TCI), considerados aptos tanto para la ICP como para la CABG en función de la evaluación clínica y el consenso del equipo médico (*heart team*), y se les asignó aleatoriamente en una relación 1:1 el tratamiento con ICP (n = 903) mediante *stents* liberadores de paclitaxel Taxus Express (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts) o CABG (n = 897).

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CABG = cirugía de revascularización coronaria
EC = enfermedad coronaria
HR = *hazard ratio*
IC = intervalo de confianza
ICP = intervención coronaria percutánea
TCI = tronco coronario izquierdo

^aDepartment of Cardiology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos; ^bDepartment of Cardiology, National University of Ireland, Galway, Galway, Irlanda; ^cDepartment of Public Health, Center for Medical Decision Making, Erasmus MC, Rotterdam, Países Bajos; ^dPredictive Analytics and Comparative Effectiveness Center, Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts; ^eDepartment of Cardiology, Radboud University, Nijmegen, Países Bajos; ^fDepartment of Cardiology, Royal Blackburn Hospital, Blackburn, Reino Unido; ^gDepartment of Cardiothoracic Surgery, Baylor Scott and White Healthcare, Dallas, Texas; ^hDepartment of Cardiovascular Diseases and Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; ⁱDépartement de Cardiologie, Hôpital privé Jacques Cartier, Générale de Santé Massy, Francia; ^jDepartment of Cardiothoracic Surgery, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, Países Bajos; ^kUniversity Department of Cardiac Surgery, Heart Centre Leipzig, Leipzig, Alemania; y ^lNational Heart and Lung Institute, Imperial College London, Londres, Reino Unido. El estudio *SYNTAX Extended Survival* contó con el apoyo de la Fundación Alemana de Investigación sobre el Corazón. El ensayo SYNTAX, durante el seguimiento de 0 a 5 años, fue financiado por Boston Scientific. Ninguno de los dos patrocinadores tuvo intervención alguna en el diseño del estudio; la obtención, análisis e interpretación de los datos del estudio; ni participó en la decisión de publicar el manuscrito final. Los investigadores principales y los autores disfrutaron de completa libertad científica. El Dr. Hara ha recibido una subvención para el estudio en el extranjero de la Sociedad Japonesa de Circulación, y una subvención de la Fundación Fukuda de Tecnología Médica. El Dr. Head es empleado de Medtronic, sin relación con el trabajo presentado. La Dra. Morice es directora ejecutiva y accionista de CERC, una organización de investigación bajo contrato con sede en Massy (Francia), sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Kappetein es empleado de Medtronic, sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Serruys ha recibido pagos personales de Biosensors, Micel Technologies, Sinomedical Sciences Technology, Philips/Volcano, Xeltis y HeartFlow, sin relación con el trabajo presentado. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo. Binata Shah, MD, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. Deepak I. Bhatt, MD, MPH, fue Editor Jefe Invitado para este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 6 de mayo de 2020; original revisado recibido el 14 de junio de 2020, aceptado el 18 de junio de 2020.

El ensayo fue aprobado por el comité de ética en cada uno de los centros de investigación y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de su participación en el estudio. El seguimiento se llevó a cabo cumpliendo lo establecido en la legislación local y los reglamentos de cada centro participante, y se atuvo a lo indicado por la Declaración de Helsinki.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. Se realizó un subestudio del estudio SYNTAXES que se había especificado *a priori*. Todos los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar. La supervivencia se confirmó mediante el examen de los registros electrónicos de la asistencia sanitaria o de los registros de mortalidad nacionales. Los pacientes en los que no se dispuso de información sobre la supervivencia se incluyeron en el análisis y se censuraron para el examen estadístico en la fecha del último contacto o la última observación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se calculó la incidencia acumulada de mortalidad por todas las causas con el empleo del método de Kaplan-Meier. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se compararon con la prueba de orden logarítmico (*log-rank*). Se determinaron los valores de HR con los IC del 95% mediante una regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se aplicó un ajuste para las siguientes variables iniciales: edad, índice de masa corporal, diabetes tratada médicamente, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo actual, infarto de miocardio previo, enfermedad cerebrovascular previa, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica (definida como un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min), fracción de eyección ventricular izquierda, forma de presentación clínica (isquemia silente, angina estable o angina inestable), tipo de enfermedad (TCI o enfermedad de 3 vasos) y puntuación SYNTAX anatómica. Se calculó la media restringida del tiempo de supervivencia tras la ICP o la CABG hasta los 10 años, a partir del área bajo las curvas de Kaplan-Meier (11). Las variables continuas se expresan en forma de media \pm DE y se compararon con la prueba de t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se presentan mediante el número y el porcentaje y se compararon con la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según procediera. Un valor de $p < 0,05$ bilateral se consideró indicativo de una significación estadística. Los análisis se realizaron con el programa JMP Pro 14 (SAS Institute, Cary, North Carolina, Estados Unidos) y el programa R versión 3.6.0 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASALES. De los 1800 pacientes, 402 (22,3%) fueron mujeres y 1398 (77,7%) fueron

hombres. En comparación con los hombres, las mujeres eran de mayor edad y tenían unas tasas de prevalencia más elevadas de diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica, mientras que en ellas el tabaquismo era menos frecuente (**tabla 1**). Según los análisis realizados en el laboratorio central de hemodinámica, las mujeres tenían una carga y una complejidad de la enfermedad coronaria inferiores a las de los hombres, que se ponía de manifiesto en la puntuación SYNTAX ($27,0 \pm 12,2$ frente a $29,2 \pm 11,1$; $p = 0,001$) (**tabla 1**). Las mujeres fueron tratadas con una longitud total de *stent* menor en el grupo de ICP y con un menor número de conductos en el grupo de CABG, en comparación con los hombres, si bien las tasas de revascularización completa no mostraron diferencias significativas entre hombres y mujeres (**tabla 2**). El tratamiento médico al alta fue similar en los dos sexos (**tabla 2**). A los 5 años, el uso de un tratamiento con estatinas fue mayor en los hombres que en las mujeres (**tabla 2**).

RESULTADOS CLÍNICOS SEGÚN EL SEXO. Las mujeres presentaron una tasa bruta de mortalidad por cualquier causa a los 10 años superior a la de los hombres (32,8% frente a 24,7%; prueba de orden logarítmico, $p = 0,002$) (**figura 1A**). La duración del seguimiento para la supervivencia a 10 años, para cuyo cálculo se excluyen los pacientes que fallecieron antes de los 10 años, se presenta en la **figura 1 del suplemento**. La tasa bruta de mortalidad por cualquier causa a los 5 años no mostró diferencias significativas entre las mujeres y los hombres (15,1% frente a 12,3%; prueba de orden logarítmico, $p = 0,136$) (**figura 1A**), y la diferencia significativa existente a los 10 años se debía principalmente a una tasa de mortalidad superior entre los 5 y los 10 años en las mujeres tratadas con CABG en comparación con las tratadas con ICP (20,8% frente a 14,1%, respectivamente; prueba de orden logarítmico, $p = 0,004$) (**figura 1B y 1C**). Sin embargo, tras aplicar un ajuste respecto a las características basales, el sexo femenino no fue un factor predictivo independiente por lo que respecta a la mortalidad por cualquier causa a los 10 años (HR ajustada: 1,02; IC del 95%: 0,76 a 1,36; $p = 0,915$) (**figura 2**).

ASOCIACIÓN DEL SEXO CON LA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO. Con el empleo de una asignación aleatoria, no hubo diferencias significativas de las características iniciales entre el grupo de ICP y el grupo de CABG en ninguno de los dos sexos (**tabla 1 del suplemento**). En las mujeres, la tasa de mortalidad fue significativamente superior con la ICP en comparación con la CABG a los 5 años (19,3% frente a 10,3%; prueba de orden logarítmico, $p = 0,010$) pero no hubo diferencias a los 10 años (33,0% frente a 32,5%; prueba de orden logarítmico, $p = 0,600$) (**figura 3A**). En los hombres, la tasa de mortalidad a los 5 años fue similar con la ICP y la CABG (12,4% frente a

TABLA 1 Características iniciales según el sexo

	Mujeres, total (n = 402)	Hombres, total (n = 1398)	Valor de p para el total de mujeres frente al total de hombres	Mujeres ICP (n = 213)	Hombres ICP (n = 690)	Valor de p para las mujeres con ICP frente a los hombres con ICP	Mujeres CABG (n = 189)	Hombres CABG (n = 708)	Valor de p para las mujeres con CABG frente a los hombres con CABG
Edad, años	68,1 ± 9,6	64,2 ± 9,6	< 0,001	68,3 ± 9,2	64,3 ± 9,6	< 0,001	67,9 ± 10,0	64,2 ± 9,6	< 0,001
Índice de masa corporal, kg/m ²	28,3 ± 5,6	27,9 ± 4,4	0,200	28,3 ± 5,7	28,0 ± 4,5	0,481	28,3 ± 5,6	27,8 ± 4,2	0,279
Diabetes	32,6 (131)	23,0 (321)	< 0,001	30,1 (66)	23,9 (165)	0,048	34,4 (65)	22,0 (156)	0,001
Tratamiento con insulina	13,7 (55)	9,1 (127)	0,009	12,2 (26)	9,1 (63)	0,190	15,3 (29)	9,0 (64)	0,015
Síndrome metabólico	59,8 (192)	41,7 (464)	< 0,001	60,7 (108)	41,3 (231)	< 0,001	58,7 (84)	42,1 (233)	0,001
Hipertensión	70,7 (284)	65,2 (912)	0,048	74,2 (158)	67,3 (464)	0,063	66,7 (126)	63,3 (448)	0,443
Dislipidemia	78,9 (314)	77,7 (1077)	0,632	78,2 (165)	78,8 (540)	0,848	79,7 (149)	76,5 (537)	0,379
Tabaquismo actual	15,8 (63)	21,5 (300)	0,011	13,6 (29)	20,0 (138)	0,043	18,2 (34)	23,0 (162)	0,165
IM previo	29,5 (117)	33,8 (468)	0,115	30,8 (65)	32,3 (220)	0,736	28,0 (52)	35,4 (248)	0,067
Enfermedad cerebrovascular previa	16,3 (65)	13,5 (188)	0,166	16,4 (35)	12,2 (84)	0,132	16,1 (30)	14,8 (104)	0,646
Ictus previo	3,0 (12)	4,8 (66)	0,164	3,8 (8)	3,9 (27)	1,000	2,1 (4)	5,6 (39)	0,055
AIT previo	4,5 (18)	4,7 (66)	1,000	3,8 (8)	4,5 (31)	0,847	5,4 (10)	5,0 (35)	0,851
Arteriopatía carotídea previa	11,0 (44)	7,4 (104)	0,003	11,7 (25)	7,0 (48)	0,031	10,1 (19)	7,9 (56)	0,374
Enfermedad vascular periférica	11,2 (45)	9,4 (132)	0,297	11,7 (25)	8,3 (57)	0,134	10,6 (20)	10,6 (75)	1,000
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	10,2 (41)	8,1 (113)	0,189	9,4 (20)	7,4 (51)	0,382	11,1 (21)	8,8 (62)	0,324
Enfermedad renal crónica	33,3 (119)	15,4 (197)	< 0,001	31,3 (62)	16,1 (105)	< 0,001	35,9 (57)	14,7 (92)	< 0,001
Aclaramiento de creatinina, ml/min	73,9 ± 28,0	89,5 ± 33,1	< 0,001	73,0 ± 26,9	90,8 ± 37,0	< 0,001	75,0 ± 30,6	88,2 ± 28,5	< 0,001
FEVI, %	58,7 ± 12,5	58,6 ± 13,2	0,881	59,6 ± 12,3	58,9 ± 13,1	0,543	57,8 ± 12,6	58,4 ± 13,3	0,641
Insuficiencia cardiaca congestiva	5,6 (22)	4,4 (61)	0,343	6,6 (14)	3,2 (22)	0,042	4,4 (8)	5,6 (39)	0,584
Forma de presentación clínica			0,010			0,168			0,046
Isquemia silente	11,0 (44)	15,5 (216)		11,7 (25)	14,8 (102)		10,1 (19)	16,1 (114)	
Angina estable	55,5 (223)	57,5 (804)		54,5 (116)	57,7 (398)		56,6 (107)	57,3 (406)	
Angina inestable	33,6 (135)	27,0 (378)		33,8 (72)	27,5 (190)		33,3 (63)	26,6 (188)	
EuroSCORE	5,3 ± 2,7	3,3 ± 2,5	< 0,001	5,3 ± 2,6	3,3 ± 2,4	< 0,001	5,3 ± 2,7	3,4 ± 2,5	< 0,001
Puntuación de Parsonnet	11,9 ± 7,6	7,5 ± 6,3	< 0,001	11,9 ± 7,9	7,5 ± 6,3	< 0,001	11,9 ± 7,2	7,5 ± 6,4	< 0,001
Tipo de enfermedad			0,002			0,013			0,054
E3V	54,0 (217)	62,8 (878)		53,1 (113)	62,8 (433)		55,0 (104)	62,9 (445)	
TCI	46,0 (185)	37,2 (520)		47,0 (100)	37,3 (257)		45,0 (85)	37,2 (263)	
TCI solamente	8,2 (33)	4,2 (58)		6,1 (13)	4,2 (29)		10,6 (20)	4,1 (29)	
TCI + E1V	9,7 (39)	7,1 (99)		9,9 (21)	6,7 (46)		9,5 (18)	7,5 (53)	
TCI + E2V	13,4 (54)	11,7 (164)		14,6 (31)	11,7 (81)		12,2 (23)	11,7 (83)	
TCI + E3V	14,7 (59)	14,2 (199)		16,4 (35)	14,6 (101)		12,7 (24)	13,9 (98)	
Número de lesiones	4 (3-5)	4 (3-6)	< 0,001	4 (3-5)	4 (3-6)	< 0,001	4 (3-5)	4 (3-6)	< 0,001
Puntuación SYNTAX	27,0 ± 12,2	29,2 ± 11,1	0,001	26,5 ± 11,9	29,0 ± 11,3	0,008	27,6 ± 12,5	29,5 ± 11,0	0,067
Tercil de puntuación SYNTAX			0,005			0,069			0,062
Bajo (0-22)	38,5 (154)	30,2 (420)		39,0 (83)	31,5 (216)		38,0 (71)	29,0 (204)	
Intermedio (23-32)	32,5 (130)	34,6 (480)		34,3 (73)	34,6 (237)		30,5 (57)	34,6 (243)	
Alto (≥ 33)	29,0 (116)	35,2 (489)		26,8 (57)	34,0 (233)		31,6 (59)	36,4 (256)	
Cualquier oclusión total	18,1 (72)	24,7 (343)	0,006	19,4 (41)	25,7 (176)	0,067	16,6 (31)	23,8 (167)	0,038
Cualquier bifurcación	66,8 (266)	74,4 (1034)	0,003	66,4 (140)	74,2 (509)	0,028	67,4 (126)	74,7 (525)	0,051

Los valores corresponden a media ± DE, % (n) o mediana (rango intercuartílico).
E1V = enfermedad de 1 vaso; E2V = enfermedad de 2 vasos; E3V = enfermedad de 3 vasos; CABG = cirugía de revascularización coronaria; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; TCI = tronco coronario izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; IM = infarto de miocardio; ICP = intervención coronaria percutánea; SYNTAX = Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery; AIT = accidente isquémico transitorio.

12,3%; prueba de orden logarítmico, p = 0,957) (**figura 3B**) y tendió a ser superior con la ICP a los 10 años (27,0% frente a 22,5%; prueba de orden logarítmico, p = 0,082). El efecto relativo del tratamiento con la ICP en comparación con el de la CABG sobre la mortalidad a 10 años no mostró diferencias entre los dos sexos (HR ajustada en las mujeres: 0,90 [IC del 95%: 0,54 a 1,51;

p = 0,698]; HR ajustada en los hombres: 0,76 [IC del 95%: 0,56 a 1,02; p = 0,069]; p para la interacción = 0,952) a diferencia del efecto significativo específico según el sexo que se observó a los 5 años (HR ajustada en las mujeres: 0,38 [IC del 95%: 0,17 a 0,87; p = 0,022]; HR ajustada en los hombres: 0,85 [IC del 95%: 0,55 a 1,33; p = 0,486]; p para la interacción = 0,025) (**figura 4**).

TABLA 2 Intervención y tratamiento médico según el sexo

	Mujeres, total (n = 402)	Hombres, total (n = 1398)	Valor de p para el total de mujeres frente al total de hombres	Mujeres ICP (n = 213)	Hombres ICP (n = 690)	Valor de p para las mujeres con ICP frente a los hombres con ICP	Mujeres CABG (n = 189)	Hombres CABG (n = 708)	Valor de p para las mujeres con CABG frente a los hombres con CABG
Intervención									
Número de <i>stents</i>	—	—	—	4 (3-6)	5 (3-6)	0,075	—	—	—
Longitud total del <i>stent</i> por paciente	—	—	—	79,5 ± 44,0	88,5 ± 48,9	0,013	—	—	—
Número de puentes	—	—	—	—	—	—	3 (2-3)	3 (2-3)	0,001
Número de puentes arteriales	—	—	—	—	—	—	1 (1-2)	1 (1-2)	< 0,001
Número de puentes venosos	—	—	—	—	—	—	1 (1-2)	1 (1-2)	0,554
CABG sin bomba extracorpórea	—	—	—	—	—	—	17,1 (30)	14,5 (98)	0,406
Revascularización completa	62,2 (242)	59,3 (816)	0,319	62,4 (131)	55,0 (337)	0,067	62,0 (111)	63,5 (439)	0,728
Tratamiento médico al alta*									
Cualquier tratamiento antiagregante plaquetario	96,3 (364)	96,6 (1319)	0,754	100,0 (204)	99,9 (681)	1,000	92,0 (160)	93,3 (638)	0,509
Ácido acetilsalicílico	92,6 (350)	93,9 (1283)	0,342	97,1 (198)	97,5 (665)	0,802	87,4 (152)	90,4 (618)	0,263
Tienopiridina	61,6 (233)	58,9 (804)	0,344	97,6 (199)	98,0 (668)	0,783	19,5 (34)	19,9 (136)	1,000
Estatinas	82,3 (311)	81,6 (1114)	0,822	84,8 (173)	88,6 (604)	0,181	79,3 (138)	74,6 (510)	0,201
Betabloqueante	81,8 (309)	80,8 (1103)	0,711	80,9 (165)	82,6 (563)	0,603	82,8 (144)	79,0 (540)	0,292
Inhibidor de la ECA o ARA	64,0 (242)	58,6 (800)	0,058	72,1 (147)	66,4 (453)	0,147	54,6 (95)	50,7 (347)	0,396
Tratamiento médico a 5 años									
Cualquier tratamiento antiagregante plaquetario	89,3 (276)	90,6 (1054)	0,515	94,6 (156)	92,1 (545)	0,317	83,3 (120)	89,1 (509)	0,063
Ácido acetilsalicílico	80,6 (249)	84,4 (982)	0,119	86,1 (142)	84,5 (500)	0,713	74,3 (107)	84,4 (482)	0,007
Tienopiridina	25,2 (78)	20,8 (242)	0,103	31,5 (52)	31,1 (184)	0,925	18,1 (26)	10,2 (58)	0,013
Estatinas	79,9 (247)	85,0 (988)	0,037	81,2 (134)	84,0 (497)	0,409	78,5 (113)	86,0 (491)	0,029
Betabloqueante	77,4 (239)	73,0 (849)	0,126	78,8 (130)	73,5 (435)	0,189	75,7 (109)	72,5 (414)	0,463
Inhibidor de la ECA o ARA	71,8 (222)	70,9 (825)	0,778	72,7 (120)	70,8 (419)	0,698	70,8 (102)	71,1 (406)	1,000

Los valores corresponden a mediana (rango intercuartílico), media ± DE o % (n). * Se excluyeron los pacientes que fallecieron antes del alta.
ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II = antagonista de receptores de angiotensina; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

EVITACIÓN DE LA MUERTE MÁS TEMPRANA Y AÑOS DE VIDA SALVADOS POR LA ICP EN COMPARACIÓN CON LA CABG. La media del tiempo de supervivencia en las mujeres tras la intervención índice de cualificación para el estudio hasta los 10 años fue de 8,16 años (IC del 95%: 7,72 a 8,59 años) en el grupo de ICP y de 8,67 años (IC del 95%: 8,30 a 9,03 años) en el grupo de CABG, y el empleo de la CABG salvó 0,51 años de vida (IC del 95%: -0,05 a 1,08 años de vida; $p = 0,077$) en comparación con la ICP (**tabla 3**). En los hombres, la media de tiempo de supervivencia hasta los 10 años fue de 8,71 años (IC del 95%: 8,51 a 8,91 años) en el grupo de ICP y de 8,80 años (IC del 95%: 8,61 a 9,00 años) en el grupo de CABG, y la diferencia de tiempo de supervivencia entre las 2 estrategias de revascularización fue de 0,09 años (IC del 95%: -0,19 a 0,37 años; $p = 0,521$) (**tabla 3**).

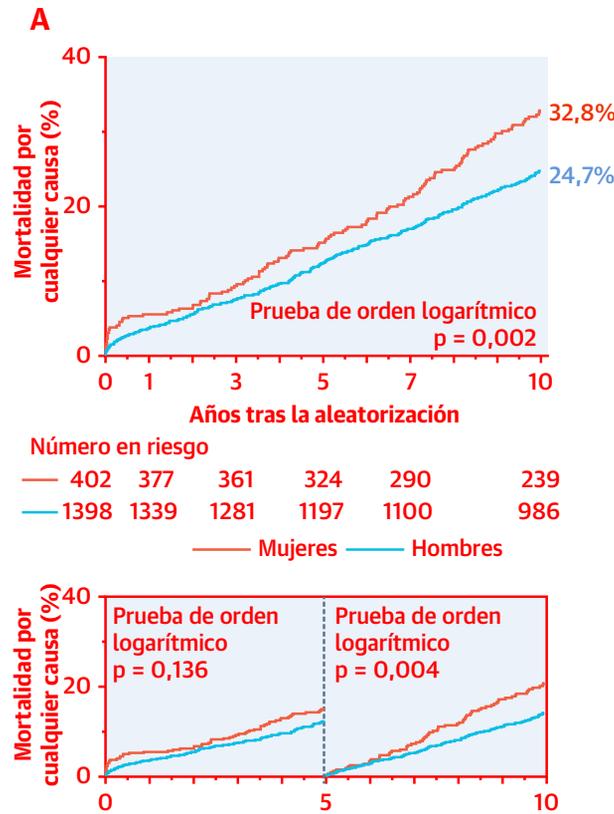
La puntuación SYNTAX II de los pacientes que fallecieron en los primeros 5 años fue mayor que la de los pacientes que fallecieron entre los 5 y los 10 años después de la CABG en los hombres ($41,2 \pm 10,1$ frente a $34,5 \pm 11,2$; $p = 0,004$) (**tabla 2 del suplemento**). La prescripción de ácido acetilsalicílico fue mayor en los hombres que fallecieron a los 5 a 10 años de la CABG en comparación con

los que murieron en los primeros 5 años (**tabla 3 del suplemento**). La media de edad en el momento de la inclusión en el estudio, tanto en las mujeres que fallecieron entre los 5 y los 10 años como en las que fallecieron en los primeros 5 años después de la CABG fue superior a los 70 años ($71,1 \pm 10,0$ y $71,5 \pm 8,4$ años, respectivamente). La puntuación SYNTAX II fue similar en las mujeres que fallecieron entre los 5 y los 10 años y en las que murieron en los 5 primeros años después de la CABG ($31,8 \pm 10,7$ frente a $31,6 \pm 8,4$; $p = 0,946$) (**tabla 4 del suplemento**). Por lo que respecta a la intervención y el tratamiento médico al alta, no hubo diferencias significativas entre las mujeres que fallecieron entre 5 y 10 años después de la CABG y las que murieron en los primeros 5 años (**tabla 5 del suplemento**).

DISCUSIÓN

En este análisis especificado *a priori* del estudio SYNTAXES, se analizó la asociación entre el sexo y la mortalidad a 10 años. Se investigó también la influencia del sexo en el efecto del tratamiento, comparando la ICP con la CABG. Se resumen a continuación los principales resultados:

FIGURA 1 Curvas de Kaplan-Meier de la mortalidad por cualquier causa a los 10 años, según la estrategia de tratamiento



(A) Cohorte global según el sexo. (B) Mujeres y hombres del grupo de intervención coronaria percutánea (ICP). (C) Mujeres y hombres del grupo de cirugía de revascularización coronaria (CABG).

Continúa en la página siguiente.

1) las mujeres presentaron una tasa bruta de mortalidad por cualquier causa a los 10 años de la revascularización superior a la de los hombres; 2) aunque las mujeres tenían una prevalencia de comorbilidades superior, su carga y complejidad de la enfermedad coronaria, expresadas en la puntuación SYNTAX, fue inferior a la de los hombres; 3) el sexo femenino no fue un factor de riesgo predictivo independiente por lo que respecta a la mortalidad a 10 años tras aplicar un ajuste respecto a las características basales; 4) tanto en las mujeres como en los hombres, la mortalidad tendió a ser inferior después de la CABG en comparación con la ICP, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas; y 5) la interacción entre el sexo y el tratamiento con ICP o CABG que se observó en el seguimiento de 5 años, dejó de estar presente a los 10 años.

ASOCIACIÓN DEL SEXO CON LA MORTALIDAD. Numerosos estudios han puesto de manifiesto que las mujeres con EC tienen una tasa de mortalidad superior a la de los hombres, y las razones más frecuentes son que las mujeres tienen una edad más avanzada y presentan ma-

yores comorbilidades (2,12). Sin embargo, este aumento del riesgo dejó de ser significativo tras un ajuste respecto a los factores de confusión, a pesar de que no fuera posible corregir las diferencias intrínsecas existentes en los factores genéticos y hormonales entre los dos sexos (12,13). En muchos ensayos en los que se incluyó a pacientes de alto riesgo con una enfermedad de múltiples vasos y/o del TCI, las tasas brutas de mortalidad a largo plazo (más de 5 años) han sido también más altas en las mujeres que en los hombres (3,4,6,14).

En el presente estudio, las mujeres fueron de mayor edad y tenían más factores de riesgo adverso, como diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica; sin embargo, también presentaban una complejidad anatómica coronaria menor que la de los hombres. Esta paradoja de una mayor prevalencia de factores de riesgo junto con una menor complejidad y carga aterosclerótica en las mujeres se ha confirmado en varios estudios como el EXCEL (*Evaluation of XIENCE Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*) trial (15,16). Aunque las razones no se conocen

FIGURA 1 Continuación

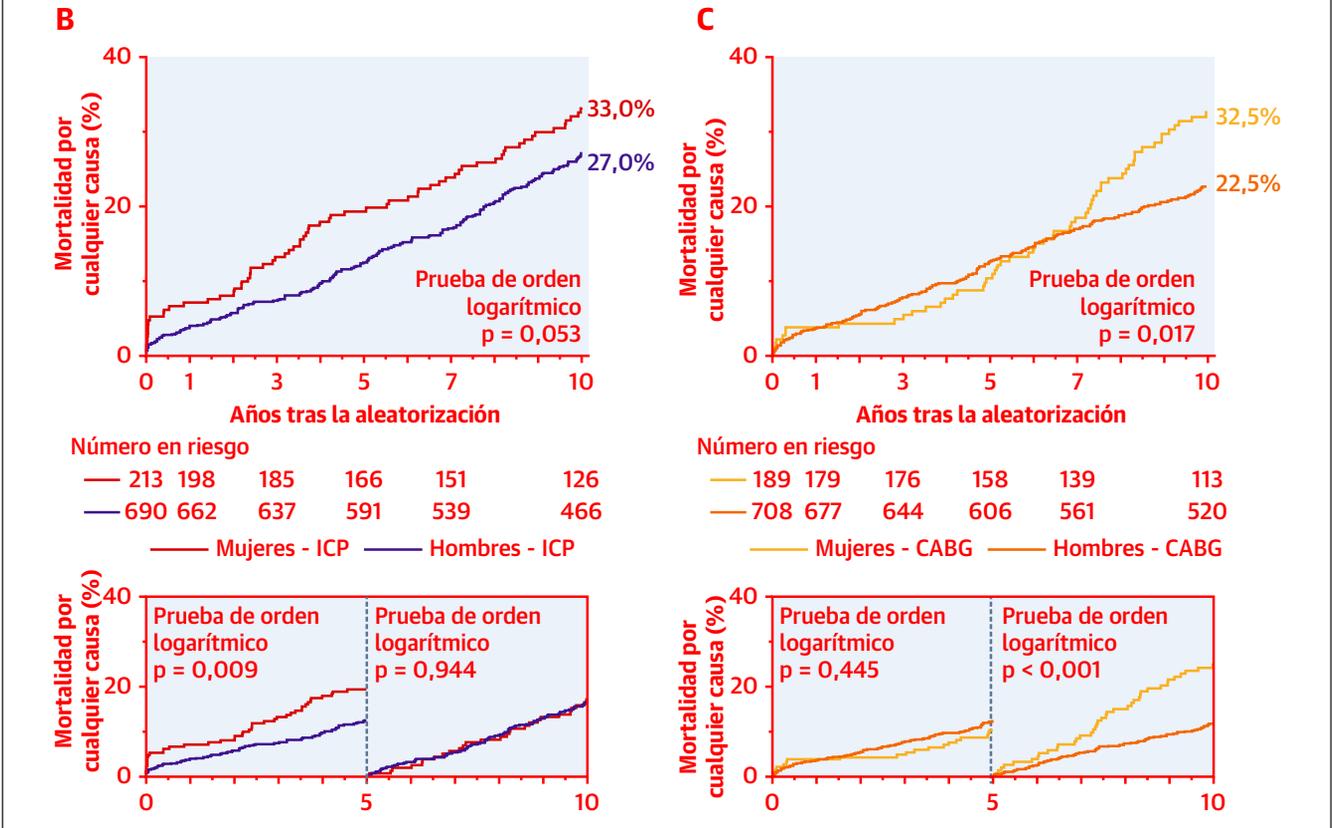


FIGURA 2 Asociación entre sexo y mortalidad por cualquier causa según la estrategia de tratamiento

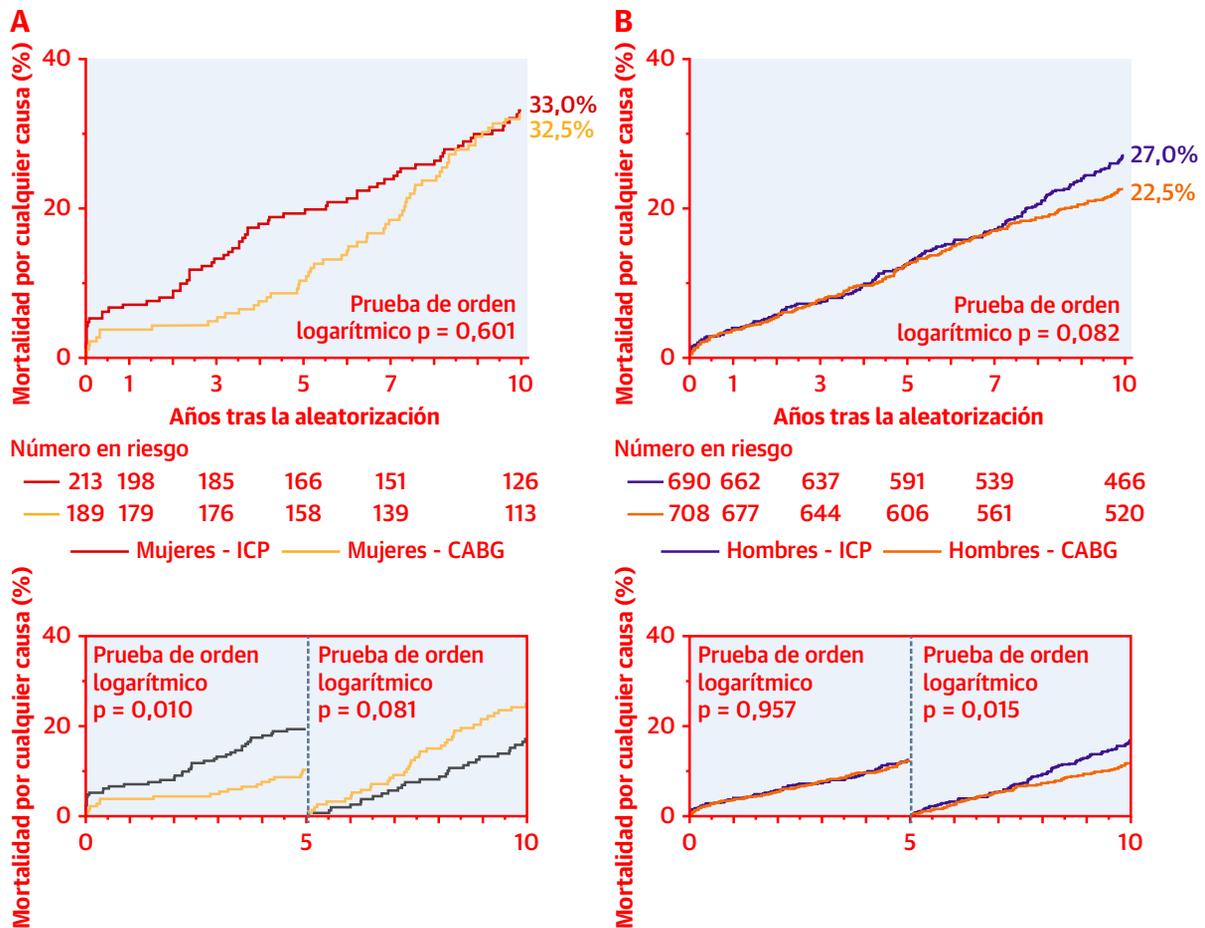
	Mujeres (n = 402)	Hombres (n = 1398)	HR no ajustada (IC del 95%)	Valor de p	HR ajustada (IC del 95%)	Valor de p
A los 5 años						
Global	15,1 (60)	12,3 (171)	1,25 (0,93-1,68)	0,137	0,96 (0,63-1,47)	0,855
Grupo de ICP	19,3 (41)	12,4 (85)	1,64 (1,13-2,38)	0,009	1,79 (1,04-3,10)	0,036
Grupo de CABG	10,3 (19)	12,3 (86)	0,82 (0,50-1,35)	0,446	0,46 (0,21-1,00)	0,051
A los 10 años						
Global	32,8 (125)	24,7 (335)	1,38 (1,13-1,70)	0,002	1,02 (0,76-1,36)	0,915
Grupo de ICP	33,0 (68)	27,0 (180)	1,32 (1,00-1,74)	0,053	1,11 (0,75-1,63)	0,614
Grupo de CABG	32,5 (57)	22,5 (155)	1,45 (1,07-1,96)	0,017	0,96 (0,61-1,50)	0,860

0,2 0,5 1 2

Favorable a las mujeres Favorable a los hombres

Los datos se presentan en forma de porcentajes basados en las estimaciones de Kaplan-Meier (número de muertes). Hazard ratio (HR) para las mujeres frente a los hombres. IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la figura 1.

FIGURA 3 Curvas de Kaplan-Meier de la mortalidad por cualquier causa a los 10 años en las mujeres y los hombres



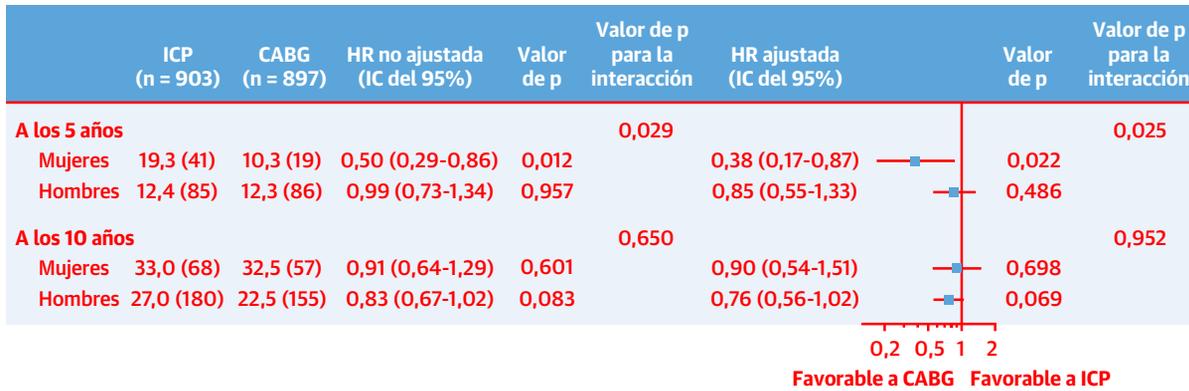
(A) Grupos de tratamiento con ICP y con CABG en las mujeres. (B) Grupos de tratamiento con ICP y con CABG en los hombres. Abreviaturas como en la figura 1.

por completo, se han propuesto como posibles explicaciones las diferencias en factores genéticos y hormonales y en el tamaño de las arterias coronarias (17). En el estudio SYNTAXES, la tasa de mortalidad bruta a 10 años fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres; sin embargo, esta diferencia dejó de observarse tras aplicar un ajuste respecto a los factores de riesgo y la complejidad anatómica coronaria. En consecuencia, el sexo femenino no fue de por sí un factor de riesgo independiente por lo que respecta a la mortalidad a 10 años.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO SEGÚN EL SEXO. En el estudio SYNTAXES, no hubo una diferencia significativa en las tasas de mortalidad entre los grupos de ICP y de CABG a los 10 años (7). En el seguimiento de 4 años realizado en el ensayo SYNTAX, el sexo femenino se asoció a una disminución de la mortalidad tras el CABG en comparación con la ICP, mientras que las tasas de mortalidad tras la ICP y la CABG no fueron diferentes en los hombres (5). Dado que había una interacción significativa entre sexo y tratamien-

to, en la puntuación SYNTAX II se incluyó el sexo del paciente. Sin embargo, en los ensayos EXCEL, FREEDOM (*Comparison of Two Treatments for Multivessel Coronary Artery Disease in Individuals With Diabetes*) y BEST (*Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease*) y en otros metanálisis, el efecto del tratamiento con ICP en comparación con el de CABG en la mortalidad a los 3 a 8 años no mostró diferencias significativas entre los dos sexos (4,6,14,15). Por lo que respecta a los resultados a 10 años, en los ensayos aleatorizados BARI (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*), MASS (*Medicine, Angioplasty, or Surgery Study*) y PRECOMBAT (*Bypass Surgery Versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Left Main Coronary Artery Disease*), no hubo una interacción significativa del sexo con el tratamiento de ICP o CABG (18-20). De igual modo, un análisis del registro MAIN-COMPARE (*Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percuta-*

FIGURA 4 Efecto del tratamiento en la mortalidad por cualquier causa en las mujeres y los hombres



Los datos se presentan en forma de porcentajes basados en las estimaciones de Kaplan-Meier (número de muertes). HR de la CABG frente a la ICP. Abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

neous Coronary Angioplasty versus Surgical Revascularization) no mostró una interacción significativa del sexo con las estrategias de tratamiento (ICP con *stent* farmacológico frente a CABG), si bien sí se observó una interacción significativa del sexo con la ICP mediante *stents* metálicos sin recubrimiento frente a la CABG (21). En el estudio SYNTAXES, el beneficio significativo de la CABG en cuanto a la mortalidad observado en las mujeres a los 5 años desapareció a los 10 años, y los años de vida salvados hasta los 10 años con la CABG en comparación con la ICP fueron 0,51 (IC del 95%: -0,05 a 1,08; p = 0,077), mientras que el beneficio de mortalidad de la CABG en los hombres tan solo se apreció después de los 5 años. Es de destacar que la interacción entre sexo y tratamiento observada a los 5 años dejó de observarse a los 10 años (ilustración central).

EVITACIÓN DE LA MUERTE MÁS TEMPRANA Y AÑOS DE VIDA SALVADOS POR LA ICP EN COMPARACIÓN CON LA CABG. La elevada tasa de mortalidad después de los 5 años tras el tratamiento con CABG en las mujeres es la principal responsable de la interacción no significativa entre sexo y tratamiento a los 10 años. Un análisis de las características iniciales de las mujeres en función del punto temporal en el que se producía la muerte después de la CABG puso de manifiesto que, en el momento de la inclusión, la media de edad de las mujeres que fallecieron entre 5 y 10 años después de la CABG fue significativa-

mente mayor en las que continuaban con vida en el seguimiento realizado a los 10 años (71,1 ± 10,0 años frente a 66,4 ± 10,1 años, respectivamente; p = 0,014) (tabla 4 del suplemento). Aunque no se dispuso de información sobre las causas de la muerte en el presente estudio, parece plausible que los pacientes con una EC compleja fallezcan antes de la edad de 80 años. En el registro SWEDEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies), la tasa de mortalidad por año en las mujeres de edad ≤ 50 años tratadas con CABG fue casi siempre fija y constante en los 10 años siguientes (22). En el ensayo STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), se estudió a pacientes con una EC y una fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 35% y se les asignó aleatoriamente la CABG junto con un tratamiento médico optimizado o el tratamiento médico optimizado solo. La media de edad de las mujeres en el momento de la inclusión fue de 63,4 años, es decir, casi 5 años menos que la de las del ensayo SYNTAX (68,1 ± 9,6 años), y la tasa de mortalidad entre 5 y 10 años después de la CABG fue, paradójicamente inferior que la observada en los 5 primeros años (23). Así pues, una de las razones de la elevada tasa de mortalidad después de los 5 años en las mujeres tratadas con CABG en el estudio SYNTAXES podría ser la mayor edad en el momento de la inclusión.

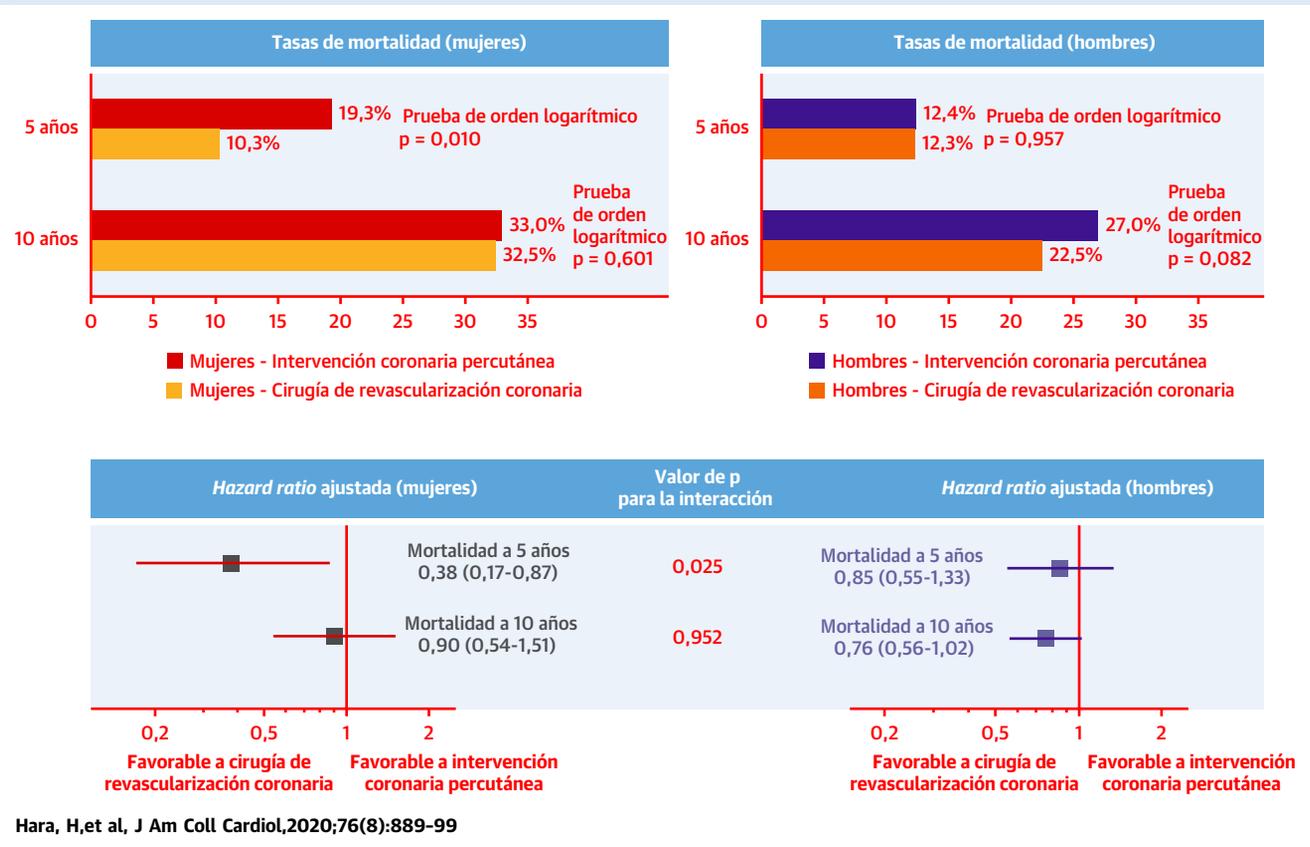
TABLA 3 Media de tiempo de supervivencia tras la ICP o la CABG hasta los 10 años

	ICP	CABG	Diferencia, CABG respecto a la ICP	Valor de p
Mujeres	8,16 (7,72 a 8,59)	8,67 (8,30 a 9,03)	0,51 (-0,05 a 1,08)	0,077
Hombres	8,71 (8,51 a 8,91)	8,80 (8,61 a 9,00)	0,09 (-0,19 a 0,37)	0,521

Los valores corresponden a años (intervalo de confianza del 95%).
Abreviaturas como en la tabla 1.

¿DEBE MODIFICARSE LA PUNTUACIÓN SYNTAX II? La puntuación SYNTAX II se elaboró para mejorar la toma de decisiones respecto al uso de ICP o CABG y para proporcionar a los equipos médicos-quirúrgicos una evaluación del riesgo individual de mortalidad por cualquier causa a los 4 años en los pacientes con una EC compleja (5). En el presente estudio, la puntuación SYNTAX II de los hombres que fallecieron en los primeros 5 años fue mayor que la de

ILUSTRACIÓN CENTRAL Influencia de la estrategia de revascularización en la mortalidad por cualquier causa en mujeres y hombres



(Arriba) Tasas de mortalidad. (Abajo) Valores de hazard ratio ajustada para la mortalidad.

los que fallecieron entre los 5 y los 10 años después de la CABG ($41,2 \pm 10,1$ frente a $34,5 \pm 11,2$; $p = 0,004$) (tabla 2 del suplemento), observación que parece lógica. En cambio, la puntuación SYNTAX II fue similar en las mujeres que fallecieron entre los 5 y los 10 años y en las que murieron en los 5 primeros años después de la CABG ($31,8 \pm 10,7$ frente a $31,6 \pm 8,4$; $p = 0,946$) (tabla 4 del suplemento). Teniendo en cuenta el hecho de que no hubo diferencias significativas en cuanto a la intervención y el tratamiento médico al alta entre las mujeres que fallecieron entre 5 y 10 años después de la CABG y las que murieron en los primeros 5 años (tabla 5 del suplemento), era improbable que hubiera unas puntuaciones de predicción del riesgo similares en estas dos poblaciones.

En el modelo de la puntuación SYNTAX II, las mujeres tienen una tasa de mortalidad predicha con la CABG inferior a la de los hombres, que se basa en los resultados a 4 años del ensayo SYNTAX. En el estudio SYNTAXES, la interacción entre sexo y tratamiento dejó de observarse a los 10 años, lo cual parece indicar que la puntuación SYNTAX II debiera reevaluarse por lo que respecta a la predicción de la mortalidad por cualquier causa a los

10 años. El hecho de que la puntuación SYNTAX II fuera similar en las mujeres tratadas con CABG que fallecieron entre 5 y 10 años después de la intervención y las que murieron en los 5 primeros años sugiere también la necesidad de una reevaluación.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, aunque el presente estudio se especificó *a priori* en el protocolo, todos los resultados presentados deben interpretarse como generadores de hipótesis debido a las limitaciones inherentes a los análisis de subgrupos, incluida la de multiplicidad de análisis (24).

En segundo lugar, el ensayo SYNTAX se llevó a cabo entre los años 2005 y 2007, con un uso predominante de los stents liberadores de paclitaxel de primera generación para el tratamiento con ICP, y ello puede limitar la posibilidad de generalización de nuestros resultados a la práctica clínica actual. Sin embargo, es inevitable que lo observado en datos de seguimiento a largo plazo se base en una tecnología antigua, y la evidencia relativa a la tecnología actual tan solo puede obtenerse en estudios de seguimiento a corto plazo.

En tercer lugar, el estudio SYNTAXES se realizó para evaluar la supervivencia hasta los 10 años y su criterio de valoración fue únicamente el de la mortalidad por cualquier causa. Sin embargo, el estudio SYNTAXES proporciona los primeros datos aleatorizados que se han obtenido de forma meticulosa y alcanzó una tasa elevada de seguimiento del 93,8% por lo que respecta a la mortalidad a 10 años (1689 de 1800 pacientes incluidos) (7).

Por último, teniendo en cuenta el número relativamente bajo de mujeres incluidas en el estudio SYNTAXES, las diferencias entre el efecto de los tratamientos de ICP y CABG según el sexo deberán investigarse en futuros ensayos y en series de datos agrupadas retrospectivas más grandes.

CONCLUSIONES

El sexo femenino no es un factor predictivo independiente para la mortalidad por cualquier causa a los 10 años en los pacientes con una enfermedad de 3 vasos y/o del TCI tratados con ICP o con CABG. El beneficio neto de la CABG en cuanto a la supervivencia que se observó a los 5 años en las mujeres desapareció a los 10 años, mientras que el beneficio de la CABG en cuanto a la mortalidad en los hombres tan solo se apreció después de los 5 años. Es de

destacar que la interacción entre sexo y tratamiento con ICP o con CABG que se observó a los 5 años dejó de estar presente a los 10 años.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Patrick W. Serruys, National University of Ireland, Galway, University Road, Galway H91 TK33, Irlanda. Correo electrónico: patrick.w.j.c.serruys@gmail.com.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

La diferencia de supervivencia entre hombres y mujeres tratados con ICP o CABG que se pone de manifiesto después de 5 años desaparece al llegar a los 10 años.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarias nuevas investigaciones para esclarecer los factores responsables de las diferencias de la supervivencia temprana tras una revascularización coronaria en función del sexo.

BIBLIOGRAFÍA

- Wang WT, James SK, Wang TY. A review of sex-specific benefits and risks of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2017; 38:165-71.
- Khamis RY, Ammari T, Mikhail GW. Gender differences in coronary heart disease. *Heart* 2016; 102:1142-9.
- Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190-7.
- Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018;391:939-48.
- Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381:639-50.
- Sotomi Y, Onuma Y, Cavalcante R, et al. Geographical difference of the interaction of sex with treatment strategy in patients with multivessel disease and left main disease: a metaanalysis from SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery), PRECOMBAT (Bypass Surgery Versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Left Main Coronary Artery Disease), and BEST (Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease) randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005027.
- Thuijs D, Kappetein AP, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet* 2019;394: 1325-34.
- Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, et al. The Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006;151:1194-204.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360: 961-72.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, 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.
- Tian L, Zhao L, Wei LJ. Predicting the restricted mean event time with the subject's baseline covariates in survival analysis. *Biostatistics* 2014; 15:222-33.
- Chichareon P, Modolo R, Kerkmeijer L, et al. Association of sex with outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the GLOBAL LEADERS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2019;5: 1-10.
- Anderson ML, Peterson ED, Brennan JM, et al. Short- and long-term outcomes of coronary stenting in women versus men: results from the National Cardiovascular Data Registry Centers for Medicare & Medicaid services cohort. *Circulation* 2012;126:2190-9.
- Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM follow-on study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:629-38.
- Serruys PW, Cavalcante R, Collet C, et al. Outcomes after coronary stenting or bypass surgery for men and women with unprotected left main disease: the EXCEL trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2018;11:1234-43.
- Ten Haaf ME, Rijndertse M, Cheng JM, et al. Sex differences in plaque characteristics by intravascular imaging in patients with coronary artery disease. *EuroIntervention* 2017;13:320-8.
- Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, et al. Sex differences in ischemic heart disease: advances, obstacles, and next steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004437.
- Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122:949-57.

19. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1600-6.
20. Park D-W, Ahn J-M, Park H, et al. Ten-year outcomes after drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary disease: extended follow-up of the PRECOMBAT trial. *Circulation* 2020;141: 1437-46.
21. Park DW, Ahn JM, Yun SC, et al. 10-Year outcomes of stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2813-22.
22. Dalen M, Nielsen S, Ivert T, Holzmann MJ, Sartipy U. Coronary artery bypass grafting in women 50 years or younger. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e013211.
23. Pina IL, Zheng Q, She L, et al. Sex difference in patients with ischemic heart failure undergoing surgical revascularization: results from the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation* 2018;137: 771-80.
24. Li G, Taljaard M, Van den Heuvel ER, et al. An introduction to multiplicity issues in clinical trials: the what, why, when and how. *Int J Epidemiol* 2017;46:746-55.

PALABRAS CLAVE CABG, ICP, sexo, supervivencia, SYNTAX

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas y una figura complementaria en la versión *online* de este artículo.