

Estudios randomizados en revascularización miocárdica: CABRI, EAST, ERACI, GABI, RITA.

Un salto cualitativo en la modalidad de revascularización en cardiopatía isquémica

ALFREDO RODRIGUEZ (h)^A

Cardiología Intervencionista. Sanatorio Anchorena
Trabajo recibido para su publicación: 7/94. Aceptado: 8/94
^AMiembro Titular SAC

"Keep your enthusiasm but let verification be its constant companion."

Louis Pasteur (1822-1895)

En los años 1986/87, la cardiología y la revascularización miocárdica parecían encasillarse definitivamente en dos postulados: angioplastia transluminal coronaria (ATC) en la enfermedad de un vaso y cirugía de revascularización miocárdica (CRM) en la enfermedad de dos o más arterias. Más aún, la cirugía parecía ser "el tratamiento definitivo" de la cardiopatía isquémica y la angioplastia sólo un "pasatiempo terapéutico". Todo esto a pesar de que hasta 1987 la bibliografía y la propia experiencia nos enseñaba, a diario, que la cirugía coronaria era "definitivamente un tratamiento paliativo". Era lógico entonces que, más por manifiesta convicción en la técnica que por destreza individual, algunos pensáramos que la ATC coronaria debía tener un lugar destacado como terapéutica en determinados casos de pacientes con obstrucciones coronarias múltiples.

Por otro lado, los viejos y nuevos seguidores de la cirugía de revascularización miocárdica, razonablemente y por diferentes motivaciones, ponían interrogantes para la práctica de la angioplastia en este tipo de enfermos con lesiones múltiples.

Si revisamos los resultados hospitalarios de la ATC en pacientes con obstrucciones múltiples, publicados hasta el '87, vemos que eran semejantes y comparables a aquéllos con lesiones únicas. (1-6)

Igualmente, en el seguimiento a 12 y 24 meses, la mortalidad e incidencia de infarto eran comparables a las obtenidas con la CRM. La incidencia de angina y los requerimientos de nuevos procedimientos de revascularización era el costo que pagaban en el seguimiento los pacientes tratados con ATC. La hipó-

tesis era entonces: si a igual mortalidad e infarto inmediato o alejado con angioplastia y cirugía, y siendo la primera fácilmente repetible, ¿podría ser ésta la primera opción terapéutica para revascularizar obstrucciones múltiples en candidatos, desde el punto de vista angiográfico, para ambos tipos de tratamiento? Si esto era así ¿cuál podía ser el impacto en el costo económico y en la recuperación funcional de los enfermos (capacidad al ejercicio, retorno al trabajo)? Estos fueron los interrogantes planteados en 1987 y fue entre este año y 1988 que se iniciaron, en diversas partes del mundo, trabajos controlados para responder estas preguntas. Tres se efectuaron en Europa (CABRI, GABI, RITA), uno en EEUU y Canadá (BARI), uno en EEUU (EAST) y el restante se efectuó en América del Sur (ERACI), en la ciudad de Buenos Aires (Tabla 1). La realización de estos trabajos enfrentó muchas veces diferentes realidades e intereses, como lo demuestran las palabras expresadas por el jefe de cirugía cardíaca de la Universidad de Emory cuando Andreas Gruentzig, en su obra póstuma, le presentó el protocolo preliminar del EAST Trial: "*Andreas Gruentzig fue traído de Europa para realizar angioplastia de un solo vaso, sin abarcar la enfermedad de múltiples vasos. Con el EAST Trial estamos abriendo las compuertas*". La finalización de estos estudios, sin embargo, mostró felizmente que el "bien común" estuvo por encima de los intereses individuales.

Ya pasaron dos años desde la primera información obtenida de los trabajos randomizados que comparan ATC vs CRM en pacientes con enfermedad de múltiples vasos, candidatos desde el punto de vista angiográfico para ambos tipos de tratamiento (ATC y CRM). Desde entonces, cinco de los seis trabajos randomizados presentaron las primeras conclusiones. (8-15) La Tabla 1 resume los principales objeti-

Tabla 1
Estudios randomizados de revascularización con angioplastia y cirugía

Estudio	Período	N° de pacientes	Plazo de seguimiento	Objetivos primarios
EAST	1987-1990	392	3	Muerte, infarto, isquemia por tallo
BARI	1988-1991	1.829	5	Muerte
RITA	1988-1991	1.011	5	Muerte, infarto
CABRI	1988-1991	1.000	3	Angina, capacidad al ejercicio, calidad de vida
ERACI	1988-1990	127	5	Muerte, infarto, angina
GABI	1988-1990	358	3	Angina, capacidad al ejercicio

vos primarios de cada uno de estos estudios. Creemos que es el momento para un análisis pausado de esta información; información que va ser objetivo próximamente de un metaanálisis internacional necesariamente más exhaustivo que éste.

RITA (Randomized Interventional Treatment of Angina) (11) es un estudio multicéntrico, realizado en Gran Bretaña, que randomizó 1.011 pacientes con lesión de uno, dos y tres vasos y donde la evaluación del clínico determinaba que la revascularización completa podía obtenerse tanto con ATC como con CRM. La ausencia de síntomas o la presencia de insuficiencia cardíaca no excluía a los pacientes si habían sido previamente aceptados para revascularización miocárdica. El primer informe del RITA, luego de dos años y medio de seguimiento, mostró similar mortalidad e incidencia de infarto de miocardio no fatal en ambos grupos (CRM vs ATC respectivamente: óbito 7% vs 3%; IAM 5% vs 7%). En la evolución, 38% de los pacientes asignados a ATC y el 11% de los de CRM necesitaron nuevos procedimientos de revascularización ($p < 0,001$). La incidencia de angina fue también significativamente mayor en el grupo ATC (32%) que en los pacientes operados (11%) ($p < 0,001$). Sin embargo, esta diferencia fue menos marcada al final del seguimiento. La incidencia de angina III-IV, así como la capacidad al ejercicio y el nivel de retorno al trabajo, fue similar para ambas terapéuticas. Sin embargo para lograr esto 19% de los pacientes angioplastiados recibieron posteriormente cirugía de revascularización.

GABI (German Angioplasty Bypass Surgery Investigation). (12, 13) Los resultados hospitalarios de este trabajo fueron presentados por primera vez en la sesión del American Heart Association de 1992 y el seguimiento a los 6 meses en la reunión del American College of Cardiology en 1993. Involucró a ocho centros universitarios, en Alemania, y randomizó 358 pacientes con obstrucciones coronarias en múltiples vasos en los cuales cualquiera de las dos modalidades de tratamiento podía lograr revascularización completa. Debían tener menos de 75 años y angina de pecho grado III-IV. Sólo eran incluidos pacientes con obstrucción de dos o más arte-

rias. La mortalidad hospitalaria en este estudio fue similar con ambos procedimientos: 3,2% CRM vs 0,7% ATC. Sin embargo, la incidencia de infarto prehospitalario fue mayor en el grupo asignado a cirugía: 9,5% vs 5,8% a ATC.

La reparación de la angina así como la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización fueron significativamente mayores en los pacientes angioplastiados: 46,5% de los pacientes asignados a ATC recibió un nuevo procedimiento (CRM 21,7%, nueva ATC 24,8%); en contraste sólo el 6,7% de los pacientes quirúrgicos necesitó reintervención. Sin embargo, al final del seguimiento la incidencia de angina III-IV fue similar para ambos grupos: CRM 6,7% vs ATC 5,4%.

EAST (Emory Angioplasty vs. Surgery Trial). (14) Este estudio fue iniciado en la Universidad de Emory y dirigido por el Dr. Spencer King. Para ser incluidos, los pacientes debían tener indicación clínica de revascularización y ser angiográficamente candidatos para los dos tratamientos (ATC y CRM). Sólo eran incluidos pacientes con lesiones de dos o más arterias. En el registro se incluyeron 5.118 pacientes, 842 reunieron los criterios de randomización y fueron randomizados 379. Los resultados hospitalarios, así como a los tres años de seguimiento, fueron presentados en la reunión del American Heart Association en noviembre de 1993. El punto final primario de este trabajo fue evaluar mortalidad, infarto e isquemia evidenciable con tallo en el seguimiento en pacientes tratados tanto por ATC como por cirugía de revascularización. La mortalidad hospitalaria fue similar (1% para ambos), en cambio, la incidencia de infarto perihospitalario fue significativamente mayor en el grupo quirúrgico (10% vs 3,5%). Los pacientes tratados con ATC tuvieron, en el seguimiento, una mayor incidencia de angina y necesidad de nuevos procedimientos de revascularización que los pacientes tratados inicialmente con CRM. Sin embargo, el grado de isquemia detectable por tallo al ejercicio fue similar para ambos grupos al final del tratamiento (8% en ATC vs 6% en CRM). En conjunto, la incidencia de mortalidad, infarto no fatal y defectos reversibles con tallo fue similar (27,3% en ATC vs 26,8 en CRM, NS), al igual que

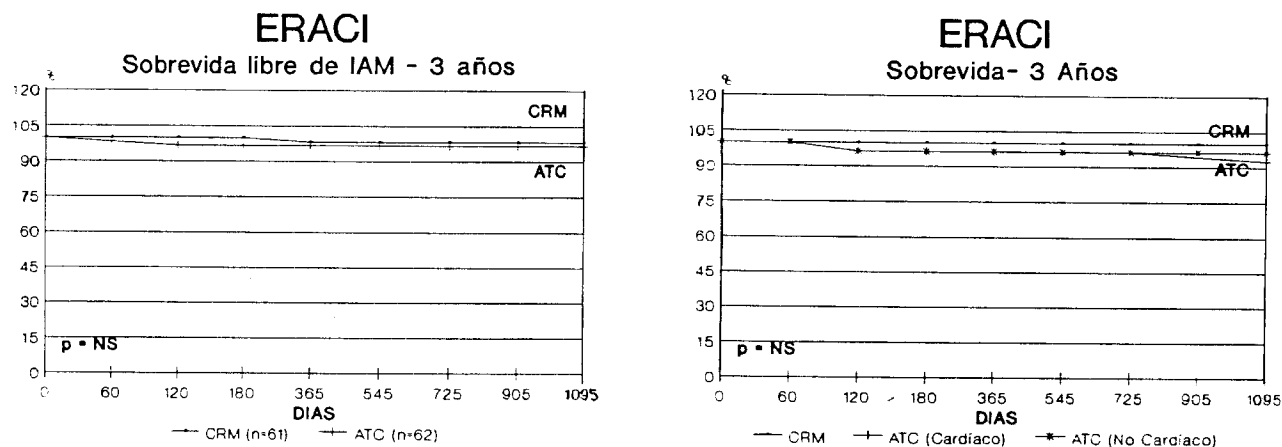


Figura 1

la incidencia de angina III-IV al fin del seguimiento (12% en ATC vs 7% en CRM, NS). El análisis final de costos, de acuerdo a la forma en que los mismos son asignados en EEUU no mostró diferencias al final de los 3 años para ambos grupos.

CABRI (Coronary Angioplasty Bypass Revascularization Investigation). (15) Este estudio reunió a 26 centros de toda Europa. Los pacientes eran randomizados si había consenso entre el hemodinamista y el cirujano cardiovascular en que con ambos procedimientos podía obtenerse revascularización equivalente. Los pacientes eran seguidos durante 1, 3 y 5 años. El punto final primario fue detectar angina e isquemia inducida al ejercicio. Previamente planificado para reclutar 2.000 pacientes, el estudio fue terminado en septiembre de 1992 con la randomización de 1.000 enfermos. Los resultados hospitalarios y del seguimiento al año fueron informados en el Congreso Europeo de Cardiología, en septiembre de 1993.

La mortalidad hospitalaria fue similar para ambos grupos (CRM 1,0% vs ATC 1,7%) al igual que la incidencia de infarto perihospitalario (3,0% vs 3,1%). En el seguimiento al año, los pacientes asignados a ATC tuvieron mayor incidencia de angina y necesidad de nuevos procedimientos de revascularización que los pacientes operados. Sin embargo, la incidencia de angina III-IV al final del seguimiento no mostró diferencias significativas (15% con ATC vs 9% con CRM, NS). Se esperan más datos con la publicación de este trabajo.

ERACI (Estudio Randomizado Argentino Angioplastia vs Cirugía). (9, 17-19) Se realizó en Argentina, en el Sanatorio Anchorena de la ciudad de Buenos Aires. El registro incluyó 1.409 enfermos y 302 reunieron los criterios de randomización. Se randomizaron 127. Con anterioridad a su publicación final, en octubre de 1993, fueron realizados cinco análisis previos, desde la discusión de casos en ateneo entre

el cirujano, el hemodinamista y el cardiólogo clínico en octubre de 1988 (Fundación Praxis Médica ELCI1), el ingreso de pacientes y la calidad de la randomización presentada como resumen en el Congreso Argentino de Cardiología 1989 (17), nuevamente discusión de casos entre el cirujano, el hemodinamista y el cardiólogo clínico en 1990 (Fundación Praxis Médica ELCI₃), presentación de los resultados hospitalarios en el Congreso Argentino de Cardiología en 1991 (optó para el Premio Cossio), los resultados hospitalarios y seguimiento al año, en marzo de 1992, en la reunión del American College of Cardiology y en septiembre del mismo año en el Congreso Argentino de Cardiología (optó para el Premio Cossio).

La morbimortalidad hospitalaria fue similar en ambos grupos terapéuticos; sin embargo, se observó una tendencia a una mayor mortalidad hospitalaria en el grupo quirúrgico, tanto en el grupo randomizado como en el randomizable no randomizado. (9) Luego del alta y a 3 años de seguimiento la supervivencia e incidencia de infarto fue similar. (16) Aunque la incidencia de angina en el seguimiento y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización fue significativamente mayor en los pacientes angioplastiados que en los operados, la incidencia de angina III-IV al final del seguimiento fue similar para ambos tratamientos (11% en ATC vs 5% en CRM, NS). Esto se logró a costa de que el 27% de los pacientes angioplastiados se había operado a los 3 años. Ahora bien, de estos enfermos sólo el 12% no habían sido considerados como candidatos para una nueva angioplastia por el equipo de hemodinamia y la indicación del *cross over* hacia cirugía fue hecha sólo por el médico tratante y/o la seguridad social a cargo del enfermo. La mayor necesidad de requerimientos de revascularización en el grupo ATC fue durante el primer año y el 80% de los procedimientos que se efectuaron en ese año fueron a causa de reestenosis (Figuras 2 y 3). El

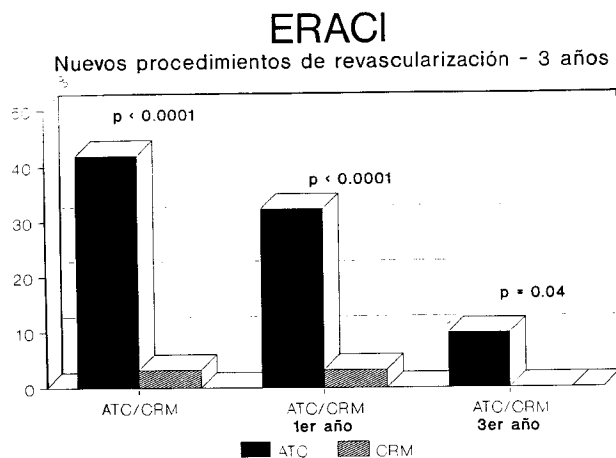


Figura 2

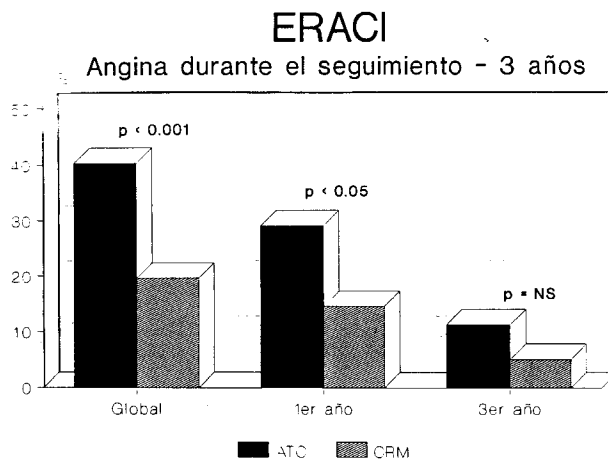


Figura 3

tipo de revascularización obtenida, completa anatómica o completa funcional, no tuvo relación con la incidencia de angina en el seguimiento.

Finalmente, a tres años de seguimiento, el costo de acuerdo al gasto asignado en la Argentina por el sistema de seguridad social para angioplastia y cirugía (incluyendo nuevos requerimientos de revascularización para ambos grupos) fue mayor en el grupo quirúrgico.

Hasta aquí el resumen de los hallazgos más importantes de cada uno de estos trabajos. El lector se preguntará a qué conclusiones podemos arribar luego de la randomización y el tratamiento de casi tres mil pacientes y cuáles pueden ser las implicancias clínicas de estos estudios.

CONCLUSIONES (Tabla 2)

1. Mortalidad hospitalaria y en el seguimiento similar en ambos grupos terapéuticos (EAST, ERACI,

GABI, RITA, CABRI).

2. Incidencia de infarto perihospitalario mayor en el grupo quirúrgico (EAST, GABI).

3. Incidencia de infarto no fatal en el seguimiento similar en ambos grupos (EAST, ERACI, CABRI, GABI, RITA).

4. Incidencia de angina y nuevos procedimientos de revascularización mayores en el grupo ATC (EAST, ERACI, CABRI, GABI, RITA).

5. Incidencia de *cross-over* a cirugía de los pacientes angioplastiados en alrededor de un 20% (EAST, ERACI, CABRI, GABI, RITA).

6. Similar incidencia de angina III-IV al final del seguimiento (CABRI, EAST, ERACI, GABI, RITA).

Estos resultados, que en general mostraron una manifiesta similitud, pueden tener dos lecturas:

Lectura A

La ATC logró cifras similares de sobrevida, inci-

Tabla 2
Incidencia de mortalidad y complicaciones con angioplastia y cirugía

	CABRI (1993)	EAST (1993)	ERACI (1992)	GABI (1993)	RITA (1993)
<i>Mortalidad</i>					
ATC	1,7%	1,0%	1,5%	0,7%	0,8% NS
CRM	1,0%	1,0%	4,6%	3,2%	1,2%
<i>IAM</i>					
ATC	3,1%	3,5%*	6,3%	5,8%*	3,5%
CRM	3,0%	10,0%	6,2%	9,6%	2,4%
<i>Angina IV</i>					
ATC	15,0%	12,3%	11,0%	5,4%	6,0% NS
CRM	9,0%	6,7%	5,0%	6,7%	6,0%
<i>Cross-over</i>	20,0%	22,0%	27,0%	22,0%	19,0%
<i>Seguimiento</i>	1 año	3 años	3 años	1 año	2 ^{1/2} años

* p < 0,05

dencia de infarto no fatal y angina III-IV y capacidad para el ejercicio, sin necesidad de cruzamiento a cirugía en alrededor del 80% de los pacientes. Podríamos decir que la ATC en pacientes con lesiones coronarias múltiples y normal o leve deterioro de la función ventricular izquierda, previamente seleccionados para ambos tratamientos, tiene un resultado comparable a la CRM a 3 años de seguimiento. El precio que pagan los enfermos es angina y nuevos procedimientos de revascularización, con lo cual la hipótesis postulada en 1987 se cumplió. Al decir "previamente seleccionados" estamos asumiendo que un porcentaje importante de enfermos registrados no fueron randomizados y siguieron algoritmos terapéuticos (farmacológico, ATC y/o CRM) ya establecidos y no discutidos, por lo menos al momento de realizar estos trabajos. No debemos caer en el infantilismo ideológico de negar que estos trabajos tuvieron una necesaria y saludable selección previa de los pacientes. Selección que nace en los propios criterios de inclusión: randomizar lo randomizable.

Lectura B

Si tenemos en cuenta que la CRM logró mortalidad hospitalaria y alejada e incidencia de angina III-IV similares a la ATC pero con requerimiento de nuevos procedimientos de revascularización y una recurrencia de angina significativamente menores en el primer año de seguimiento, los resultados obtenidos por la cirugía en estos enfermos pueden considerarse también razonablemente más que aceptables. Las preguntas que surgen luego de este análisis son: ¿Hasta qué punto podemos seguir reinterviniendo estos pacientes para evitar o posponer la cirugía de revascularización? ¿Cuándo se puede definir el fracaso terapéutico de la angioplastia e indicar el *crossover* a cirugía, evitando u obviando una nueva angioplastia? No debemos olvidar que estamos comparando dos terapéuticas paliativas pero diferentes y con distintas modalidades: la angioplastia, con mayor necesidad de requerimientos pero fácilmente repetible en el tiempo y la cirugía, con menos necesidad de reintervenciones a corto plazo pero difícil de reiterar más de dos veces.

¿Cuál será, entonces, el punto de inflexión que inclinará al médico clínico hacia una u otra modalidad de revascularización? Creemos que la ATC podría ser la primera opción terapéutica en estos casos seleccionados de enfermedad de múltiples vasos. Sin embargo, el alto requerimiento de nuevos procedimientos de revascularización de los pacientes angioplastiados hace que la edad y/o la decisión del paciente en conocimiento de estas necesidades, puedan inclinar al algoritmo hacia un tratamiento o el otro. En pacientes jóvenes, o por debajo de los 60 años, la angioplastia debería ser preferible dada la alta pro-

babilidad de necesitar un nuevo procedimiento terapéutico dentro de los diez años siguientes, y por el mayor riesgo que una nueva revascularización a cielo abierto implica en los pacientes operados. (20-22) Por el contrario, en los enfermos mayores de 65 años, la cirugía coronaria puede ser el tratamiento de elección. Sin embargo, al tener ambos tratamientos similar morbimortalidad en trabajos controlados, la decisión del paciente podría cambiar este esquema terapéutico y debería ser necesariamente tenida en cuenta por el médico a cargo.

Ultimamente la comprensión del fenómeno de reestenosis, aparentemente mucho más sencillo de lo que se creyó en su oportunidad, y la irrupción en el campo de la angioplastia de un nuevo dispositivo, el stent, que modificó la incidencia de reestenosis, pueden nuevamente cambiar nuestra conducta terapéutica, una vez que los que realizamos todos los días procedimientos intervencionistas por catéter, aceptemos y aprendamos a "convivir" con este dispositivo que demostró, en estudios controlados, reducir en forma significativa no sólo la incidencia de reestenosis angiográfica sino también la incidencia de eventos clínicos (angina y nuevos procedimientos de revascularización) posangioplastia. (23-28)

BIBLIOGRAFIA

1. Hartzler GO, Rutherford H, Conohay M y col. PTCA in multiple vessel disease. *Circulation* 1985; 72 (Suppl III): 139 (abstr).
2. Rodríguez A, Wisner J, Peñalosa E y col. Angioplastias coronarias complejas. Resultados inmediatos y seguimiento. *Rev Arg Cardiol* 1987; 55: 107.
3. Díaz R, Rodríguez A. Incidencia de eventos coronarios precoces y alejados en las angioplastias complejas. En: Pérez Baliño N, Rodríguez A. *Tendencias actuales en Cardiología*. Buenos Aires, Intermédica, 1989: cap. 24.
4. Myler R, Topol E, Shaw P y col. Multiple vessel coronary angioplasty. *Cath Cardiovasc Diagn* 1987; 13: 1-15.
5. Dorros G, Sterzer S, Cowley M y col. Complex coronary angioplasty, multiple vessel dilatation. *Am J Cardiol* 1984; 53: 126.
6. Cowley MJ, Vetrovec GW, Disciascio G y col. Coronary angioplasty of multiple vessels: short-term outcome and long term results. *Circulation* 1985; 72: 1314.
7. Roubin Gary. History of cardiovascular intervention. En: Roubin G, Califf R, O'Neill W, Phillips H, Stack R (eds). *Interventional cardiovascular medicine*. New York, London, Madrid, Tokyo, Churchill-Livingstone, 1994: cap. 1.
8. Rodríguez A, Pérez Baliño N. Angioplastia coronaria en obstrucciones múltiples. ¿La primera opción en revascularización? (Editorial) *Rev Arg Cardiol*, 1992; 60: 342-346.
9. Rodríguez A, Boullón F, Pérez Baliño N y col. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty vs coronary artery by-pass surgery in multiple vessel disease (ERACI): in hospital results and one year follow up. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1060-1067.
10. BARI Study Group. Protocol for the by-pass angioplasty revascularization investigation. *Circulation* 1991; 84 Supp: V-1.
11. RITA Trial Participants. Coronary angioplasty vs coronary artery by-pass surgery: The randomized intervention treatment of angina (RITA) trial. *Lancet* 1993; 341: 573.

12. Hamm CW, Ischinger T, Reiwiers J y col. Angioplasty vs by-pass surgery in patients with multiple vessel disease, in hospital outcome in the GABI Trial. *Circulation* 1992; 19: 24A.
13. Hamm CW, Reiwiers J, Rupprecht H y col. Angioplasty vs by-pass surgery in patients with multivessel disease: re-interventions and complications during 6 months follow up. *J Am Coll Cardiol* 1993; 72 A: 717-721.
14. King Spencer. Emory Angioplasty Surgery Trial (EAST). Personal communication. American Heart Association 65th Scientific Session, 1993.
15. Bertrand M. Personal Communication. XV European Congress of Cardiology, Nize, 1993.
16. Rodríguez A, Ahualli P, Pérez Baliño N y col. Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty vs Coronary Artery By-pass Surgery in Multiple Vessel Disease (ERACI): Late cost and three years follow up results. *J Am Coll Cardiol* 1994; 469 A: 829-832.
17. Díaz R, Rodríguez A, Boullón F y col. ERACI - Estudio Randomizado Angioplastia vs Cirugía. Evolución del estudio. Análisis del balance producido por la randomización. XVI Congreso Argentino de Cardiología, 1989.
18. Rodríguez A, Paviotti C, Sosa Liprandi M, Pérez Baliño N, Boullón F. Estudio Randomizado Argentino Angioplastia vs Cirugía en enfermedad de múltiples vasos. Resultados hospitalarios. XVIII Congreso Argentino de Cardiología, 1991.
19. Sosa Liprandi M, Rodríguez A, Boullón F y col. Estudio Randomizado Argentino Angioplastia vs Cirugía (ERACI). Seguimiento. Sobrevida libre de eventos. XIX Congreso Argentino de Cardiología, 1992.
20. Mc Connick JR, Schik EC, Gabe McC y col. Determinants of operative mortality and long term survival in patients with unstable angina. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 683-699.
21. Sanz G, Pajaron A, Alegnie E y col. Prevention of early aortocoronary by-pass occlusion by low dose aspirin and dipyridamole. *Circulation* 1990; 82: 765-773.
22. Booth D, Denpre R, Hultgren H y col. Quality of life after by-pass surgery for unstable angina. *Circulation* 1991; 83: 87-95.
23. Roubin G. Historical perspectives. En: Schwatz R, ed. *Coronary restenosis*. Oxford, London, Blackwell Scientific Publications, 1993: cap 1.
24. El-Tamini H, Davies G, Hackett D y col. Very early prediction of restenosis after successful PTCA: anatomic and functional assesment. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 259-264.
25. Rodríguez A, Santaera O, Larribau M y col. Early decrease in minimal luminal diameter after successful PTCA predicts late restenosis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1391-1395.
26. Serruys P. Benstent Trial. Personal communication. 66th American Heart Association Scientific Sessions, Atlanta, 1993.
27. Leon M, Fischman D, Schatz R y col. Analysis of early and late clinical events from Stent Restenosis Study (STRESS). *J Am Col Cardiol* 1994; 118 A: 714-716.
28. Rodríguez A, Santaera O, Larribau M y col. Rational use of coronary stents to prevent restenosis. A randomized study in lesions with early minimal luminal diameter loss after PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1994; 118 A: 730-736.