

## Comentario editorial

## Cirugía, intervencionismo coronario y mortalidad: algunos aspectos metodológicos



## Coronary artery bypass, percutaneous coronary intervention, and mortality: a reflection on methods

Roberto Elosua<sup>a,b,c,\*</sup><sup>a</sup>Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España<sup>c</sup>Facultat de Medicina, Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya, Vic, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 2 de diciembre de 2023

En un reciente artículo de *Revista Española de Cardiología*, Formica et al. presentan una revisión sistemática y metanálisis<sup>1</sup>. El objetivo principal de este estudio fue comparar la efectividad de la revascularización quirúrgica frente a la intervención coronaria percutánea (ICP) en la reducción de la mortalidad a muy largo plazo (superior a 5 años) en pacientes con lesiones en el tronco común de la arteria coronaria izquierda o con enfermedad multivaso compleja.

Las revisiones sistemáticas constituyen un diseño de investigación científica cuya unidad de análisis son los estudios originales primarios<sup>2</sup>. Este tipo de diseño permite sintetizar la información científica disponible, habitualmente proporcionando un estimador ponderado del efecto de una intervención o la magnitud de una asociación entre una exposición y un evento de interés mediante el uso del metanálisis.

El artículo de Formica et al.<sup>1</sup> es muy interesante desde una perspectiva tanto clínica como metodológica. En este comentario editorial presentamos algunas reflexiones de índole metodológica, algunas de carácter general y otras más específicas, respecto a esta revisión sistemática.

**Registro de revisiones sistemáticas.** Al igual que en los ensayos clínicos, existe un registro específico para las revisiones sistemáticas llamado PROSPERO<sup>3</sup>. Este registro tiene como objetivo prevenir la duplicación de esfuerzos y garantizar la transparencia reduciendo el riesgo de sesgos. Formica et al. registraron su revisión<sup>1</sup>, y los objetivos y la metodología presentados en el artículo se ajustan a lo declarado inicialmente por los autores.

**Cumplimiento de recomendaciones PRISMA.** Los autores siguen las recomendaciones PRISMA para la presentación de objetivos, metodología, resultados y conclusiones de revisiones sistemáticas<sup>4</sup>. Destaca la clara definición de fuentes de información y criterios de búsqueda utilizados para identificar estudios relevantes para la pregunta planteada, así como la presentación detallada de los resultados de esta búsqueda.

**Análisis del riesgo de sesgos.** Se realiza un análisis del riesgo de sesgos en los estudios incluidos en el metanálisis. Dado que los sesgos pueden cuestionar y potencialmente invalidar las conclusiones de un estudio, este análisis es crucial en revisiones sistemáticas. En este estudio se emplea un instrumento reconocido para ensayos clínicos, el RoB 2<sup>5</sup>, mientras que para estudios observacionales el recomendado es el ROBINS-E<sup>6</sup>.

**Metanálisis con modelos de efectos fijos o aleatorios.** En el metanálisis se considera la elección entre modelos de efectos fijos o aleatorios<sup>7</sup>. Los modelos de efectos fijos asumen que la magnitud del efecto de la intervención o asociación es constante en todos los estudios, y atribuyen las posibles diferencias al azar y al tamaño muestral. Los modelos de efectos aleatorios permiten variaciones en la magnitud del efecto entre estudios debido a diferencias en las características de los participantes, el tipo de intervención u otras variables no controladas.

Para evaluar la heterogeneidad entre estudios, se utiliza el índice de heterogeneidad ( $I^2$ ). En el caso de Formica et al., el  $I^2$  en el análisis del acontecimiento principal fue del 14,37%, lo que indica que el 85,63% de la variabilidad entre estudios fue atribuible al azar. Es relevante destacar que, en términos prácticos, los modelos de efectos aleatorios otorgan un mayor peso a los estudios pequeños y que el intervalo de confianza del estimador del metanálisis es más amplio, lo que lo convierte en una aproximación más conservadora<sup>7</sup>.

**Digitalización de curvas de Kaplan-Meier.** Para obtener datos individuales de los participantes en cada estudio, los autores digitalizaron las curvas de Kaplan-Meier; lo que les permitió calcular la densidad de incidencia de mortalidad (tasa de incidencia) en cada punto temporal del seguimiento<sup>8</sup>.

**Consideraciones sobre las curvas de Kaplan-Meier y control de heterogeneidad.** Es relevante recordar que las curvas de Kaplan-Meier ofrecen una descripción de la velocidad a la que se manifiesta el evento de interés en cada estudio, sin tener en cuenta posibles diferencias en las características de los participantes que podrían influir en los resultados. Para abordar esta posible heterogeneidad, los autores incorporan un término de fragilidad (*frailty*) en sus análisis<sup>9</sup>. El estadígrafo *frailty* theta cuantifica la variabilidad explicada por este término, que en este estudio es de pequeña magnitud (0,08 u 8%).

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.09.008>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [relosua@researchmar.net](mailto:relosua@researchmar.net)

X @RobertoElosua

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.11.015>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Análisis comparativo mediante regresión de Cox.** Para comparar la densidad de incidencia de mortalidad entre las 2 intervenciones evaluadas, los autores emplean la regresión de Cox, asumiendo la proporcionalidad de riesgos durante el periodo de seguimiento analizado. Para analizar esta proporcionalidad, se utilizan diversas metodologías gráficas como el análisis de las curvas de Kaplan-Meier, las curvas de supervivencia log(-log) —una transformación de las curvas de supervivencia estimadas en los grupos—, la relación entre eventos predichos frente a observados y los residuales de Schoenfeld. En la mayoría de estos métodos gráficos se puede asumir la proporcionalidad de riesgos. Además, en el análisis formal se concluye que no se puede descartar la hipótesis nula de proporcionalidad de riesgos, por lo que esta también se puede asumir.

**Análisis de la mortalidad a largo y muy largo plazo.** Para analizar la mortalidad a largo y muy largo plazo, los autores emplean 2 enfoques metodológicos adicionales: a) un análisis de *landmark*<sup>10</sup> definiendo un punto de truncamiento a 5 años y evaluando la mortalidad en los primeros 5 años y en los años posteriores, y b) un modelo de supervivencia paramétrico que utiliza funciones que permiten asumir riesgos no constantes en el tiempo (*restricted cubic splines*), que compara la supervivencia media entre los 2 grupos en tiempos de seguimiento censurados y predefinidos (en este estudio: 5, 8 y 10 años). Estos enfoques permiten considerar la variabilidad del efecto de la intervención en el tiempo y reconocer que dicho efecto puede cambiar a lo largo del seguimiento.

El análisis de *landmark* se basa en el cambio del momento de inicio del seguimiento. Se definen 2 momentos de inicio: en el momento de la intervención y 5 años después. Aunque proporciona una comparación de la supervivencia media en ambos periodos de seguimiento, no ofrece una estimación del efecto de la intervención en diferentes momentos ni evalúa cómo cambia dicho efecto a lo largo del tiempo. Se observan limitaciones como la selección arbitraria del punto de truncamiento o la pérdida del efecto de la aleatorización, con la posible presencia de variables de confusión entre los grupos de supervivientes en el segundo periodo<sup>11</sup>. Esta estrategia de *landmark* también se ha utilizado en otro tipo de estudios para diferenciar respondedores de no respondedores o para identificar estados-variables cambiantes en el tiempo, como podría ser el caso de pacientes que entran en lista de espera de trasplante cardíaco y el momento en el que se realiza el trasplante.

Los modelos de supervivencia que permiten riesgos no constantes estiman la magnitud del efecto en un tiempo definido. En este estudio ambas aproximaciones proporcionan resultados similares, por lo que respaldan la consistencia de los hallazgos.

Desde el punto de vista clínico, las guías de la *American Heart Association* y la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan la ICP como una alternativa a la cirugía de puente aortocoronario en pacientes con lesiones en el tronco común de la arteria coronaria izquierda o multivaso complejas. Sin embargo, esta recomendación se basa en estudios con un seguimiento limitado a 5 años. En un metanálisis reciente de ensayos clínicos con un seguimiento a 5 años, realizado por los mismos autores, se observó una mayor mortalidad en los pacientes tratados con ICP<sup>12</sup>. No obstante, otros estudios que incluyeron exclusivamente a pacientes con lesiones en el tronco común de la arteria coronaria izquierda no encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre los tratamientos con ICP y cirugía<sup>13</sup>.

La creciente expectativa de vida plantea el interrogante sobre el impacto a largo plazo (> 5 años) de estas intervenciones. Los autores concluyen que hubo una mayor mortalidad en los pacientes tratados con ICP en comparación con los que recibieron tratamiento quirúrgico, especialmente durante los primeros 5 años de seguimiento. Esta mayor supervivencia en los pacientes sometidos a cirugía se tradujo en un aumento de la esperanza de vida de 2,4 meses. Recientemente, Feng et al. han publicado otro

metanálisis para analizar las diferencias en la mortalidad más allá de los 5 años y no se observaron divergencias significativas entre la cirugía y la ICP<sup>14</sup>. Es importante señalar que, por una parte, este metanálisis incluyó 2 estudios pequeños ( $n < 110$ ) y 1 estudio de tamaño mediano<sup>15</sup> que no fueron considerados por Formica et al. y, por otra parte, no se incorporaron datos de los estudios FREEDOM-2019<sup>16</sup> y BEST-2022<sup>17</sup>. Esta diferencia en los estudios originales incluidos en estos 2 metanálisis puede explicar las diferencias en los resultados, y sirve también para reforzar la importancia de los criterios de búsqueda y de inclusión/exclusión en los metanálisis.

Una limitación identificada por los autores, y muy importante, es la variabilidad en los métodos de revascularización percutánea utilizados en los estudios, que además podrían diferir de las prácticas actuales, ya que los pacientes incluidos en los estudios de este metanálisis se seleccionaron en el periodo comprendido entre 2004 y 2013. Las evidencias actuales indican una mayor eficacia de la cirugía sobre la ICP para reducir la mortalidad en pacientes con lesiones coronarias complejas. No obstante, queda abierta la duda de si esta mayor eficacia de la cirugía se mantiene en pacientes con lesiones del tronco común de la arteria coronaria izquierda<sup>13</sup>, así como sobre la eficacia de las nuevas metodologías de ICP.

## FINANCIACIÓN

No hubo financiación específica para este comentario editorial.

## CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Formica F, Hernandez-Vaquero D, Tuttolomondo D, et al. Results beyond 5-years of surgery or percutaneous approach in severe coronary disease. Reconstructed time-to-event meta-analysis of randomized trials. *Rev Esp Cardiol*. 2023 <https://doi.org/10.1016/j.rec.2023.09.007>.
- Ferreira González I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Systematic reviews and meta-analysis: scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:688–696.
- National Institute for Health and Care Research. PROSPERO, International prospective register of systematic reviews. Disponible en: <https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>. Consultado 20 Nov 2023.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:790–799.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
- ROBINS-E Development Group. Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Exposure (ROBINS-E). Launch version, 20 June 2023. Disponible en: <https://www.riskofbias.info/welcome/robins-e-tool>. Consultado 20 Nov 2023.
- Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*. 2011;342:d549.
- Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21:111.
- Rossello X, González-Del-Hoyo M. Survival analyses in cardiovascular research, part I: the essentials. *Rev Es Cardiol*. 2022;75:67–76.
- Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:363–371.
- Bansal A, Heagerty PJ. A comparison of landmark methods and time-dependent ROC methods to evaluate the time-varying performance of prognostic markers for survival outcomes. *Diagn Progn Res*. 2019;3:14.
- Formica F, Galligani A, Tuttolomondo D, et al. Long-Term Outcomes Comparison Between Surgical and Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Disease or Left Main Disease: A Systematic Review and Study Level Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101699.
- Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398:2247–2257.
- Feng S, Li M, Fei J, et al. Ten-year outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for multivessel or left main coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18:54.

15. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122:949–957.
16. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al. FREEDOM Follow-On Study Investigators. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:629–638.
17. Ahn JM, Kang DY, Yun SC, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Multivessel Coronary Artery Disease: Extended Follow-Up Outcomes of Multicenter Randomized Controlled BEST Trial. *Circulation*. 2022;146:1581–1590.