

## Editorial

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



## Debate: The role of coronary artery bypass grafting for left main disease after EXCEL and NOBLE trials

Manuel Carnero-Alcázar\* y Luis Carlos Maroto-Castellanos

Servicio de Cirugía Cardíaca, CardioRed 1, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Los estudios EXCEL<sup>1</sup> y NOBLE<sup>2</sup> son los ensayos clínicos con mayor volumen de pacientes y seguimiento más largo que hayan comparado la seguridad y la eficacia de la revascularización del tronco coronario izquierdo (TCI) con la cirugía de revascularización coronaria (CABG) o la intervención coronaria percutánea (ICP) con implante de *stent*. Hasta la publicación de sus resultados en 2019<sup>1,2</sup>, la evidencia de las comparaciones de ambas técnicas procedía de ensayos clínicos pequeños o de análisis por subgrupos del estudio SYNTAX<sup>3</sup>.

El impacto de los estudios EXCEL y NOBLE ha sido de gran magnitud en la comunidad científica cardiovascular. De hecho, el nivel de evidencia otorgado a las recomendaciones de CABG o ICP del TCI en la guía de práctica clínica de revascularización miocárdica la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (ESC/EACTS) de 2018<sup>4</sup> cambió cuando se dieron a conocer los resultados a 3 años del estudio EXCEL<sup>5</sup>. Sin embargo, las distintas y encontradas interpretaciones de los hallazgos del EXCEL y las sospechas en cuanto a la manipulación de sus datos han generado un enfrentamiento público entre los propios investigadores del estudio y entre distintas sociedades científicas de cirugía cardíaca y aquellos. Esto, en último término, ha llevado a la EACTS a retirar su aprobación a las recomendaciones de revascularización del TCI de la última guía<sup>6</sup> y a *The New England Journal of Medicine* a realizar una revisión del ensayo<sup>7</sup>.

Este editorial intenta ahondar en los detalles de los estudios NOBLE y EXCEL para entender sus fortalezas y debilidades, con el propósito de ayudar al lector a obtener conclusiones lo menos sesgadas posible y que puedan servir en la práctica clínica diaria en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de TCI y angina crónica estable o síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.

### LOS DOS ESTUDIOS DE UN VISTAZO

El estudio EXCEL<sup>1</sup> incluyó a 1.905 pacientes (957 en la rama de CABG y 948 en la rama de ICP con *stent* de everolimus). Al cabo de 5 años, sus investigadores no hallaron diferencias en la incidencia del evento primario (muerte, ictus o infarto) entre la cirugía (19,2%) y la ICP con *stent* (22%;  $p = 0,13$ ). El estudio NOBLE, por su parte,

incluyó a 603 pacientes sometidos a CABG y 598 a ICP con *stent* de biolimus. En este caso sí se detectó a los 5 años una mayor incidencia del evento combinado de muerte, infarto espontáneo, reintervención coronaria e ictus en el grupo sometido a ICP (el 28 frente al 19%; *hazard ratio* [HR] = 1,58; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,24–2,00). Esto es, los resultados clínicos tras ICP fueron inferiores.

### DISEÑO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Los estudios NOBLE y EXCEL se diseñaron como estudios de no inferioridad 1:1 para evaluar la seguridad y la eficacia de la ICP frente a la CABG en la revascularización del TCI. El NOBLE fue un ensayo sin financiación privada. El EXCEL, por el contrario, fue financiado por Abbott Vascular, fabricante del *stent* empleado en estudio (XIENCE, Abbott Vascular; Estados Unidos). Precisamente, la implicación de la compañía fabricante de *stents* ha sido objeto de intensa polémica e incluso de una investigación periodística, al conocerse que uno de los autores del estudio ocupaba un cargo dentro de Abbott Vascular, que al menos otros 13 recibían pagos de aquella compañía y que una institución dependiente del investigador principal estaba siendo financiada por ella<sup>8</sup>.

Los criterios de inclusión y exclusión de ambos ensayos fueron parecidos. La proporción de pacientes tratados según protocolo fue alta en sendos estudios (NOBLE, 96,2% [1.155/1.201]; EXCEL, 95,2% [1.812/1.905]), con pocos cruces y retiradas. Ambos ensayos clínicos tuvieron una velocidad de inclusión de pacientes menor que la esperada, lo que obligó a reducir la muestra estimada de 2.600 a 1.905 en el EXCEL y a ampliar el seguimiento para el análisis del evento primario en ambos estudios. En los 2 se incluyó a pacientes jóvenes (en torno a 66 años) y mayoritariamente varones (75–80%). La puntuación SYNTAX media fue también similar (22,4 en el NOBLE y 20,6 en el EXCEL), así como el número medio de injertos coronarios en las ramas quirúrgicas o el número y la longitud de los *stents* en las percutáneas. El uso de *stents* de segunda generación fue ligeramente superior en el EXCEL (el 99 frente al 92,3%) y los pacientes de NOBLE fueron operados más frecuentemente con circulación extracorpórea (el 84,4 frente al 70,6%) y recibieron menos revascularizaciones con doble mamaria (el 28,8 frente al 7,9%).

### INTERPRETACIÓN DE LOS EVENTOS

La definición del evento primario en el NOBLE (muerte, infarto espontáneo y reintervención coronaria) ha sido criticada por

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

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

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Clínico San Carlos, Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, España.

Correo electrónico: [mcarneroalcazar@gmail.com](mailto:mcarneroalcazar@gmail.com) (M. Carnero-Alcázar).

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

0300-8932/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Tabla 1**

Comparación de los eventos combinados de los estudios EXCEL y NOBLE

Evento	NOBLE			EXCEL		
	ICP (n=592)	CABG (n=592)	HR <sup>a</sup> (IC95%)	ICP (n=948)	CABG (n=957)	OR <sup>a</sup> (IC95%)
	Eventos, n (%)			Eventos, n (%)		
<b>Muerte, ictus o IAM<sup>b</sup></b>				203 (22)	176 (19,2)	1,19 (0,95-1,5)
<b>Muerte, ictus, reintervención o IAM<sup>c</sup></b>	165 (28)	110 (19)	1,58 (1,24-2,01) <sup>d</sup>	290 (31,3)	228 (24,9)	1,39 (1,13-1,71) <sup>d</sup>
Mortalidad	54 (9)	50 (9)	1,08 (0,74-1,59)	119 (13)	89 (9,9)	1,38 (1,03-1,85) <sup>d</sup>
Mortalidad cardiaca	25 (4)	25 (4)	0,99 (0,57-1,73)	61 (6,8)	89 (9,9)	1,26 (0,85-1,85)
IAM espontáneo (NOBLE)	43 (8)	15 (3)	2,99 (1,66-5,39) <sup>d</sup>			
IAM (EXCEL, definición protocolo)				95 (10,6)	84 (9,1)	1,14 (0,84-1,55)
Periprocedimiento <sup>e</sup>				37 (3,9)	57 (6,1)	0,63 (0,41-0,96) <sup>d</sup>
Espontáneo <sup>f</sup>				59 (6,8)	31 (3,5)	1,96 (1,35-2,06) <sup>d</sup>
IAM (EXCEL, definición universal)				89 (9,6)	43 (4,7)	4,9% (2,6%-7,2%) <sup>g</sup>
Periprocedimiento				31 (3,3)	13 (1,4)	1,9% (0,5%-3,3%) <sup>g</sup>
Espontáneo				68 (7,2)	30 (3,1)	3% (2,1%-3,95%) <sup>g</sup>
Ictus	21 (4)	12 (2)	1,75 (0,86-3,55)	20 (2,9)	33 (3,7)	0,78 (0,46-1,31)
Reintervención	97 (17)	58 (10)	1,73 (1,25-2,40) <sup>d</sup>	150 (16,9)	88 (10)	1,84 (1,39-2,44) <sup>d</sup>

CABG: cirugía de revascularización coronaria; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; OR: *odds ratio*.<sup>a</sup> El estudio NOBLE expresó la asociación de riesgos mediante HR y el EXCEL mediante OR al no cumplirse el principio de proporcionalidad de riesgos.<sup>b</sup> Evento primario del estudio EXCEL.<sup>c</sup> Evento primario del estudio NOBLE.<sup>d</sup> Estadísticamente significativo,  $p < 0,05$ .<sup>e</sup> Definición de IAM del estudio EXCEL periprocedimiento<sup>5</sup>: a) isoenzima MB de la creatinina (CK-MB)  $\geq 10$  veces el límite superior de la normalidad, o b) CK-MB  $\geq 5$  veces el límite superior de la normalidad además de algunos de los siguientes signos de isquemia: b1) cambios electrocardiográficos compatibles; b2) evidencia angiográfica de oclusión o estenosis significativa *de novo* de un injerto/stent o vaso nativo; b3) imagen de pérdida de viabilidad o alteración segmentaria de la contractilidad.<sup>f</sup> IAM espontáneo (> 72 horas tras la ICP o la CABG): detección de movimiento de CK-MB o troponina junto con evidencia de isquemia (véase nota e en este mismo pie de tabla)<sup>5</sup>.<sup>g</sup> No aporta OR, aporta diferencia de riesgos en porcentaje.

favorecer a la rama de CABG, dado que excluye el infarto periprocedimiento (*a priori* más frecuente después de una CABG) e incluye la reintervención coronaria, mucho más frecuente a medio plazo en el caso de la ICP<sup>9</sup>. Con esta definición, la incidencia del resultado primario fue mucho mayor en la rama de ICP (tabla 1), a expensas de una mayor incidencia tanto de infarto de miocardio como de reintervención coronaria.

El diseño del evento primario en el estudio EXCEL, por el contrario, favoreció a la rama de ICP al excluir la reintervención. La conclusión de la no inferioridad de la ICP frente a la CABG se debió fundamentalmente a la definición del infarto de miocardio, que aumentó la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) periprocedimiento en la rama de CABG en un 37% (tabla 1). La definición de IAM periprocedimiento en el estudio EXCEL fue modificándose a lo largo de las sucesivas versiones del protocolo de investigación<sup>8</sup>, y no se fijó hasta 6 semanas antes de la publicación de los resultados de los 3 años del estudio<sup>5</sup>, lo que por cierto contraviene las recomendaciones CONSORT.

En efecto, la descripción más comúnmente aceptada de infarto de miocardio corresponde a la definición universal del infarto de miocardio<sup>10</sup> y no a la incluida en el informe final de los resultados a 5 años del EXCEL, que se basa en umbrales de isoenzima MB de la creatinina (CK-MB), los iguala para CABG e ICP, y no hace necesaria el concurso de ninguna otra circunstancia como cambios eléctricos o ecocardiográficos o evidencia angiográfica de nueva enfermedad coronaria. Los autores se negaron inicialmente a comunicar la incidencia de IAM periprocedimiento según la tercera definición universal arguyendo que: a) no se practican electrocardiogramas habitualmente después de una ICP y, por ende, la incidencia podría estar sesgada, y b) no se habían recogido los datos de manera prospectiva<sup>8,11</sup>.

Ante insistentes peticiones de distintos autores y una investigación periodística de la BBC, los autores se desdijeron e hicieron públicas las tasas de infarto de miocardio según la tercera

definición universal (tabla 1)<sup>6,7,10,11</sup>. Con esta modificación, la incidencia del evento fue mucho mayor en el grupo de ICP (el 9,6 frente al 4,7%, un diferencia del 4,9%; IC95%, 2,6-7,2). Lamentablemente, los autores no ofrecieron información sobre la incidencia del evento primario una vez corregida la descripción del anterior.

Recientemente, se han publicado dos análisis del impacto de distintas definiciones de infarto en la mortalidad a largo plazo en el ensayo EXCEL y en el estudio SYNTAXES<sup>12</sup>. La principal conclusión es que el IAM periprocedimiento definido por criterios exclusivamente de biomarcadores tiene efectos en la mortalidad a largo plazo tras una ICP, pero no tras una cirugía. Sin embargo, la definición de infarto en función de biomarcadores y cambios eléctricos sí generaba un impacto en la mortalidad a largo plazo tras una CABG.

Otro hecho sobresaliente que merece especial atención es que el EXCEL detectó mayor mortalidad a los 5 años en la rama de ICP (OR = 1,38; IC95%, 1,03-1,85)<sup>1</sup>. Los autores justificaron esta diferencia aduciendo que se trata de un hallazgo espurio por azar estadístico (se trataba de un objetivo secundario), y que difícilmente podía tener una plausibilidad biológica al no haberse detectado diferencias en la mortalidad cardiovascular (OR = 1,26; IC95%, 0,85-1,85). Esta explicación, sin embargo, está claramente sesgada y merece una reflexión algo más profunda: a) por un lado, la muerte es el único evento que no puede ser relativizado ni sesgado por una definición; b) es el evento duro más grave posible; c) la adjudicación de la causa de muerte en el EXCEL no fue enmascarada, por lo que existe el riesgo de un sesgo de clasificación, y d) negar la plausibilidad biológica del incremento de la mortalidad en la rama de ICP por no conocerse una causa distinta de la cardiovascular niega apriorísticamente que aquella exista. Recientemente, un metanálisis de 23 ensayos clínicos detectó que la ICP aumentaba la mortalidad cardiovascular (razón de incidencia = 1,24; IC95%, 1,05-1,45) y no cardiovascular (razón de incidencia = 1,19; IC95%, 1,00-1,41) con respecto a la

CABG, por lo que no parece tener mucho sentido hacer disquisiciones sobre las causas de muerte al comparar su incidencia según el tipo de revascularización<sup>13</sup>.

Resumidamente, el análisis de EXCEL nos lleva a rechazar o, cuando menos, poner en duda sus conclusiones, habida cuenta de que, en ese estudio, la mortalidad por todas las causas y el riesgo de infarto fueron mayores en el grupo de ICP y no conocemos la incidencia del evento primario según definiciones estandarizadas.

Teniendo en cuenta estos resultados, las actuales recomendaciones de la guía de práctica clínica sobre revascularización de la EACTS/ESC de 2018 es al menos cuestionable, pues en ellas se defiende con la misma fuerza la revascularización percutánea que la quirúrgica para pacientes con puntuación SYNTAX baja (I A), y como alternativa (II A) en el riesgo intermedio. De hecho, como ya se ha mencionado, la EACTS ha retirado su apoyo a las recomendaciones sobre la revascularización del tronco de dicha guía, a la espera de una investigación independiente del EXCEL<sup>6</sup>.

Después del EXCEL y el NOBLE se han publicado 2 metanálisis de datos agregados que han incorporado los datos de estos 2 estudios junto con los de análisis por subgrupos de los estudios SYNTAX y otros 2 ensayos clínicos de pequeño tamaño<sup>14,15</sup>. El metanálisis de Ahmad et al.<sup>14</sup> no detectó diferencias a 6 años en la mortalidad (riesgo relativo [RR] = 1,03; IC95%, 0,81-1,32), ictus (RR = 0,74; IC95%, 0,35-1,50) o IAM (RR = 1,22; IC95%, 0,96-1,56). La revascularización no planificada fue más frecuente tras la ICP (RR = 1,73; IC95%, 1,49-2,02). Zhang et al.<sup>15</sup> no encontraron diferencias significativas en el evento muerte, ictus o infarto en pacientes con puntuación SYNTAX baja o intermedia (HR = 1,20; IC95%, 0,85-1,70), y encontraron mayor incidencia tras la ICP en la puntuación SYNTAX alta (HR = 1,64; IC95%, 1,20-2,24). Estos 2 metanálisis analizaron eventos con distinta definición (como el IAM), usaron datos agregados (no de pacientes), incluyeron distintos tipos de *stents* y estrategias quirúrgicas y combinaron ensayos clínicos y subgrupos de otros. Esto generó una gran heterogeneidad en sus comparaciones, con lo que, una vez más, sus conclusiones deben de ser interpretadas con cautela.

## CONCLUSIONES

Que, décadas después de las primeras comparaciones entre ICP y CABG, la cirugía siga siendo superior en determinadas contextos clínicos y anatómicos se explica porque, como el desarrollo de la ICP, la CABG también ha evolucionado. Sus resultados en el tratamiento del TCI, en particular, han mejorado debido a que se ha hecho más frecuente el uso de injertos arteriales, las técnicas *no touch* de la aorta y las revascularizaciones completas<sup>1,2</sup>.

Es difícil generalizar las conclusiones de los estudios NOBLE y EXCEL a todos los pacientes con enfermedad del TCI. Los 2 ensayos tienen características que hacen que su validez externa sea baja y, como se ha explicado, sus resultados tienen que ser interpretados

con cautela. Por eso, la decisión individual sobre cada paciente ha de ser adoptada en un *Heart Team* multidisciplinario liderado por expertos, en el que se sume a la evidencia de estos estudios la experiencia de cada centro y al análisis de los resultados locales a corto, medio y largo plazo<sup>16</sup>. Sin embargo, y con todo, a tenor de los resultados de estos 2 ensayos clínicos, la cirugía ha de ser, de entrada, la primera opción que considerar para revascularizar el TCI.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. *N Engl J Med*. 2019;381:1820-1830.
2. Holm NR, Mäkkikallio T, Lindsay MM, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet*. 2020;395:191-199.
3. Morice M-C, 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.
4. Sousa-Uva M, Neumann FJ, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardio Thorac*. 2019;55:4-90.
5. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2223-2235.
6. Pagano D; on behalf of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Changing evidence changing practice*. 2019. Disponible en: <https://www.eacts.org/changing-evidence-changing-practice/>. Consultado 28 Sep 2020
7. Cohen D, Brown E. New England Journal of Medicine reviews controversial stent study. *BMJ*. 2020;368:m878.
8. Gomes WJ, Albuquerque LC, Jatene FB, Leal JCF, Rocha EAV, Almeida RMS. The transfiguration of the EXCEL trial: exceeding ethical and moral boundaries. *Eur J Cardio Thorac Surg*. 2020;58:30-34.
9. Morice M-C. Patients with left main coronary artery disease: stent or surgery? *Lancet*. 2020;395:167-168.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126:2020-2035.
11. Stone GW, Serruys PW, Sabik JF. PCI or CABG for left main coronary artery disease. Reply. *N Engl J Med*. 2020;383:292-294.
12. Cutlip DE. Procedural myocardial infarction: definitions everywhere, but not any that may fit. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1640-1643.
13. Gaudino M, Hameed I, Farkouh ME, et al. Overall and cause-specific mortality in randomized clinical trials comparing percutaneous interventions with coronary bypass surgery: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1638-1646.
14. 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.
15. Zhang J, Jiang T, Hou Y, et al. Five-year outcomes comparing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with left main coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020;308:50-56.
16. 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.