

Editorial

Debate: Papel de la revascularización percutánea del tronco coronario izquierdo tras los ensayos EXCEL y NOBLE



Debate: The role of percutaneous coronary intervention for left main disease after EXCEL and NOBLE trials

José M. de la Torre Hernández*

Unidad de Cardiología Intervencionista, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Cantabria, España

El río Rubicón marcaba la frontera entre el territorio de Roma y el de las Galias. Por esta razón, se encontraba totalmente prohibido que los soldados lo cruzaran armados. Cruzar el río demostraba una actitud provocativa, que podía tener graves consecuencias, y desataría eventuales conflictos. Así, «cruzar el Rubicón» se convirtió en una frase que refleja la resolución definitiva de seguir adelante, irreversiblemente, asumiendo los potenciales conflictos derivados de esa decisión, *alea jacta est*. En 2009, de forma muy acertada, el Dr. Fernando Alfonso empleaba esta frase para titular un comentario editorial sobre el implante de *stents* farmacoactivos (SFA) en el tronco común (TC)¹.

El TC fue durante muchos años terreno vetado a la intervención coronaria percutánea (ICP), a excepción de circunstancias de extrema emergencia o absoluta inoperabilidad. Fue con los SFA que llegaría la gran oportunidad, y a los pocos años de estar disponibles ya se publicaron múltiples registros con resultados alentadores que motivaron el desarrollo de ensayos aleatorizados en el contexto de la enfermedad del TC.

LA EVIDENCIA CIENTÍFICA: ENSAYOS CLÍNICOS

El estudio SYNTAX se inició en 2005 e incluyó a 705 pacientes en el grupo de enfermedad del TC aleatorizados a ICP con SFA de primera generación con paclitaxel o cirugía de revascularización coronaria (CABG). El objetivo primario a 5 años no mostró diferencias entre los grupos, pero en el subgrupo con anatomía coronaria compleja, puntuación SYNTAX ≥ 33 , la tasa de eventos acumulada fue claramente menor en la rama quirúrgica². Se han publicado ya los resultados de este estudio a 10 años, y no se observan diferencias en mortalidad total entre ICP y CABG³.

En el estudio PRECOMBAT, con 600 pacientes y SFA de primera generación con sirolimus en la rama de ICP, los resultados a 5 años no mostraron diferencias en el objetivo primario, pero sí en la tasa de revascularización de la lesión tratada, que era menor en CABG⁴. Estos mismos hallazgos se mantienen a 10 años de seguimiento⁵.

Los SFA de primera generación asociaban cierta incidencia de trombosis tardía y fueron relegados progresivamente por los SFA

de segunda generación, que mostraban un mejor perfil de eficacia y seguridad. Se diseñaron 2 grandes ensayos en el ámbito del TC, el NOBLE y el EXCEL^{6,7}.

El estudio NOBLE incluyó a 1.201 pacientes aleatorizados a CABG o ICP con SFA de biolimus. A los 5 años de seguimiento, la mortalidad total y la cardíaca eran comparables, pero el objetivo primario favoreció a la CABG, fundamentalmente por una incidencia de revascularización significativamente menor⁶.

El estudio EXCEL incluyó a 1.905 pacientes con puntuación SYNTAX ≤ 32 aleatorizados a ICP con SFA de everolimus o CABG. La ICP resultó no inferior a la CABG para el objetivo primario de muerte por todas las causas, ictus o infarto agudo de miocardio (IAM) a 3 años, incluso tras añadirle la revascularización del vaso tratado⁷.

El contraste entre ambos estudios se explicaba por las diferencias en la definición del objetivo primario, la exclusión de IAM periprocedimiento (IAMP) en el NOBLE, los diferentes tiempos de seguimiento, la mayor incidencia de trombosis observada en el NOBLE (el 3 frente al 0,7%) y una mayor incidencia de ictus en la rama de ICP en el NOBLE, que se apreciaba a partir del segundo año y se atribuye al azar, tanto por su presentación tan tardía como por la tendencia contraria mostrada en los metanálisis⁸.

Tras los resultados de estos ensayos, la guía europea de práctica clínica de revascularización miocárdica de 2018 avalaba ya, con una recomendación de clase I con nivel de evidencia A, la ICP del TC en caso de puntuación SYNTAX ≤ 22 , y de clase IIa con nivel de evidencia A en caso de puntuación SYNTAX de 23-32⁹.

Cuando parecía que se había llegado a un cierto «final de la historia» en este tema, se publicaron en 2019 los resultados del estudio EXCEL a 5 años¹⁰. Aunque el objetivo primario fue comparable, el 22% con ICP y el 19,2% con CABG ($p = 0,13$), la muerte por todas las causas se produjo con más frecuencia en el grupo de ICP (el 13 frente al 9,9%; $p = 0,04$), con incidencias de muerte cardiovascular e IAM comparables. Se observaba así un cruce de las curvas del objetivo primario a partir de los 3 años. Los eventos cerebrovasculares fueron menos frecuentes después de la ICP, pero la revascularización inducida por isquemia fue significativamente más frecuente después de esta.

La controversia se reavivó en relación con la diferencia en mortalidad total, no observada en los otros ensayos y en los metanálisis⁸, y sobre todo en relación con la definición de IAMP empleada en el ensayo. Las declaraciones de un cirujano británico, el Dr. David Taggart¹¹, en un programa de noticias generaron mucho ruido mediático. Por primera vez, desacuerdos entre las

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.12.015>

* Autor para correspondencia: Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Valdecilla Sur, 1.ª planta, 39008 Santander, Cantabria, España.

Correos electrónicos: josemariadela.torre@scsalud.es, chematorre60@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.12.012>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

sociedades científicas de los cirujanos cardíacos y los cardiólogos llegaron a la prensa no especializada, lo que generó confusión y cierta alarma en sectores profesionales y, lo que es más preocupante, entre los pacientes.

MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

En los ensayos efectuados, y ya con seguimientos a 5 y 10 años, tanto la mortalidad total como la cardiovascular son perfectamente comparables entre ICP y CABG⁸.

Respecto a la mortalidad total, en el estudio SYNTAX y el PRECOMBAT a 10 años es muy similar, también en el NOBLE a 5 años, y solo difiere en el EXCEL a 5 años, con una diferencia absoluta del 3,1%^{3,5,6,10}. Se trataba de un objetivo para el que no estaba diseñado este ensayo; de hecho, no estaba especificado para la prueba de hipótesis; además, la muerte cardiovascular era casi idéntica y las diferencias se explicaban por muertes tardías derivadas de infecciones y cáncer^{7,10}.

Para mejorar la precisión de los resultados de baja frecuencia (p. ej., muerte, IAM, accidente cerebrovascular), se debe analizar todos los datos de los ensayos de alta calidad. Al momento de redactar este editorial, el metanálisis más reciente es el publicado por Ahmad et al. en *European Heart Journal*⁸. En este se incluyen 5 ensayos con un total de 4.612 pacientes y un seguimiento medio de 5,6 años. No hubo diferencias significativas entre ICP y CABG en el riesgo de muerte por todas las causas (razón de riesgos = 1,03; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,81-1,32; p = 0,77) o de muerte cardíaca. Tampoco hubo diferencias significativas en el riesgo de accidente cerebrovascular o IAM. La ICP se asoció con un mayor riesgo de revascularización no planificada (figura 1).

POLÉMICA SOBRE LAS DEFINICIONES DE INFARTO PERIPROCEDIMIENTO EN EL ENSAYO EXCEL

La definición de IAMp del protocolo EXCEL se acordó por consenso, incluido el comité quirúrgico, que consideró como prioritario eliminar el sesgo de verificación para cada técnica de

revascularización. Una definición que es similar a la empleada en el ensayo SYNTAX, que nunca había sido cuestionada y es previa y diferente de la de la *Society for Cardiovascular Angiography and Intervention* (SCAI).

Había unanimidad en emplear una definición que tuviera demostrada significación pronóstica, eliminando el sesgo de verificación para ICP/CABG, y en la que los umbrales de elevación de biomarcadores fueran idénticos para ambas técnicas, como resulta obvio. La definición se basaba en evidencia y no era arbitraria, pues los valores umbral de la isoenzima MB de la creatincinasa (CK-MB) empleados en ella representan grados de necrosis que se han asociado de manera independiente con el riesgo de muerte tras ICP y CABG en el propio estudio EXCEL¹³. Además, se empleaban los mismos criterios adicionales basados en síntomas, electrocardiograma, angiografía o técnicas de imagen no invasivas.

No utilizar la tercera definición universal de IAM después de ICP (tipo 4 a) y después de CABG (tipo 5)¹⁴ se fundamentaba en varias consideraciones: a) esta considera de forma arbitraria diferentes umbrales para los biomarcadores, y exige el doble de enzimas para cualificar el infarto después de CABG que para después de ICP, y b) existe disparidad en los criterios adicionales: los síntomas son un criterio después de ICP pero no después de CABG, los cambios isquémicos en el ECG requeridos después de la ICP pueden ser cambios de ST, T o Q frente a la exigencia de ondas Q tras la CABG, la angiografía se realiza en el 100% de los pacientes con ICP en comparación con raras ocasiones después de la CABG e incluso entonces el requisito angiográfico es más riguroso después de CABG que de ICP.

Estas consideraciones han quedado refrendadas en un reciente análisis del ensayo EXCEL llevado a cabo para evaluar las implicaciones de las posibles definiciones de IAMp después de la revascularización coronaria¹². El IAMp por la definición del protocolo se produjo en el 3,6% después de ICP y en el 6,1% después de CABG (p = 0,015). Las tasas correspondientes de IAMp por la definición universal fueron del 4,0 y el 2,2% respectivamente (p = 0,025). El IAMp por la definición del protocolo se asoció con un riesgo constante de mortalidad cardiovascular después de ICP y CABG (p de interacción = 0,86); por el contrario, el IAMp por la definición universal tuvo fuerte asociación con la

Resultados de los ensayos sobre ICP frente a cirugía en el tronco común	
Eventos cardiovasculares mayores a 5 años	
Muerte total	Comparables
Muerte cardiovascular	Comparables
Muerte + infarto + ictus	Comparables
Revascularización	Mejor cirugía
Otros objetivos	
Infarto periprocedimiento:	
- Pronósticamente relevante	Mejor ICP
- Según definición universal	Mejor cirugía
Estancia hospitalaria	Mejor ICP
Complicaciones tras el procedimiento	
Fibrilación auricular	
Recuperación funcional posterior	
Impacto psicosocial y laboral	

Figura 1. Comparación entre las técnicas de revascularización del tronco común para diferentes objetivos según los ensayos y su metanálisis^{2-8,10,12}. ICP: intervención coronaria percutánea.

mortalidad cardiovascular después de la CABG (RR ajustada = 11,9; IC95%, 4,8-29,4) pero no después de la ICP (RR ajustada = 1,1; IC95%, 0,3-3,6; p de interacción = 0,004). Solo las grandes elevaciones de biomarcadores (CK-MB $\geq 10 \times$ límite de referencia superior y troponina $\geq 70 \times$ límite de referencia superior) se asociaron con la mortalidad.

Por lo tanto, aunque las tasas de IAMp después de ICP y CABG varían mucho con las diferentes definiciones, el IAMp definido por el protocolo del EXCEL se asoció con un riesgo pronóstico similar después de ICP y CABG, mientras que el IAMp por la definición universal tuvo fuerte asociación con la mortalidad después de CABG, pero no después de ICP.

CONSIDERACIONES SOBRE LOS ENSAYOS Y REPRODUCCIÓN DE RESULTADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Un aspecto muy relevante es el concerniente a la mortalidad operatoria. La mortalidad quirúrgica, que tiene una mayor concentración en fase aguda que la ICP, es menos reproducible en la práctica clínica respecto a los resultados de los ensayos que la de la ICP. La variabilidad en la mortalidad quirúrgica es mayor que la existente en la ICP, ya que el gesto quirúrgico es más complejo, más multifactorial y, por ello, más vulnerable a las complicaciones.

El volumen de actividad de CABG por centro y por operador se ha reducido notablemente en las últimas 2 décadas, por el crecimiento de la ICP y por la apertura de servicios quirúrgicos en múltiples centros. Por el contrario, el volumen de ICP por operador es alto y la experiencia en ICP del TC se nutre de la experiencia con la ICP de otras localizaciones, como las bifurcaciones del árbol coronario fuera del tronco, que pueden ser técnicamente incluso más exigentes¹⁵.

La técnica quirúrgica de los ensayos también es menos reproducible en la práctica que la de la ICP. La CABG de los ensayos difiere de la práctica real, con tasas de revascularización arterial completa mucho más altas en aquellos. El uso de injertos de safena, siendo muy alto en los ensayos, lo es aún más en la práctica clínica. Esto es importante, pues la permeabilidad de estos injertos es limitada en el tiempo, con solo la mitad de ellos funcionantes a los 10 años y, de estos, la mitad ya con lesiones.

En todos los ensayos mencionados ha existido un brazo de registro para los pacientes a los que no se aletorizó por no considerarlos adecuados para alguna de las técnicas. Pero además, como es bien conocido, el perfil de los pacientes que se incluyen en

ensayos de ICP frente a CABG es de menor riesgo quirúrgico que el de la práctica real, al ser la edad avanzada y las comorbilidades factores disuasorios para la elegibilidad¹⁶.

Finalmente, si bien la técnica de CABG ha tenido pocos cambios relevantes en las últimas décadas, la ICP sí que ha estado y está sometida a continua evolución. Así lo demuestra el diseño de SFA cada vez mejores, el uso de protocolos de optimización para ICP en TC con imagen intravascular¹⁷, las nuevas técnicas de modificación de placa, las originales estrategias de *stenting* en bifurcación, los dispositivos percutáneos de asistencia circulatoria y un tratamiento farmacológico más idóneo, tanto antiagregante plaquetario como para control de factores de riesgo vascular. De cada uno de estos aspectos por separado, se ha demostrado que modifica positivamente el pronóstico tras la ICP.

MÁS ALLÁ DE LOS OBJETIVOS PRIMARIOS Y LOS EVENTOS CARDIACOS MAYORES

En el análisis de los ensayos no se destacan suficientemente otros aspectos que, asumida una equivalencia de resultados en cuanto a los objetivos clínicos más duros, como muerte, IAM o ictus, resultan muy relevantes (figura 1).

La CABG conlleva necesariamente una estancia hospitalaria más larga (en unidades de posoperados y en planta). La intervención quirúrgica conlleva una mayor tasa de complicaciones, como hemorragias y la consiguiente necesidad de transfusión de hemoderivados, las infecciones con los tratamientos antibióticos que implican, el daño renal o la fibrilación auricular, y por lo tanto incurre en un mayor consumo de recursos⁷. El impacto psicológico y sociolaboral es también mayor, y la recuperación funcional lleva más tiempo tras la CABG, lo que en los pacientes de más edad resulta muy trascendente.

Por otra parte, la ICP supone más repeticiones de procedimientos de revascularización durante el seguimiento. Aunque con menos frecuencia, estos procedimientos también serán precisos a más largo plazo tras la CABG, y estos serán más complejos al implicar el tratamiento de injertos de safena degenerados o de lesiones muy distales en los lechos nativos.

Por lo tanto, en la comparación de ambas técnicas, además de los objetivos clínicos duros, deben de considerarse otros efectos y consecuencias derivadas de cada técnica. Los pacientes desean vivir más, pero también vivir mejor.

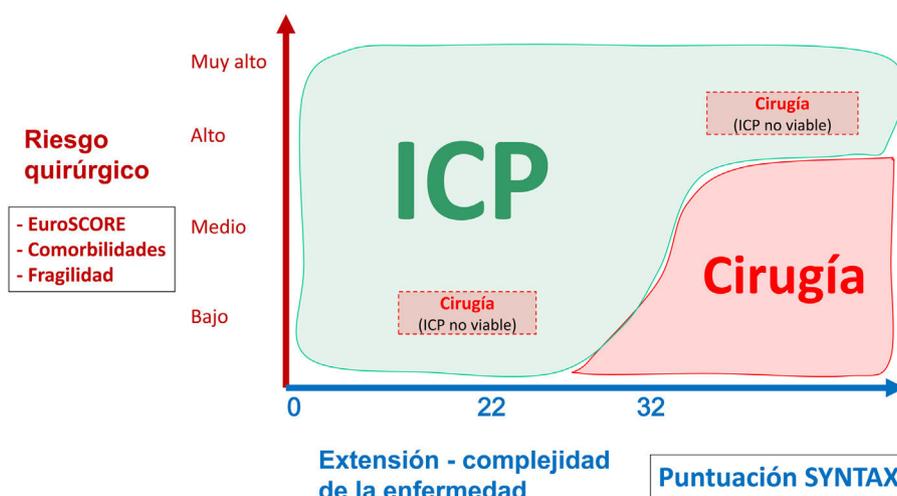


Figura 2. Indicaciones generales para las técnicas de revascularización en la enfermedad del tronco común basadas en consideraciones anatómicas y en el riesgo quirúrgico. ICP: intervención coronaria percutánea.

CONCLUSIÓN

La evidencia científica demuestra que la revascularización del TC ya no es exclusivamente por abordaje quirúrgico, y el percutáneo es una alternativa válida e incluso más adecuada para una alta proporción de pacientes.

El riesgo quirúrgico, la extensión de la enfermedad coronaria y la decisión del paciente serán clave para que el equipo cardiológico opte por una técnica u otra (figura 2). El cardiólogo clínico es quien mejor conoce al paciente y su posición es esencial en la toma de decisiones. Resulta evidente también que la evolución demográfica de nuestra población hace de la ICP una opción cada vez más idónea. Ambas, la revascularización percutánea y la quirúrgica, deben ajustarse a los mejores estándares de calidad, con conocimiento y control de sus resultados locales.

Este Rubicón se ha cruzado hace tiempo y ya no hay vuelta atrás. Lo que tenemos que hacer cardiólogos y cirujanos es abandonar las polémicas, muchas veces más animadas por el «partisanismo gremial» que por serios argumentos científicos, y progresar conjuntamente hacia la excelencia integral en el tratamiento de esta relevante enfermedad.

Todo sea por el bien de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

J.M. de la Torre Hernández ha recibido becas no condicionadas para investigación de Abbott Medical, Amgen e IHT, y honorarios por consultorías y sesiones formativas de Abbott Medical, Boston Scientific, Medtronic, Biotronik, Astra Zeneca, Ferrer, Terumo, Daiichi-Sankyo y BMS.

BIBLIOGRAFÍA

- Alfonso F. Left main coronary artery stenting: crossing the Rubicon. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1769–1772.
- Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation.* 2014;129:2388–2394.
- Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, et al. SYNTAX Extended Survival Investigators. 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;394:1325–1334.
- Ahn JM, Roh JH, Kim YH, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2198–2206.
- Park DW, Ahn JM, Park H, et al. PRECOMBAT Investigators. 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;141:1437–1446.
- Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. NOBLE study investigators. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;388:2743–2752.
- Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. EXCEL Trial Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2016;375:2223–2235.
- Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, et al. Mortality after drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 2020;41:3228–3235.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87–165.
- Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. EXCEL Trial Investigators. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. *N Engl J Med.* 2019;381:1820–1830.
- Cohen D, Brown E (BBC, 9/12/2019). Surgeons withdraw support for heart disease advice. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/health-50715156>. Consultado 17 Dic 2020.
- Gregson J, Stone GW, Ben-Yehuda O, et al. Implications of alternative definitions of peri-procedural myocardial infarction after coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1609–1621.
- Ben-Yehuda O, Chen S, Redfors B, et al. Impact of large periprocedural myocardial infarction on mortality after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting for left main disease: an analysis from the EXCEL trial. *Eur Heart J.* 2019;40:1930–1941.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126:2020–2035.
- Ojeda S, Romaguera R, Cruz-González I, Moreno R. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XXIX Informe Oficial de la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2019). *Rev Esp Cardiol.* 2020;11:927–936.
- Hordijk-Trion M, Lenzen M, Wijns W, et al. EHS-CR Investigators. Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice: results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *Eur Heart J.* 2006;27:671–678.
- de la Torre Hernandez JM, Garcia Camarero T, Baz Alonso JA, et al. Outcomes of predefined optimisation criteria for intravascular ultrasound guidance of left main stenting. *EuroIntervention.* 2020;16:210–217.