

Editorial

Un problema «real»: otro tema de manzanas y naranjas

An “actual” problem: another issue of apples and oranges

“The road to hell is paved with good intentions” (Proverb)

When deliberating on replacement heart valves, two important questions spring to mind. One is: “How does the replacement valve perform in terms of time-related probability of occurrence of failure and other complications attributable to the device itself?”. Answering this question is the basis for making valid comparisons among different types and models of prosthesis. The second is: “How likely is it that a patient with a replacement device will survive to experience a given device-related complication?”. Because the make-up (patient mix or profile) of various groups of patients receiving heart valves differs with respect to risk factors for mortality, the number of patients living to experience a given complication will differ and will not be comparable, even though the attributes of the device remain the same.

Clearly these two questions differ, as do their answers; one addresses intrinsic properties of the device; the other places these properties into the context of specific patients or groups of patients. One is apple, the other is orange, and they are not to be confused.

Actuarial analysis¹, whether by the life table method², Kaplan-Meier product limit calculation³, or a number of other variants, was originally introduced to assess survival probability in a population where not everybody is dead at the time of inquiry⁴. The method offered itself as eminently suitable when the time-related assessment of non-fatal events became a necessity⁵. In this case, however, there is a caveat. Due to its underlying statistical and mathematical basis, actuarial assessment of a non-fatal event assumes that the entire patient popula-

Endre Bodnar¹, Eugene H. Blackstone²

¹*Editor-in-Chief, The Journal of Heart Valve Disease*

²*Associate Editor, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*

tion will live forever. At first blush, this assumption is preposterous –nobody lives forever! However, it may not seem so preposterous if stated in another, completely equivalent way: “We assume that patients who die before a non-fatal event occurs were just as likely, while they were alive, as anybody else to have experienced that event, even though they didn’t”. Now, that sounds more sensible, doesn’t it?

Why should we be interested in this? One of the most useful strategies for laboratory investigation of a complex phenomenon is to hold all things constant and vary one thing at a time. Thus, if there are many reactions competing for a single substrate and we want to understand the characteristics of one of the reactions, we design the experiment to stop all other reactions except the one of interest. Patients are mortal, and their life and well-being are threatened continuously by a broad number of conditions, just as in an uncontrolled laboratory study. A replacement valve is only one of these conditions thrown into an environment of multiple competing risks. Despite this, can we isolate the properties of the device, holding all these competing risks constant, as in a controlled environment? This question can be crucial! Actuarial analysis is exactly the methodology we need, because it isolates one event at a time from all others, such as the attributes of a prosthesis.

On the other hand, considering an individual patient, another question arises: “Which is more likely to occur first, failure of the implanted valve or death?”. Indeed, this question also can be crucial! About 15 years ago, whether or not elective reoperation was indicated to prevent strut fracture of the Björk-Shiley valve was just such a question. In 1992, Blackstone and Kirklin⁶ worked out the multivariable equations to advise clinicians on which individual patient should and which should not be offered elective removal of the valve based on which competing event, death or strut frac-

Correspondencia:

Endre Bodnar

Crispin House, 12/A South Approach, Moor Park, Northwood, HA6 2ET (United Kingdom)

E-mail: bodnarendre@aol.com

Reprinted with permission from The Journal of Heart Valve Disease 2005;14:706-8

Reproducido con permiso de The Journal of Heart Valve Disease 2005;14:706-8

ture, was likely to occur first (this was the very first article published in the first issue of this journal).

Two years later, Grunkemeier, et al.⁷ asked a simpler question: "What is the likelihood that a given patient will or will not suffer a valve-related complication or ultimate failure of the implanted valve?". They used cumulative incidence to answer the question, considering the probability of death of the patient and that of the valve-related event as competing risks. Calculation of cumulative incidence is a well-established statistical mathematical method, and its application in the given context was perfectly correct*. Other authors went, however, subsequently two steps further:

- They displayed graphically the complement of cumulative incidence, which normally "rises" from zero to a certain positive value, so that the new curve "declined" from 100% to a certain value.
- They named this new curve the actual freedom from a valve-related event; particularly, actual freedom from structural degeneration of a bioprosthetic valve. (Note that Grunkemeier, et al. used the term "actual risk" rather than actual freedom.)

Actuarial and actual curves were superimposed on the same vertical axis, even though one represented a probability and the other an upside-down cumulative incidence. The apples and oranges comparison led to a considerable amount of confusion. Grunkemeier, et al. clearly stated that actual risk is not a statistical term, let alone actual freedom from an event, and it should be used only: a) to advise an individual patient, or b) to make some socioeconomic assumptions regarding use of a given device in a certain patient population. Regrettably, it was not stated firmly that it must not be used to define and compare intrinsic valve performances! This led to the Cleveland Clinic reporting actuarial and actual freedom from valve-related events with the Carpentier-Edwards Perimount valve in 1998¹⁰. With this, the genie was out of the bottle.

As per definition, so-called "actual freedom" (which is not a statistical term) is always higher than actuarial freedom, because the former is influenced by the non-valve-related mortality of the patient population (that is, for some patients, death comes before valve explant). Taking the simplest example, the older the patient, the larger the difference between "actual" and actuarial freedom. As a consequence, so-called "actual" freedom has been appearing

with increasing frequency in publications reporting valve performance and has been used by some manufacturers to promote their product. The state of affairs has become so distorted that there are members (not statisticians) of the medical profession who currently insist that both actuarial and actual freedoms be given in every publication reporting long-term performance of replacement valves. Medical science is suffering a catastrophic blow, and we must act quickly and decisively to avoid further damage.

WHAT SHOULD BE DONE?

- We should stop using the term "actual freedom". Synonyms of "actual" are "current", "eventual", and "real", and the implication of its use is that it is more real than the actuarial estimate. There is no reason to abandon the expression "cumulative incidence" if that is what the authors intend to report, but it must be used in the proper context.
- Cumulative incidence (since 1994 called "actual" freedom in heart valve publications) must not be used to define or compare valve performance. This should be done using actuarial methods.
- All so-called "actual freedom" results published in the medical literature or in commercial files should be completely disregarded as invalid descriptions of valve performance. Only actuarial results should be used to describe device performance. Any statement of device performance based on "actual freedom" from valve-related events should be considered scientifically invalid and potentially misleading.

In conclusion, *The Journal of Heart Valve Disease* will no longer publish "actual freedom" results in articles reporting long-term performance of replacement valves. We will ask our authors to provide cumulative incidence if relevant, but not as a measure of durability or quality of a replacement device, for which actuarial results are required. This approach must become consistent in scientific publications and in advertising material.

«El camino al infierno está lleno de buenas intenciones» (Proverbio)

Hay dos cuestiones importantes relativas a la sustitución de las válvulas cardíacas. Una es: ¿Cómo se comporta la válvula sustituida en lo relativo a la probabilidad relacionada con el tiempo de aparición de fallo y otras complicaciones atribuidas al propio sustituto? La respuesta es la base de comparaciones válidas entre dife-

*Cumulative incidence dates back to Daniel Bernoulli in the 18th century, who just a few years before Jenner inoculated 8-year-old James Phipps with cow pox, contemplated how the population would change if the competing risk of death from smallpox were eradicated⁸. Since then, it has been reinvented multiple times and given multiple names. Perhaps its first use in heart valve disease was by Bodnar, et al. in 1979⁹, who used the term "multiple decrement" analysis, as introduced by demographers.

rentes tipos y modelos de prótesis. La segunda es: ¿Cuál es la posibilidad de que un paciente con sustituto valvular sobreviva a una complicación relacionada con la prótesis? Como el perfil y mezcla de pacientes que reciben prótesis es diferente en factores de riesgo de mortalidad, el número de pacientes que experimenten una complicación será diferente y no comparable incluso si los atributos del sustituto permanecen iguales.

Estas preguntas y sus respuestas son diferentes; una se refiere a las propiedades intrínsecas del sustituto; la otra coloca las propiedades en el contexto de pacientes o grupos específicos. Una es manzana; la otra, naranja, y no deben ser confundidos.

El análisis actuarial¹, bien por el método de la tabla de vida², cálculo del límite de producto de Kaplan-Meier³, o cualquier otra variante, fue introducido para evaluar la probabilidad de supervivencia en una población en la que no todos están muertos en el momento de la evaluación⁴. El método aparecía muy adecuado cuando se necesitaba la evaluación relacionada con el tiempo de hechos no fatales⁵. En este caso hay un problema. Debido a la base matemática y estadística subyacente, la evaluación actuarial de un hecho no fatal asume que el total de población vivirá por siempre. En primer lugar, ¡esta afirmación es falsa, ya que nadie vive eternamente! Sin embargo, puede no serlo si se afirma de forma equivalente cómo «asumimos que los pacientes que fallecen antes de un hecho no fatal tenían, mientras estaban vivos, la posibilidad de tener ese problema, incluso si no lo tuvieron». Ahora parece más razonable, ¿verdad?

¿Por qué el interés sobre esto? Una de las estrategias de laboratorio más útiles para investigar un fenómeno complejo es mantener todas las cosas constantes y variar una sola cada vez. Así pues, si hay muchas reacciones que compiten por un sustrato único y queremos comprender las características de una de las reacciones, diseñamos el experimento para detener las reacciones restantes excepto la de interés. Los pacientes son mortales y su vida y bienestar están amenazados continuamente por numerosas situaciones, como en un estudio de laboratorio no controlado. Una prótesis valvular es una de estas situaciones dentro de un ambiente de múltiples riesgos competitivos. A pesar de esto, ¿podemos aislar las propiedades del sustituto, mantener todos los riesgos competitivos constantes, como en un ambiente controlado? ¡Esta pregunta puede ser crucial! El análisis actuarial es exactamente la metodología que necesitamos, ya que aísla un hecho en un momento de todos los demás, como los atributos de una prótesis.

Por otra parte, y considerando a un paciente individual, aparece otra pregunta: «¿Qué ocurrirá primero, el fallo del implante o el fallecimiento?». En realidad, esta pregunta ¡también puede ser crucial! Hace unos 15 años, una de estas preguntas era si era necesaria una reoperación elec-

tiva para prevenir la fractura de la carcasa de la prótesis de Björk-Shiley. En 1992, Blackstone and Kirklin⁶ trabajaron sobre ecuaciones multivariantes para aconsejar a los clínicos sobre a qué paciente individual debería ofrecérsele la sustitución electiva de la prótesis basándose en cuál de los eventos competidores, fallecimiento o ruptura de la carcasa se produciría antes (¡éste fue el primer artículo publicado en *The Journal of Heart Valve Disease*!).

Dos años después, Grunkemeier, et al.⁷ hacían una simple pregunta: «¿Cuál es la probabilidad de que un paciente determinado sufra o no una complicación relacionada con la prótesis o un fallo de la prótesis implantada? Ellos utilizaron la incidencia acumulativa para responder esa pregunta al considerar la probabilidad de la muerte del paciente y el hecho relacionado con la prótesis como riesgos competitivos. El cálculo de la incidencia acumulativa es un método matemático estadístico establecido y su aplicación en ese contexto ¡eran correctos!*. Otros autores, sin embargo, dieron un par de pasos hacia delante:

- Presentaron gráficamente el complemento de la incidencia acumulativa, que normalmente crece de 0 a un cierto valor positivo, de modo que la nueva curva declina del 100% a un cierto valor.
- Ellos bautizaron esta nueva curva como la «libertad real (actual)» de un hecho relacionado con la prótesis; en particular, la libertad real de degeneración estructural de una bioprótesis. (Nótese que Grunkemeier, et al. utilizaron el término «riesgo real» más que el de «libertad real».)

Las curvas actuarial y real se sobreimpusieron sobre el mismo eje vertical incluso si una representaba una probabilidad y la otra una incidencia acumulativa invertida. La comparación de manzanas y naranjas generó una importante confusión. Grunkemeier, et al. determinaron con claridad que el riesgo real no es un término estadístico, salvando la libertad real de un hecho, y que se debería utilizar tan sólo: a) para aconsejar a un paciente determinado, o b) para realizar asunciones socioeconómicas relativas al uso de un cierto aparato en una cierta población. ¡Lamentablemente, no se definió con firmeza que no debe utilizarse para definir y comparar capacidades protésicas intrínsecas! Esto llevó a la *Cleveland Clinic* a comunicar la libertad actuarial y real de hechos relacionados con la válvula de Carpentier-

*La incidencia acumulativa data de Daniel Bernoulli, en el siglo XVIII, que, unos años antes de que Jenner inoculase al niño de 8 años James Phipps con el cólera, contempló cómo la población cambiaría si se eliminaba el riesgo competitivo de fallecimiento por sarampión⁸. Desde entonces se ha reinventado en múltiples ocasiones y se le ha dado múltiples nombres. Quizás su primer uso en la cardiopatía valvular se remonta a Bodnar, et al., en 1979⁹, quienes utilizaron el término «análisis de decremento múltiple», introducido por los demógrafos.

Edwards Perimount en 1998¹⁰. Con esto, el genio ya estaba fuera de la botella.

Por definición, la llamada «libertad real» (que no es un término estadístico) es siempre mayor que la libertad actuarial, ya que aquélla está influida por la mortalidad no relacionada con la prótesis (es decir, para algunos pacientes, el fallecimiento llega antes que el explante). Tomando el ejemplo más simple, cuanto más viejo es el paciente, mayor es la diferencia entre la libertad «real» y la «actuarial». Como consecuencia, la llamada libertad «real» aparece con mayor frecuencia en las publicaciones que se refieren a los resultados de prótesis y ha sido utilizada por los fabricantes para promocionar sus productos. El estado del tema se ha distorsionado tanto que hay miembros (no estadísticos) de la profesión médica que insisten en que tanto la libertad «real» como la «actuarial» se mencionen en cada publicación relativa a los resultados a largo plazo de las prótesis. La ciencia médica está sufriendo una catástrofe y debemos actuar con rapidez y decisión para evitar más daños.

¿QUÉ DEBEMOS HACER?

- Debemos dejar de utilizar el término «libertad real (actual)». Sinónimos de «real» son «eventual» y «corriente», y la implicación de su uso es que es más real que la estimación actuarial. No hay razón para abandonar la expresión «incidencia acumulativa» si eso es lo que los autores quieren comunicar, pero debe utilizarse en el contexto adecuado.
- La incidencia acumulativa (desde 1994 llamada «incidencia real» en las publicaciones sobre cardiopatía valvular) no debe utilizarse para definir o comparar resultados de prótesis. Esto debe hacerse con métodos actuariales.
- Todos los resultados llamados «libertad real» publicados en la literatura médica o en archivos comerciales deben ser considerados como descrip-

ciones inválidas de los resultados protésicos. Sólo deben utilizarse los resultados actuariales para describir resultados. Cualquier afirmación basada en la «libertad real» de hechos relacionados con la prótesis deberían ser considerados como científicamente inválidos y potencialmente confusos.

En conclusión, la revista no publicará más resultados basados en la «libertad real» en artículos relativos a los resultados a largo plazo de prótesis valvulares. Preguntaremos a los autores acerca de la incidencia acumulativa si es relevante, pero no para medir la durabilidad o calidad de un sustituto determinado, para lo que se requieren los resultados actuariales. Este abordaje debe ser consistente en las publicaciones científicas y en material de propaganda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blackstone EH. Actuarial and Kaplan-Meier survival analysis: there is a difference. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:973-5.
2. Cutler SJ, Ederer F. Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chronic Dis* 1958;8:699-712.
3. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
4. Berkson J, Gage RP. Calculation of survival rates for cancer. *Mayo Clin Proc* 1950;25:270.
5. Blackstone EH, Kirklin JW. Death and other time-related events after valve replacement. *Circulation* 1985;72:753-67.
6. Blackstone EH, Kirklin JW. Recommendations for prophylactic removal of heart valve prostheses. *J Heart Valve Dis* 1992;1:3-14.
7. Grunkemeier GL, Jamieson WR, Miller DC, Starr A. Actuarial vs. actual risk of porcine structural valve deterioration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:709-19.
8. Bernoulli D. Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite Vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir. *Mém de l'Académie Royale de Science* 1760;1-45.
9. Bodnar E, Haberman S, Wain WH. Comparative method for actuarial analysis of cardiac valve replacements. *Br Heart J* 1979;42:541-52.
10. Banbury MK, Cosgrove DM 3rd, Lytle BW, Smedira NG, Sabik JF, Saunders CR. Long-term results of the Carpentier-Edwards pericardial aortic valve: a 12-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998;66 Suppl 6:73-6.



BIOMED



unidix

Especialistas en cirugía cardiovascular

desde 1977 al cuidado de tu salud



91 803 28 02



info@biomed.es