

Significativa reducción de la mortalidad con la cirugía de bypass aortocoronario sobre la angioplastia con stents: ¿El fin de la historia?

Significant reduction of mortality with coronary artery bypass surgery over angioplasty with stents: The end of the history?

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2018;9(1):11-14. Doi: 10.30567/RACI/201801/0011-0014

Este 22 de febrero a las 23.30 hs de Gran Bretaña salió publicado *ahead of print* el más extenso y completo metaanálisis comparativo entre la cirugía de revascularización miocárdica (CABG) y la angioplastia coronaria (PCI) con *stents* tanto convencionales (BMS) o farmacológicos (DES)^{1,2}.

Se analizaron los datos individuales de 11 estudios randomizados (RCT) comparativos entre PCI con BMS o DES *vs.* CABG. Para esto se siguieron los criterios del PRISMA³, se buscaron en EMBASE, PubMed y Chocrane Library todos los estudios que incluyeran en sus palabras claves CABG, PCI, *stents* o *random*. Inicialmente se identificaron 19 estudios pero 7 fueron excluidos porque no incluyeron múltiples vasos (MV) o tronco de coronaria izquierda (TCI), no fueron tratados con *stents* o tenían solo un año de seguimiento.

De esta manera, se encontraron 12 RCT que reunían los criterios de la búsqueda y todos los investigadores principales de cada estudio fueron contactados. Solo uno de ellos no pudo proporcionar la base de datos individuales (estudio Le Mans 105 pacientes⁴) por lo que finalmente quedaron 11 RCT con un análisis de los datos individuales de 11.518 pacientes, lo que constituye el más extenso metaanálisis en este tema hasta la fecha y el único que pudo analizar solo mortalidad como punto final⁵⁻⁷.

Creo que este estudio va a tener un gran impacto clínico y seguramente será motivo de muchas discusiones entre cardiólogos clínicos, intervencionistas, cirujanos cardiovasculares incluyendo a pacientes, medios y redes sociales. Por este motivo en este Editorial voy hacer una breve revisión de los resultados, análisis de los subgrupos y mis consideraciones *personales* finales sobre estos hallazgos, que no serán *muy diferentes* de las conclusiones generales del manuscrito, del cual por otra parte soy coautor, a fin de que sobre todo los lectores desprevénidos puedan comprender cuáles son los hallazgos relevantes del estudio y su impacto en la práctica clínica diaria.

HALLAZGOS PRINCIPALES^{1,2}

En el grupo total, MV y TCI, la mortalidad global, cardíaca y no cardíaca a 5 años fue 11,2% con PCI y 9,2% con CABG (*hazard ratio* [HR]=1,20; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,06-1,37; p=0,0038). El riesgo de mortalidad entre PCI y CABG dentro del 1er año fue similar (HR=0,97; IC95%: 0,80-1,19; p=0,80), pero significativamente menor y a favor de CABG luego del año (HR=1,39; IC95%: 1,17-1,62; p<0,0001).

No hubo diferencias en mortalidad a 5 años entre PCI (8,7%) y CABG (8,2%) (HR=1,05; IC95%: 0,82-1,34; p=0,72) en aquellos RCT cuando la PCI fue efectuada con BMS.

La mortalidad fue de 12,4% luego de PCI y 10% con CABG (HR=1,27; IC95%: 1,09-1,47; p=0,0017) en los RCT en que en la PCI fue usado un DES. Sin embargo, las características clínicas y angiográficas basales entre los pacientes tratados con BMS y DES fueron significativamente diferentes. Los pacientes tratados con DES eran de mayor edad, tenían más comorbilidades, más presencia de diabetes, lesiones de 3 vasos y de TCI que los que fueron tratados con BMS.

Las diferencias de mortalidad a favor del CABG se mantuvieron cuando se compararon 1ra con 2da generación de DES (p para interacción=0,78).

La presencia de diabetes nuevamente mostró ser la única variable predictiva basal en relación con el tratamiento a realizar (p=0,0077). A 5 años, los diabéticos tratados con *stents* tuvieron una significativa mayor mortalidad que los tratados con CABG (15,7% *vs.* 10,7%; HR=1,44; IC95%: 1,20-1,74; p=0,0001), *mien-*

tras que la mortalidad entre PCI y CABG no fue diferente en los no diabéticos (8,7% vs. 8,4%, respectivamente; HR=1,02; IC95%: 0,86-1,21; p=0,81).

En pacientes con enfermedad de MV, la mortalidad a 5 años fue mayor con PCI que con CABG (11,5% vs. 8,9%, respectivamente; HR=1,28; IC95%: 1,09-1,49; p=0,0019); el beneficio de la cirugía sobre la PCI fue más evidente en tiempos más prolongados de *follow up*.

Aunque este beneficio de la CABG solo fue evidente en los pacientes con enfermedad de MV y diabetes, y en los pacientes no diabéticos, la supervivencia fue similar: 8,7% con PCI y 8,0% con CABG (HR=1,08; IC95%: 0,86-1,36; p=0,49), el beneficio de la CABG sobre la PCI aparece como significativo en los pacientes con SYNTAX score intermedio y alto (p=0,0129 y 0,0094, respectivamente). De interés es el hecho que los pacientes con diabetes y SYNTAX score bajo no hubo beneficios de supervivencia entre PCI y CABG (p=0,66).

Finalmente, en los pacientes con TCI la mortalidad a 3,4 años no fue diferente: 10,7% (174 eventos) con PCI y 10,5% (158 eventos) con CABG (HR=1,07; IC95%: 0,87-1,33; p=0,52). En contraste con el grupo total de pacientes o el de aquellos con enfermedad de MV, el beneficio de la CABG sobre la PCI no se vio con un incremento en el tiempo de *follow up* ni tampoco hubo interacción con la presencia de diabetes o scores de riesgo angiográfico (p para interacción=0,13).

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La 1ra conclusión que podemos extraer de este extenso metaanálisis de base de datos individuales de 11 RCT es que resulta indudable que la CABG es el tratamiento de elección a considerar en pacientes con enfermedad de MV que tengan complejidad anatómica angiográfica y/o clínica por la presencia de diabetes.

La presencia de diabetes *per se*, sin embargo, no es sinónimo de preferencia para CABG ya que, como se ve en el *Appendix* del trabajo² (que es mandatorio leer en este tipo de *trials*), la mortalidad entre pacientes con diabetes y SYNTAX score bajo tratados con PCI o CABG no fue diferente (HR=1,09; IC95%: 0,75-1,58; p=0,66), lo que sugiere que los *diabéticos que presentan una anatomía favorable con lesiones angiográficas puntuales serían candidatos igualmente tratables con PCI o CABG*.

En los pacientes con lesión de TCI, el tratamiento con PCI parece ser una opción muy favorable sobre la CABG ya que los resultados son similares aun en pacientes diabéticos y con scores angiográficos de riesgo altos o intermedios; recordemos que el EXCEL trial finalmente incluyó 25% de pacientes con score de riesgo angiográfico alto.⁸

En estos pacientes con enfermedad de TCI, el tiempo de seguimiento no está a favor de ninguno de los dos tratamientos, a diferencia de los pacientes del grupo global y con enfermedad de MV, en quienes, a mayor *follow up*, más favorable es para la CABG.

Sin embargo, debemos considerar que estos resultados están fuertemente influenciados por los estudios NOBLE⁹ y EXCEL⁸; al respecto, este último solo presentó 3 años de *follow up* y están pendientes los resultados a 5 años que eventualmente podrían modificar los datos actuales favorables a PCI con DES en este subgrupo de pacientes.

Como vemos, al analizar detenidamente los resultados y los distintos subgrupos permanecen importantes "nichos" donde la angioplastia con *stent* persiste como tratamiento de 1ra selección: *pacientes con lesiones de vasos múltiples y con scores de riesgo anatómicos bajos serían buenos candidatos para PCI, sin diferencias en mortalidad con respecto a CABG*.

En el pasado distintos metaanálisis de bases de datos individuales no dieron diferencias en mortalidad entre CABG y PCI en vasos múltiples⁵⁻⁷, sobre todo uno que comparó exclusivamente BMS vs. CABG no dio diferencias en mortalidad e infarto de miocardio aun en pacientes diabéticos⁷.

En este estudio que estamos discutiendo¹ se hizo también un análisis de los RCT con distintos tipos de *stent* y si bien los que usaron BMS no mostraron diferencias de mortalidad con respecto a la CABG, está claro que las características basales clínicas y angiográficas eran de un significativo menor riesgo que los grupos tratados con DES, lo que explica por qué no hubo diferencias en mortalidad en los RCT entre BMS y CABG: *se trataban de pacientes de MV de bajo riesgo*.

La introducción de DES en la práctica diaria durante la PCI^{10,11} llevó a que muchos de nosotros incorporásemos pacientes de mayor riesgo angiográfico y clínico a nuestra práctica diaria. De ahí que los nuevos RCT con DES de 1ra y/o 2da generación incluyesen pacientes con scores de riesgo mayores, es decir, MV complejos que antes probablemente eran excluidos.

Sin embargo, luego del uso liberal de DES, la conclusión de este metaanálisis¹ lamentablemente nos dice que, a pesar de la introducción de DES de última generación, no hemos podido reducir el *gap* entre PCI y CABG en los pacientes con MV y lesiones complejas y/o diabetes¹²⁻¹⁴.

Las distintas explicaciones de estos resultados podrían ser:

1. CABG es claramente superior a PCI en lesiones complejas y diabéticos a pesar del uso de DES de última generación.
2. *Dado que las lesiones de MV con scores de riesgo bajo son las únicas candidatas primarias para PCI, tanto con BMS o DES, la ventaja comparativa de los DES sobre los BMS sería marginal y limitada a eventos adversos menores sin mayor impacto en eventos clínicos duros¹⁵. En resumen hemos sobreestimado los beneficios de los DES sobre BMS^{16,17}.*
3. La estrategia de revascularización utilizada en todos los RCT que usaron DES incluyendo lesiones intermedias no isquémicas y/o vasos pequeños^{12,18-19} es equivocada y la estrategia correcta sería lograr una revascularización funcional con PCI en estos pacientes utilizando diferentes estrategias de revascularización²⁰⁻²². No nos olvidemos que con las nuevas generaciones de DES, a pesar de que sus significativas mejoras redujeron a valores insignificantes el problema de *stent* trombosis, todavía persisten la “neo aterosclerosis” precoz y la “disfunción endotelial”²³⁻²⁴ como factores no resueltos y que impactan en el *follow up* alejado. Por ello, tratar lesiones intermedias no isquémicas podría constituir una estrategia errónea como lo sugieren recientes estudios no aleatorizados^{21,25,26}. Por otra parte, recordemos que a pesar de todos nuestros esfuerzos, ningún RCT consiguió lograr revascularización completa anatómico/angiográfica en un número similar a CABG²⁷.

En conclusión, creo debemos respetar los resultados mayores de este estudio, que pueden ser modificados en el futuro con nuevas técnicas y/o un follow up más alejado; por ahora, en las lesiones de TCI, independientemente de la presencia de diabetes, la PCI con DES aparece como una opción razonable ante la CABG. En pacientes con lesiones de MV y scores de riesgo bajo aun ante presencia de diabetes, la PCI con stents también es una opción primaria de revascularización para aquellos que son candidatos para las dos técnicas: PCI o CABG.

Para el resto de los pacientes con enfermedad de MV y lesiones complejas, sean o no diabéticos, CABG debe ser hoy la opción 1ra de revascularización. En los pacientes diabéticos las ventajas en sobrevida obtenida por CABG y observada en los primeros RCT²⁸ persistió a pesar de la evolución de la angioplastia con diferentes devices.

Estas indicaciones obviamente deberán estar sustentadas por los resultados que cada centro Hospitalario y/o de la región tenga con cada técnica en particular, como fue observado en el estudio FREEDOM¹⁹, pero esto último de ninguna manera debería ser incluido, a mi criterio, por las guías de tratamiento dado las importantes diferencias en mortalidad observadas en el presente metaanálisis¹

En resumen, y como respuesta al interrogante del título, concluimos: **No es el fin de la historia.** Y ello porque la historia siempre continúa... y muy pronto estaremos viendo el resultado del metaanálisis realizado por los mismos autores sobre la incidencia e implicancias del accidente cerebrovascular con cada una de estas técnicas de revascularización.

Alfredo E. Rodríguez MD, PhD, FACC, FSCAI
Editor en Jefe de RACI

BIBLIOGRAFÍA

1. Head SJ, Milojevic I, 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* Published online February 22, 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30423-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30423-9)
2. Head SJ, Milojevic I, 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. *Supplementary Appendix. Lancet* Published online February 22, 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30423-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30423-9)
3. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD statement. *JAMA* 2015;313:1657-65.
4. Buszman PE, Buszman PP, Banasiewicz-Szkrobka I, et al. Left main stenting in comparison with surgical revascularization: 10-year outcomes of the (Left Main Coronary Artery Stenting) LE MANS trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:318-27.
5. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184-9.
6. 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 randomized trials. *Lancet* 2009;373(9670):1190-7.
7. Daemen J, Boersma E, Flather M, et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation* 2008;118:1146-54.
8. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:1204-12.
9. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. 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;388:2743-52.
10. McKeage K, Murdoch D, Goa KL. The sirolimus eluting stent: a review of its use in the treatment of coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3(3):211-30.
11. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119(25):3198-206.
12. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al. BEST Trial Investigators Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372(13):1204-12.
13. Chang M, Ahn JM, Lee CW, et al. Long-term mortality after coronary revascularization in nondiabetic patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):29-36.

14. Fernandez-Pereira C, Mieres J, Rodriguez AE. Long-Term Mortality After Coronary Revascularization in Nondiabetic Patients with Multivessel Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017 Jan 3;69(1):116-11.
15. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R et al. NORSTENT Investigators. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2016 Sep 29;375(13):1242-52.
16. Rodriguez AE, Maree AO, Mieres J, et al. Late loss of early benefit from drug-eluting stents when compared with bare-metal stents and coronary artery bypass surgery: 3 years follow-up of the ERACI III registry. *Eur Heart J* 2007 Sep;28(17):2118-25. Epub 2007 Jul 25.
17. Rodriguez AE. Are drug-eluting stents superior to bare metal stents when compared to coronary artery bypass surgery? Show me the data. *Cardiovasc Revasc Med* 2013 Mar-Apr;14(2):90-2. doi: 10.1016/j.carrev.2012.11.002. Epub 2013 Jan 2.
18. 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.
19. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, et al; FREEDOM Investigators. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol* 2014 Sep 23;64(12):1189-97. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1182.
20. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. FAME Study Investigators Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360(3):213-24. doi: 10.1056/NEJMoa0807611.
21. Rodriguez AE, Fernandez-Pereira C, Mieres J, Santaera O, Antonucci D, ERACI IV Investigators Modifying angiographic syntax score according to PCI strategy: lessons learnt from ERACI IV Study. *Cardiovasc Revasc Med* 2015;16(7):418-20. [PubMed]
22. Haiek C, Fernández-Pereira C, Santaera O, et al. Second vs. First generation drug eluting stents in multiple vessel disease and left main stenosis: two-year follow-up of the observational, prospective, controlled, and multicenter ERACI IV registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016 Mar 7; doi: 10.1002/ccd.26468. Epub ahead of print.
23. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1314-22. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.011.
24. Rodriguez AE. Emerging drugs for coronary restenosis: the role of systemic oral agents the in stent era. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009 Dec;14(4):561-76.
25. Rodriguez AE, Fernandez-Pereira C, Mieres J, et al, On behalf of ERACI IV. Investigators. Lowering Risk Score Profile During PCI in Multiple Vessel Disease is Associated with Low Adverse Events: The ERACI Risk Score. *Cardiovasc Revasc Med*//doi.org/10.1016/j.carrev.2018.01.012Epub ahead of print.
26. Escaned J, Collet C, Ryan N, et al Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *European Heart Journal* 2017;0: 1-11.
27. Rodriguez AE, Fernandez-Pereira C, Mieres J, Mendoza J, Sartori F. Can We Improve the Outcomes of Multivessel Disease Using Modified SYNTAX and Residual SYNTAX Scores? *Curr Cardiol Rep* 2017 Mar;19(3):20. doi: 10.1007/s11886-017-0833-2. Review.
28. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease. A multicenter randomized trial. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *JAMA* 1997 Mar 5;277(9):715-21.
29. 25). On behalf of The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multi-vessel disease. *N Engl J Med.* 1996;335:217-25.