

## Editorial

# Lo blanco nunca es del todo blanco; lo negro nunca es del todo negro; lo gris, siempre es gris; y lo gris, a mí, no me gusta



White is never entirely white; black is never entirely black; grey is always grey; and grey, I don't like it.

José L. Pomar

El Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico y Universidad de Barcelona, Barcelona, España

El lunes, hablando con el Editor Jefe de Cirugía Cardiovascular sobre el tan reciente Congreso Anual del *European Association for Cardiothoracic Surgery* (EACTS) celebrado en Lisboa y comentando sobre los acontecimientos que tuvieron lugar con motivo de la presentación de los 10 años del estudio SYNTAX y los 5 años del EXCEL, me propuso, subliminalmente, escribir una breve editorial. No me vio muy convencido y pocos minutos más tarde me dijo que si estaba muy ocupado, le sugiriera nombres.

Pensé en darle el nombre de algunos excelentes cirujanos que, con más amplia experiencia en la revascularización coronaria que la mía, podrían escribir con propiedad sobre el tema.

Pero con la almohada, entendí que era un poco de cobardes no dar mi opinión sobre la disputa entre PCI y CABG, anglicismos ambos pero que todos los que nos dedicamos a esto de la Medicina Cardiovascular, sin excepción, entendemos desde hace años. Demasiados años en algunos casos.

Por ir al grano. Se ha dicho que las interpretaciones de los datos son siempre discutibles, pero que los datos, los números, no.

Pero lo cierto es que los números salen de datos recogidos por personas y las personas podemos equivocarnos; y esos mismos números hacen referencia a acontecimientos cuyas definiciones deben ser minuciosas y no dar lugar a múltiples interpretaciones.

En Ciencia, y en consecuencia en lo que damos en llamar Medicina Científica o basada en la evidencia, comparar dos alternativas de tratamiento para asegurar las posibles ventajas de una sobre otra se ha venido realizando mediante estudios de grandes series de pacientes, clínicamente comparables, y a quienes, de manera aleatorizada y prospectiva, se ha realizado una u otra de las opciones a valorar. Estudios prospectivos, largos y muy costosos, no solo en horas de trabajo para los investigadores, sino también desde el punto de vista pecuniario. Esto último ha hecho que estos grandes ensayos hayan, casi siempre, precisado del apoyo - obviamente con determinado interés, legítimo, en principio - de una industria farmacéutica o de implantantes, sin la que llevarlos a cabo sería prácticamente imposible.

Y ahí radica, al menos en parte, el título de este editorial. El trigo puede estar limpio, y estoy convencido de que se intenta, pero nunca se puede asegurar que no quede algo de paja.

El debate entre PCI y CABG no es nuevo. Se han hecho tantos estudios clínicos que solo enumerarlos nos llevaría a ser imprecisos y dejar alguno en el tintero. Muchos, muchos pacientes, mucho, mucho trabajo y mucho, mucho dinero. Y seguimos.

El estudio Syntax<sup>1</sup> ha sido, sin lugar a dudas, el más importante de todos ellos, aunque no el único validado por la inmensa mayoría.

Las guías clínicas actuales en la revascularización del miocardio, tanto de las sociedades europeas como de las norteamericanas, se basan en sus resultados, y en ellos, lo que es innegable es que las recomendaciones de Clase I A, es decir, que se apoyan en datos objetivos procedentes de más de un ensayo prospectivo, auditado y publicado en una revista de prestigio, indican que la cirugía es el tratamiento idóneo en cualquiera de las diversas presentaciones de la cardiopatía isquémica. De forma similar, esas guías indican que, en determinados subgrupos de pacientes, y especialmente aquellos en quienes la cirugía puede conllevar un riesgo excesivo o inasumible, y en aquellos cuya anatomía es favorable para la implantación de *stents* y no presentan enfermedad de los tres vasos o del tronco común, es una alternativa aceptable con resultados, al menos a medio plazo, adecuados.

El estudio SYNTAX<sup>2</sup> mostró que a los pacientes con enfermedad de tres vasos con elevado score, es decir, con mayor complejidad técnica para implantar un *stent* en sus lesiones, la cirugía ofrecía claramente un mejor pronóstico a medio plazo, al igual que en los pacientes con enfermedad diabética insulino-dependiente.

Por el contrario, en pacientes con lesiones de uno o dos vasos que no implicaran el tramo proximal de la descendente anterior y con score bajo o medio, el intervencionismo podía considerarse una alternativa adecuada, no inferior a la cirugía, cuando menos durante los años que se habían analizado en su momento.

Un primer problema surgió con los pacientes con cardiopatía isquémica y diabéticos. El SYNTAX<sup>2</sup> y posteriormente el estudio FREEDOM<sup>4</sup>, dedicado monográficamente a esos pacientes, con una muestra suficiente como para que existiera una esperable significación estadística, recomendó abiertamente la cirugía a todos aquellos en los que no existiera un riesgo operatorio desmesurado.

El segundo, surgió del hallazgo del grupo de pacientes que presentaban lesiones en el tronco común. En este subgrupo del Syntax, sin ser objetivo ni primario ni secundario del estudio, se vio que la esperanza de vida a los 3 años era similar y, aun siendo específicamente advertido en la publicación por sus autores de que se trataba tan sólo de hallazgos colaterales, incitó a algunos hemodinamistas a realizar angioplastias del tronco, apoyados por dichos hallazgos, en pacientes de riesgo bajo y score medio o alto.

El estudio EXCEL<sup>3</sup>, al igual que el SYNTAX soportado financieramente por la industria, se diseñó específicamente para ver la potencial ventaja de una de las dos técnicas, PCI y CABG, en estos pacientes con lesión grave de la luz del tronco común.

Estas pasadas semanas, en el TCT en San Francisco, Gregg Stone presentó los resultados a los 5 años del EXCEL y la semana pasada

en Lisboa, en la EACTS, se presentaban los del SYNTAX<sup>4</sup> a los 10 años y en la misma sesión, David Taggart, su personal interpretación de los datos del EXCEL<sup>3</sup> a los 5 años.

Y aquí tenemos el conflicto. Los datos están ahí, pero

¿Son los datos, esos datos, fidedignos?

¿Son éstos representativos de los que se quiere evaluar?

¿Es el análisis estadístico de los datos correcto?

¿Es la presentación de los resultados la científicamente adecuada?

¿Es la interpretación coherente?

Vayamos por partes.

El número de centros participantes es internacional y elevado. En principio, la muestra es muy diversa y por tanto aparentemente adecuada para un trabajo de investigación donde interesa disponer de datos no concentrados en un área determinada. Los investigadores principales, de los EEUU y de Europa, son conocidos, muchos lo fueron en el Syntax, y contaban con los medios suficientes y capacidad profesional para llevar a término un estudio de estas características. Modificar los datos no es tarea fácil ni creíble, por lo que, aún siendo los centros o sus fundaciones, financiadas económicamente por la industria de una de las partes, su capacidad de manipular los datos es prácticamente nula.

¿Representan los datos obtenidos la información necesaria para dilucidar la pregunta del estudio?

Fiedhelm Beyersdorf, Editor en Jefe del European Journal of Cardiothoracic Surgery, moderó con acierto una sesión en la que diversos expertos tuvieron ocasión de escuchar la presentación de los resultados del EXCEL<sup>3</sup> a los 5 años y del SYNTAX<sup>4</sup> a los 10 años.

Nick Freemantel, panelista y profesor de la Universidad de Londres, mostró que, en realidad, aun cuando ambos estudios indican que la mortalidad por cualquier causa es estadísticamente menor con la cirugía, en el EXCEL hay tan solo 56 y en el Syntax 91 pacientes con afectación aislada del tronco común. La muestra es obviamente pequeña, con muy pequeño valor estadístico. Son múltiples estudios y en la mayoría se trata de comparar pacientes multivaso con tronco con los que no tienen enfermedad del tronco, no explicándose la razón por la que no se lleva a cabo un análisis multivariado de manera específica del riesgo de los diferentes componentes y de los afectos de lesión del tronco cuyo tratamiento es el que se pretende valorar.

Concluye que la PCI, claramente tiende a aumentar las probabilidades de mortalidad con el tiempo, algo muy importante e innegable; que el hecho de que exista una lesión de tronco no es tan evidente conlleva un riesgo especial, es exagerada, lo que hace que no exista una evidencia clara de que los enfermos con tronco severo sean diferentes, en contra de lo que se ha especulado siempre, aunque eso no quiere decir que no lo sean. Es una observación estadística, de probabilidad. Y con esa visión, todos los autores firmantes de estos estudios y quienes los discuten pueden tener razón al no ser definitivos los resultados por lo antes explicado.

Es evidente, por otra parte, que las definiciones del protocolo son fundamentales. No siempre fáciles de interpretar y eso lleva a que, en todos los estudios, además del denominado *Steering Committee* existan comités como el DSMC (*Data and Safe Monitoring Committee*) que vela por la posibilidad de, en cualquier momento,

interrumpir de manera casi inmediata un estudio por evidenciar una clara diferencia que haría inmoral ofrecer a los pacientes la alternativa, o el CEC (*Clinical Events Committee*) donde se evalúan todos los acontecimientos adversos de ambas terapias y se asegura que estos se vean reflejados en los resultados.

Una de las más importantes objeciones de David Taggart al artículo enviado al New England Journal of Medicine por el Dr. Stone<sup>3</sup> y sobre el que se basó su presentación en el TCT, es que la definición de Infarto Agudo se cambió durante la realización del estudio, algo que Gregg Stone niega rotundamente y recomienda se lea el protocolo

publicado previamente en el propio New England en su momento<sup>5</sup>. Adicionalmente, y es importante también, el Dr. Taggart explica como al incluir los infartos acaecidos durante la realización de cualquiera de los dos procedimientos, castigaba a la cirugía al incrementar los eventos serios (*MACCEs*), algo que otros ensayos clínicos como NOBLE<sup>6</sup>, consideraban este hecho como una imparcialidad. ¿Es esto así? ¿Estaríamos todos de acuerdo? ¿Fue lo pactado al inicio del EXCEL? Discutible, cuando menos, pero como veremos puede ser cierto. Y lo es que la mortalidad por un infarto durante el procedimiento es mayor que la que puede ocurrir en el seguimiento. Si evaluamos dos técnicas, personalmente, creo que todo lo que ocurre durante o después, y es considerado un acontecimiento grave, debe ser tenido en cuenta.

La Editora Jefe del JAMA Internal Medicine, la Dra Rita Redberg, Cardiologa de San Francisco, parte también del panel de expertos durante el EACTS de Lisboa, consideró que estos debates no son, desgraciadamente, hechos aislados. Cada día son más frecuentes. Que es innegable que la colaboración de la Industria puede ser imprescindible para realizar estos estudios pero que su participación en la redacción o presentación no se ajusta a la ética en la que nos movemos. No podría, a título personal, jamás quitarle la razón; pero es importante asegurar que la única persona imbricada directamente con la industria de entre los 27 afirmantes en el trabajo remitido al NEJM (David Taggart finalmente decidió se le excluyera de entre los autores del artículo, no sin algunos problemas) es un cirujano que, posteriormente a la obtención de los datos, encauzó su carrera como director médico de una compañía relacionada con el PCI, pero también con intereses y comprometida con la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea. Así mismo, la Dra Redberg, hizo énfasis en el papel de los que revisan los manuscritos y los editores, en este caso del NEJM, lo que dio a pensar a algunos asistentes que les acusaba de poco profesionales o cuando menos negligentes si las aseveraciones de Taggart eran ciertas. Felicitó al cirujano de Oxford, de cuyo John Radcliffe Hospital salieron muchos de los pacientes del estudio, por su coraje y ética al denunciar los hechos.

De la misma manera lo hizo Stephen Fremes de Toronto, experto en ensayos clínicos; mostró que alguna diapositiva importante no fue presentada en el TCT y en ella se veía que, a los 5 años, si se excluían los primeros 12 meses, la ventaja era muy significativa en favor de la cirugía, y esta ventaja parecía claramente incrementarse con el tiempo. Probablemente el factor fundamental era la inclusión del infarto perioperatorio o tan sólo del que aparece en el seguimiento por el tipo de definición. De hecho, estudios como el FREEDOM5 indican que aun cuando en los dos primeros años las curvas de supervivencia pueden ser favorables al intervencionismo, estas se cruzan y a los 5 años son claramente a favor de la cirugía. De hecho, en el EXCEL, se constata un 6.2% de infarto perioperatorio en cirugía, mientras que en el FREEDOM es de tan solo 1.7% y en el SYNTAX del 2.9%. A los 3 años, en EXCEL es de 8.3% pero de 3.6% en SYNTAX para los pacientes operados.

La incidencia de infarto durante el procedimiento depende enormemente de la definición del mismo en el protocolo. La denominada segunda definición universal de IM, penaliza grandemente a PCI; mientras que la denominada tercera definición universal no penaliza a ninguno de los dos procedimientos, la llamada SCAI, penaliza enormemente a la cirugía. Y Taggart, argumenta que se cambió la definición en el EXCEL sin tener una aprobación tácita de los investigadores, aunque el Dr. Kappetein, aseguró en público que el cirujano inglés lo conocía y hasta entonces no había denunciado ningún supuesto cambio. Stone, por su parte, repetimos, asegura no hubo cambios respecto al protocolo aprobado por todos. Pero, comenta Fremes que, en el EXCEL se empezó con la tercera definición universal, que no penaliza a ninguno, y se modificó por la SCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions) que obviamente favorece a PCI. ¿Es entonces un problema real de

más infartos en un grupo que en otro o tan solo una cuestión de definiciones?

Por otra parte, el SYNTAX a 10 años ya no ha sido financiado por el “sponsor” inicial, la Industria, sino por una sociedad científica, la *German Foundation for Heart Research*.

En este último, conocido como Syntax Max, la ventaja de la cirugía, tras un análisis multivariado, es igualmente significativa.

¿Cómo pueden estos datos afectar a las recomendaciones de las guías clínicas actuales de la ESC-EACTS?

La cirugía, se dice en ellas, es una indicación Clase IA tanto en los pacientes multivazo con Syntax Score alto como en los de medio o bajo y en aquellos con o sin diabetes; e igualmente Clase IA para los que presentan una lesión severa del tronco común.

De los resultados de ambos ensayos clínicos no se infiere, en absoluto, la necesidad de cambiar estas recomendaciones para la cirugía. Para PCI, indican tan sólo Clase IA para la enfermedad MV en no diabéticos o el tronco con un Syntax Score, en ambos casos, inferior a 23.

Quizás a modo de resumen, hoy por hoy, la cirugía de revascularización es la opción más recomendada a todos los pacientes con una afectación extensa de la circulación coronaria, siempre que el riesgo de la intervención sea asumible.

La terapia intervencionista es una alternativa aceptable cuando el riesgo quirúrgico es elevado y en consecuencia, individualizar los casos es fundamental.

Aun cuando muchos cardiólogos y cirujanos consideran el denominado *Heart Team* una falacia y un concepto denostado o trasnochado, es cada vez mas evidente la necesidad de buscar, de manera colegiada, la mejor opción para cada paciente. Un conocimiento de la realidad del enfermo, sus aspiraciones, sus posibilidades físicas y psíquicas, sus riesgos e incluso el soporte familiar y asistencial de su entorno deben considerarse antes de, de manera unilateral, tomar decisiones terapéuticas en pacientes que, por su condición vulnerable inherente al conocimiento de su cardiopatía, pueden ser fácilmente inducidos a uno u otro tipo de tratamiento

por intereses espurios de unos pocos profesionales o instituciones sin escrúpulos. A pesar de las magníficas guías clínicas, lo blanco nunca es del todo blanco ni lo negro del todo negro. Y lo gris, siempre es gris. Pero el *Gray System*, nada que ver con lo gris y en representado en el panel por Holger Jens Schünemann, epidemiólogo de la MacMaster en Canadá cobra cada día mas importancia.

Como comentó el Secretario General, Dr. Pagano, nunca mejor las palabras de Voltaire “*I disapprove of what you said but I will defend to the death your right to say it*” para recordarnos la necesidad de diálogo y la capacidad de ser unos profesionales de mente abierta a las novedades, a la ciencia y, sobretodo, al cuidado de los pacientes.

Quien desee escuchar y ver la sesión completa que tuvo lugar en Lisboa durante el 33 Congreso Anual de la *European Association for Cardiothoracic Surgery*, puede hacerlo, muy fácilmente, en <https://www.ctsnet.org/article/outstanding-sessions-33rd-acts-annual-meeting-live-ctsnet>

## Bibliografía

1. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW, et al. The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J*. 2006;151:1194–204.
2. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus - eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375:2223–35.
3. Stone GW, Kappetein P, Sabik JF, et al. Five year outcomes after PCI or CABG for Left main coronary disease. *New England Journal of Medicine*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1909406>.
4. Thuijs D, Kappetein P, Serruys P, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10 year follow up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *The Lancet*. 2019;394:1325–34.
5. Farkouh M, Domanski M, Sleeper LA, Siami F, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2012, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1211585>.
6. 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, randomized open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388:2743–52.