



## Preguntas y respuestas

## Abordaje terapéutico de la cardiopatía isquémica estable: tratamiento médico versus revascularización coronaria

### Therapeutic approach to stable ischemic heart disease: Medical treatment versus coronary revascularization

Alberto Alperi<sup>a</sup>, Pablo Avanzas<sup>a,b,c,\*</sup>, Isaac Pascual<sup>a,b</sup> y César Morís<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Área de Gestión Clínica del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

<sup>c</sup> Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 2 de abril de 2018

Aceptado el 23 de abril de 2018

On-line el 24 de mayo de 2018

#### Introducción

La estrategia adecuada en el manejo de pacientes con enfermedad coronaria estable (ECE) es un tema debatido y controvertido. Existe unanimidad respecto a considerar el tratamiento médico óptimo (TMO) como el primer paso para el manejo de esta enfermedad, salvo que existan otras consideraciones pronósticas, basadas habitualmente en criterios angiográficos, que orienten en otra dirección. Este artículo revisa el papel de los diferentes procedimientos de revascularización, intervención coronaria percutánea (ICP) y

revascularización coronaria quirúrgica (RCQ), en el manejo de la ECE.

#### Tras iniciar el tratamiento médico óptimo, ¿qué pacientes se beneficiarían de la revascularización coronaria quirúrgica?

Los estudios comparativos entre tratamiento médico y RCQ son antiguos, con lo que es difícil extrapolar sus resultados a nuestra práctica actual. Los 3 ensayos iniciales que abordaron la disyuntiva entre RCQ y TMO en ECE fueron el «Veterans Administration Cooperative Study», el «Coronary Artery Surgery Study» (CASS) y el «European Coronary Surgery Study» (ECSS). Todos ellos aleatorizaron pacientes con ECE a RCQ vs. TMO. En todos ellos la estrategia de revascularización

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [avanzas@secardiologia.es](mailto:avanzas@secardiologia.es) (P. Avanzas).

<https://doi.org/10.1016/j.carcor.2018.04.003>

1889-898X/© 2018 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Tabla 1 – Características basales de los ensayos COURAGE y BARI-2D**

	COURAGE	BARI-2D
Año de 1. <sup>a</sup> publicación	2008	2009
Periodo de reclutamiento	1999-2004	2001-2005
Criterios de inclusión	EC por cateterismo + test positivo o angina	EC por cateterismo + DM tipo 2 + test positivo o angina
Tipo de revascularización y randomización	ICP + TMO vs. TMO	ICP + TMO vs. RCQ + TMO vs. TMO
Objetivo primario	Muerte/IAM no fatal	Muerte
Objetivo secundario	Muerte/IAM/ictus/hospitalización por angina inestable	Muerte/IAM/ictus
Seguimiento; años	4,6	5
Pacientes totales; n	2.287	2.368
Pacientes TMO; n	1.149	1.192
Pacientes revascularización; n	1.138	1.176 (798 ICP; 378 RCQ)
Edad media; años	61	62
IAM previo; %	38	32
DM tipo 2; %	34	100
Clasificación angina CCS; %	78; 0-II	60; 0-II
FEVI media; %	61	57
Crossover (pacientes del grupo TMO que se revascularizaron); %	33	42

CCS: Canadian Cardiovascular Society; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; RCQ: revascularización coronaria quirúrgica; TMO: tratamiento médico óptimo.

quirúrgica mostró, respecto al TMO aislado, una mejoría en cuanto a sintomatología anginosa, tolerancia al esfuerzo y calidad de vida. Una conclusión consistente de los mismos es la identificación de determinados patrones angiográficos de riesgo asociados a peor pronóstico. La enfermedad significativa de tronco coronario izquierdo (TCI), la enfermedad de 2 o 3 vasos incluyendo la descendente anterior (DA) proximal y la enfermedad de 3 vasos con disfunción ventricular, independientemente de la afectación a nivel de la DA, se consideran escenarios subsidiarios de revascularización quirúrgica. El registro DUKE ha mostrado que el beneficio en cuanto a mortalidad de la RCQ sobre el TMO a largo plazo se limita exclusivamente a los pacientes de alto riesgo. Para aquellos de bajo riesgo, como los que tienen enfermedad de un único vaso, la RCQ mejoró el control sintomático anginoso sin disminución de la mortalidad.

### **Tras iniciar el tratamiento médico óptimo, ¿qué pacientes se beneficiarían de una intervención coronaria percutánea?**

La incorporación del implante de *stents* coronarios a la ICP ha representado un punto de inflexión de esta enfermedad por la reducción de las tasas de reestenosis. Durante el periodo pre-*stent*, estudios como el ACME, RITA-2 y AVERT, demostraron una superioridad de la ICP sobre el TMO para el control sintomático de los pacientes con ECE. Sin embargo, no se observó un aumento de la supervivencia, e incluso se objetivó una mayor tasa de eventos adversos en pacientes sometidos a ICP. Algunos estudios compararon el TMO con procedimientos de revascularización, tanto ICP como RCQ. El estudio ACIP

aleatorizó pacientes con ECE e isquemia no sintomática, pero con anatomía propicia para revascularización a 3 estrategias terapéuticas: tratamiento médico guiado por síntomas, tratamiento médico guiado por síntomas y demostración de isquemia, y revascularización por ICP o RCQ<sup>1</sup>. A los 2 años de seguimiento, la mortalidad total fue del 6,6% en la estrategia guiada por síntomas, del 4,4% en la guiada por isquemia, y del 1,1% en la estrategia de revascularización. Además, la ICP se asoció a una importante reducción de mortalidad.

El periodo post-*stent* propició una disminución drástica de las tasas de reestenosis y de la necesidad de ICP repetida. Dos estudios son fundamentales en este contexto: el BARI-2D y el COURAGE (tabla 1). El estudio BARI-2D fue diseñado para comparar ICP, RCQ Y TMO en exclusiva en 2.368 pacientes diabéticos tipo 2, con isquemia documentada y bajo TMO previo. No se observaron diferencias respecto a la mortalidad a 5 años entre ICP y TMO (11,7 vs. 12,2%;  $p=0,97$ ). Tampoco se observaron diferencias en la tasa a 5 años del combinado de muerte, IAM e ictus (22,8 vs. 24,1%;  $p=0,7$ )<sup>2</sup>. El estudio COURAGE comparó los resultados de ICP combinado con TMO vs. TMO en 2.287 pacientes con isquemia crónica. El objetivo primario del estudio fue la muerte por cualquier causa e IAM durante el seguimiento. La tasa acumulada a los 4,6 años mostró que no existían diferencias significativas en el objetivo primario entre ICP y el TMO (19 vs. 18,5%;  $p=0,62$ ). Se mantenían resultados similares tras excluir el IAM peri-procedimiento (16,2 vs. 17,9%;  $p=0,29$ ) y no se observaron diferencias en la incidencia de hospitalización por síndrome coronario agudo (SCA) ni en las tasas de mortalidad en ambos grupos. Entre el primer y el tercer año se objetivó una reducción significativa en la prevalencia de angina en ambos grupos, con una diferencia significativa a favor de la ICP (55

Tabla 2 – Score SYNTAX

## Algoritmo del score SYNTAX

1	Dominancia	
2	Número de lesiones	
3	Segmentos afectados por cada lesión	
4	Oclusiones totales:	a. Número de segmentos b. Tiempo de oclusión (> 3 m) c. Interrupción con borde romo d. Colateralidad e. Primer segmento distal a la oclusión visible por flujo anterógrado o retrógrado f. Afectación de rama accesoria
5	Trifurcación	
6	Bifurcación:	a. Tipo b. Ángulo entre parte distal de vaso principal y rama accesoria
7	Lesión ostial en relación con la aorta	
8	Tortuosidad severa	
9	Longitud > 20 mm	
10	Calcificación severa	
11	Trombo	
12	Enfermedad difusa/escaso calibre	

vs 66% en el primer año, y 67 vs. 72% en el tercero). Estas diferencias desaparecieron durante el quinto año de seguimiento (aproximadamente el 73% de los pacientes se encontraba libre de ángor). Los pacientes sometidos a ICP presentaban menor necesidad de revascularización sucesiva (21,1% en el grupo ICP se realizó RCQ, en comparación con el 32,6% en el grupo de TMO;  $p < 0,001$ ). En resumen, el estudio COURAGE sugiere que, en comparación con TMO, la ICP (principalmente con stents convencionales) combinada con TMO, mostró similares resultados de mortalidad e IAM, con menor necesidad de revascularización y mejor control sintomático inicial<sup>3</sup>.

Una de las principales limitaciones de estos estudios es el porcentaje de *crossover* hacia la revascularización en el grupo de tratamiento médico. En el estudio COURAGE fue del 33% y en el estudio BARI-2D el porcentaje fue del 42%. Además, al iniciar los estudios no estaban disponibles los stents liberadores de fármaco.

### Intervención coronaria percutánea vs. revascularización coronaria quirúrgica: ¿qué opción de revascularización es más adecuada?

En la era de los stents liberadores de fármaco, el ARTS I comparó RCQ con percutánea en pacientes con enfermedad coronaria multivaso. A los 5 años de seguimiento, no existieron diferencias en mortalidad entre ambos grupos. El ARTS II estudió la seguridad y eficacia a 5 años de los stents liberadores de sirolimus en pacientes con enfermedad multivaso y comparó los resultados del mismo con los brazos de tratamiento del ARTS I. A los 5 años, el grupo de stent liberador de sirolimus presentaba un perfil de seguridad comparable a la RCQ y superior a los stents convencionales, y una tasa de eventos cardíacos mayores (MACE) que fue mayor que la de los pacientes tratados con RCQ, pero menor que aquella de los tratados con stent convencional. No hubo diferencias en mortalidad entre el grupo de stent y el de RCQ.

El ensayo clínico SYNTAX aleatorizó 1.800 pacientes con enfermedad de 3 vasos o enfermedad de TCI a RCQ o ICP

con stent liberador de paclitaxel. Una novedad introducida en este estudio fue el uso de un score angiográfico para graduar la complejidad de la anatomía coronaria: el «SYNTAX score», calculado siguiendo un algoritmo de 12 ítems (tabla 2). Las tasas de eventos adversos cardíacos o eventos cerebrovasculares a 12 meses fueron significativamente más altas en el grupo de ICP (17,8 vs. 12,4% en el grupo de RCQ;  $p = 0,002$ ), en gran medida por una mayor tasa de repetición de la revascularización (13,5 vs. 5,9%;  $p < 0,001$ ). A los 12 meses, la tasa de muerte e IAM fue similar entre ambos grupos, y el ictus fue significativamente más frecuente en el grupo de RCQ (2,2 vs. 0,6%;  $p = 0,003$ ). Los resultados del SYNTAX a 5 años de seguimiento mostraron una estimación de MACE con el método Kaplan-Meier del 26,9% para el grupo RCQ vs. 37,3% para el grupo ICP ( $p < 0,0001$ ). La tasa de IAM, el combinado de muerte o ictus o IAM, y la necesidad de repetir la revascularización fueron significativamente mayores en pacientes asignados a ICP que en aquellos con RCQ. Las tasas de mortalidad por cualquier causa e ictus, sin embargo, no fueron significativamente diferentes entre grupos. El 28,6% de pacientes en el grupo RCQ con SYNTAX bajo presentaron MACE vs. el 32,1% de pacientes en el grupo ICP ( $p = 0,43$ ), y el 31% en el grupo RCQ con enfermedad de TCI presentó MACE vs. 36,9% en el grupo de ICP ( $p = 0,12$ ). Sin embargo, en pacientes con SYNTAX score intermedio o alto, el MACE fue significativamente mayor en el grupo ICP (con score intermedio, 25,8% en RCQ vs. 36% en ICP,  $p = 0,008$ ; con score alto, 26,8 vs. 44%;  $p < 0,0001$ ). Los autores concluyeron que la RCQ debería permanecer como el estándar de tratamiento para pacientes con SYNTAX alto o intermedio. Para pacientes con enfermedad coronaria menos compleja (SYNTAX score bajo) o enfermedad de TCI (SYNTAX score bajo o intermedio), la ICP sería una alternativa aceptable<sup>4</sup>.

### Intervención coronaria percutánea guiada por isquemia. ¿Aporta algo más?

Algunos estudios evaluaron la relación existente entre isquemia inducible en la tomografía computarizada con emisión

monofotónica (SPECT) y la presencia de beneficio en la supervivencia a corto plazo con la revascularización temprana respecto al tratamiento médico. La revascularización coronaria se asoció a una reducción en la mortalidad en los pacientes con isquemia moderada o severa. El umbral de isquemia miocárdica evaluado mediante *scores* de estrés aditivos para la predicción de menor mortalidad utilizando la revascularización coronaria fue aproximadamente el 10-12,5%. Kim et al. pusieron de manifiesto el beneficio de revascularización guiada por isquemia mediante imágenes de perfusión miocárdica para pacientes con ECE multivaso. Los resultados fueron comparados retrospectivamente con aquellos de revascularización no guiada en un registro de 5.340 pacientes con enfermedad coronaria multivaso entre los que había 2.587 sometidos a ICP y 2.753 sometidos a RCQ. La incidencia de eventos adversos mayores cardiacos y cerebrovasculares (MACCE) incluyendo muerte, IAM, ictus o nueva revascularización fue significativamente menor en el grupo guiado por isquemia con respecto al no guiado (16,2 vs. 20,7%; Hazard ratio ajustado [HRa]: 0,73; IC 95%: 0,60-0,88;  $p=0,001$ ), principalmente por una menor tasa de nueva revascularización (9,9 vs. 22,8%; HRa: 0,66; IC 95%: 0,49-0,9;  $p=0,009$ )<sup>5</sup>.

En cuanto a procedimientos invasivos, la reserva fraccional de flujo (FFR) se considera el *gold standard* para la evaluación invasiva de estenosis con significación fisiopatológica, y es una herramienta en la toma de decisiones en revascularización coronaria. Su valor normal es 1, causando las estenosis con  $FFR > 0,8$  muy raramente isquemia inducida por ejercicio. La principal utilidad del FFR es en ciertas situaciones en las que no está claro si una lesión angiográficamente intermedia puede o no causar isquemia. El estudio FAME evaluó la ICP guiada por FFR vs. angiografía en pacientes con enfermedad multivaso. La medición rutinaria del FFR en pacientes con ECE sometidos a ICP con *stents* liberadores de fármacos redujo significativamente el compuesto de muerte, IAM y nueva revascularización en el seguimiento a un año.

La utilidad de la estrategia de revascularización guiada por FFR ha sido demostrada de forma consistente en diferentes contextos angiográficos tales como la enfermedad de TCI, DA proximal aislada, vasos de escaso calibre o lesiones bifurcadas. Un metaanálisis reciente de 3 ensayos clínicos aleatorizados evaluó los efectos de la revascularización coronaria mediante ICP en más de 1.500 pacientes con ECE e isquemia demostrada, bien fuese mediante estudio no invasivo o FFR. En comparación con el TMO aislado, la ICP se asoció a una disminución significativa de la mortalidad por cualquier causa.

### Expectativas futuras

El estudio International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) fue diseñado para dar respuesta a algunas cuestiones planteadas por los estudios BARI-2D y COURAGE, ya que ambos

estudios aleatorizaron a los pacientes tras la coronariografía, haciéndose necesario un ensayo que aleatorice pacientes con ECE con un riesgo uniforme y elevado antes del cateterismo cardiaco. ISCHEMIA es un ensayo multicéntrico que comparará angiografía y revascularización más TMO vs. estrategia conservadora con solo TMO. Su objetivo primario será un combinado de muerte, IAM, hospitalización por angina inestable, parada cardiaca resucitada o insuficiencia cardiaca.

### Conclusiones

Como estrategia inicial, todos los pacientes con ECE deben recibir TMO y consejo sobre un estilo de vida saludable. La decisión sobre revascularizar o no a un paciente debe basarse en la presencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa, en la carga isquémica y en el beneficio pronóstico esperado de la revascularización. La revascularización puede ofrecer un beneficio en la supervivencia en pacientes de alto riesgo con ECE, como son aquellos con anatomía de alto riesgo con afectación del TCI, disfunción ventricular o isquemia miocárdica extensa. Los pacientes con ECE de bajo riesgo, según la evidencia existente, no deberían someterse a revascularización a no ser que presenten clínica anginosa significativa, en cuyo caso la revascularización podría mejorar su calidad de vida.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study 2 year follow-up: Outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*. 1997;95:2037-43.
2. Frye RL, August P, Brooks MM, et al., BARI 2 D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15.
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. for the COURAGE trial Co-principal Investigators and Study Coordinators: The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;99:208-12.
4. 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.
5. Kim YH, Ahn JM, Park DW, et al. Impact of ischemia-guided revascularization with myocardial perfusion imaging for patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:181-90.