

Revisión a los clásicos

Estudio de Cirugía de la Arteria Coronaria (CASS): un ensayo aleatorizado de cirugía de revascularización coronaria. Datos de supervivencia

14/11/2018

Martín Caicoya Gómez-Morán

Miembro del Consejo editor

Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data

El estudio CASS incluye un registro multicéntrico de pacientes y un ensayo clínico controlado aleatorizado. Está diseñado para evaluar el efecto de la cirugía de revascularización coronaria sobre la mortalidad y resultados de supervivencia. Desde agosto de 1975 hasta mayo de 1979, 780 pacientes con cardiopatía isquémica estable fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento quirúrgico ($n = 390$) o no quirúrgico ($n = 390$) y fueron seguidos hasta el 15 de abril de 1983. A los 5 años, la mortalidad anual promedio para tratamiento quirúrgico fue del 1.1 y para la terapia médica fue del 1,6%. Las tasas anuales de mortalidad en pacientes con enfermedad de un, dos y tres fueron 0.7%, 1.0% y 1.5%; estas mortalidades en los pacientes del grupo médico fueron 1.4%, 1.2% y 2.1%. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Casi el 75% de los pacientes tenían fracciones de eyección de entrada de al menos 0,50. Las tasas de enfermedad en este subgrupo del brazo quirúrgico en enfermos de 1, 2 y 3 vasos fueron, respectivamente 0.8%, 0.8% y 1.2% y las tasas correspondientes en el grupo médico fueron 1.1%, 0.6% y 1,2%. La tasa anual de cirugía de derivación en pacientes que inicialmente fueron asignados para recibir tratamiento médico fue del 4,7%. Las excelentes tasas de supervivencia tanto en pacientes asignados a medicina como a cirugía y la ausencia de diferencias significativas en la supervivencia de ambos grupos, lleva a la conclusión de que pacientes con las mismas características de los enrolados en este ensayo pueden diferir la cirugía de manera segura hasta que aparezca un síntoma de que se requiere la paliación quirúrgica.

Cass Principal Investigators and their Associates . *Circulation* 68, No. 5, 939-950, 1983.

Introducción

En los años 70 del siglo pasado la enfermedad coronaria era la primera causa de muerte y se cobraba un alto porcentaje de las vidas en el mundo occidental. Los tratamientos médicos habían avanzado mucho e incluían modificación del estilo de vida, uso liberal de nitratos, beta bloqueantes y años más tarde calcio-antagonistas. El tratamiento quirúrgico había evolucionado a partir de procedimientos ineficaces como la simpatectomía torácica, la abrasión epicárdica y la ligazón de la mamaria interna hasta el procedimiento de los años en que se realiza el estudio consistente en la de derivación arterial coronaria mediante injerto con vena safena invertida o con de arteria mamaria interna. Los equipos quirúrgicos experimentados realizaban este procedimiento con bajo riesgo para el paciente. Los resultados del seguimiento de los pacientes operados mostraban que en el 60% a 90% se controlaban los síntomas en los meses y años posteriores al bypass[i]

Reconociendo la necesidad de datos objetivos sobre los efectos a corto y largo plazo de la cirugía arterial coronaria, la Subdivisión de Enfermedades Cardíacas del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI) organizó el Estudio de Cirugía de la Arteria Coronaria (CASS) [ii] en 1973. El primer paciente se inscribió en 1974 y la asignación al azar comenzó en agosto de 1975. CASS tiene dos facetas: un estudio prospectivo, aleatorizado, diseñado para comparar los resultados del tratamiento médico y quirúrgico en un subgrupo claramente definido de pacientes con enfermedad de la arteria coronaria confirmada anatómicamente y un registro de pacientes consecutivos sometidos a arteriografía coronaria en los sitios participantes. Dada la importancia de este estudio en cuanto a la práctica médica y al diseño de estudios aleatorizados, se hace a continuación una reseña de su diseño y resultados.

Diseño

Durante el periodo de inclusión se registraron 24959 pacientes a los que se les había hecho una coronariografía por sospecha de angina o por angina confirmada. En la segunda faceta, el ensayo clínico, no participaron varios centros, lo que supone el 23% del total de pacientes. Además el 10% de los registrados ya habían sido estudiados antes de 1975, por tanto no se les ofreció entrar en el estudio. El resto fue examinado para ver si cumplían los criterios de inclusión y si no cumplían los de exclusión. Es importante anotar el esfuerzo realizado para definir ambos y la importancia que esto tiene para aplicar los resultados a los pacientes que se van a tratar. Fueron 10 criterios de inclusión y 8 de exclusión que a continuación se muestran

Los criterios de inclusión fueron:

1. Edad 65 años o menos.
2. Geográficamente accesible para el seguimiento.
3. Juzgado fiable y capaz de comunicarse fácilmente con los médicos participantes.
4. Al menos una manifestación clínica principal de cardiopatía isquémica: angina de pecho o documentada infarto de miocardio. Los pacientes con evidencia anatómica de enfermedad arterial coronaria cuya única manifestación clínica de la enfermedad fue un ECG de ejercicio anormal o arritmia ventricular no fueron elegibles.
5. Angina de esfuerzo, si está presente, no severamente incapacitante (síntomas de gravedad menor a la Clase III de la Sociedad Cardiovascular Canadiense).
6. Intervalo mínimo de 3 semanas entre el infarto de miocardio más reciente y la inscripción. (En la mayoría de los casos, al momento de la cirugía, habían transcurrido al menos 6-8 semanas desde el último infarto de miocardio del paciente).
7. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior a 0,35, excepto en pacientes del grupo B (sección 2.2)
8. Angiograma coronario técnicamente satisfactorio para una interpretación adecuada.
9. Evidencia de enfermedad arterial coronaria anatómicamente significativa, definida como un estrechamiento del 70% o más del diámetro de una parte proximal o media de una arteria coronaria mayor o de rama derivable (A) dos o más vasos o (B) la arteria descendente anterior izquierda o (C) una arteria coronaria admonitoria o (D) la arteria coronaria circunfleja en una circulación dominante izquierda. Los criterios B, C y D representan la enfermedad de un solo vaso.
10. La arteria coronaria es viable sobre la base de la contracción documentada de los segmentos ventriculares y no hay evidencia electrocardiográfica de infarto transmural (Qwave)

Los siguientes criterios fueron motivo de exclusión del estudio aleatorizado:

1. Inscripción en otro estudio aleatorizado de cirugía de la arteria coronaria.
2. Cirugía de arteria coronaria previa.
3. Presencia de enfermedad distinta de la enfermedad arterial coronaria que aumentaría sustancialmente la probabilidad de muerte en 5 años.
4. Síntomas de angina inestable o progresiva durante los 2 meses previos a la angiografía coronaria. La angina inestable se definió como los episodios de dolor isquémico cardíaco que justificaban la hospitalización de emergencia por infarto de miocardio sospechado o inminente. En ausencia de cambios enzimáticos sugestivos de necrosis de miocardio, los cambios transitorios de ECG registrados durante uno o más episodios de dolor se consideraron documentación de esta condición.
5. Problema clínico primario, insuficiencia cardíaca congestiva (clase funcional III o IV de la New York Heart Association).
6. Obstrucción de la arteria coronaria principal izquierda que causa una reducción de diámetro superior al 70%. (Por lo tanto, los pacientes con menos del 70% de obstrucción de la arteria coronaria principal izquierda se pueden aleatorizar.)
7. Un aneurisma del ventrículo izquierdo que probablemente requiera resección quirúrgica.
8. Regurgitación mitral probablemente requiera el reemplazo de la válvula.

Como resultado de aplicar estos estrictos criterios, del registro se excluyó al 28,3% por tener enfermedad mínima o no padecerla, al 4,9% por no ser operable, al 35,5% por angor clase III, o IV al 1,5% por tener la descendente anterior con obstrucción mayor del 70% y todavía al 16,1% por el resto del conjunto de razones antes expuestas. De manera que **solo el 12,7% quedo como elegible**. De ellos, 1319 declinaron participar o su médico lo desaconsejo. Porque para participar en este estudio se exigió **consentimiento informado** por escrito. Al final de 24559 pacientes resgistrados se aleatorizaron 780. Esto muestra las dificultades que surgen cuando se realiza un ensayo clínico riguroso en el que se establecen los criterios de inclusión y exclusión. Hoy día es un buen ejemplo lo que ocurre con el proyecto de ensayo clínico sobre la enfermedad de Alzheimer [iii]: Para conseguir un numero de incluidos de 25000, la N necesaria, se necesita informar a 37,5 millones de pacientes, 10% serán referidos al cribado, se espera que el 20% desistan, se queda en 150000 examinados, de ellos, solo 20% serán elegibles.

En el caso del CASS, con esta reducida N resultante de aplicar los criterios y la voluntariedad, se cumplía con el tamaño de la muestra para los criterios de potencia, valor de la p y número esperable de acontecimientos en ambos brazos especificados ². En la aleatorización se realizaron estratificación. En primer lugar tres subgrupos: (A) aquellos con angina que incapacita gravemente y función ventricular normal, (B) aquellos con angina que incapacita gravemente y función ventricular reducida, y (C) aquellos que sobrevivieron al miocardio infarto. Aunque la estratificación primaria de los pacientes aleatorios se basó en las características clínicas, la gravedad y el alcance de la enfermedad de la arteria coronaria anatómica y la calidad de la función ventricular izquierda se consideraron determinantes pronósticos importantes. En consecuencia, el procedimiento de aleatorización se diseñó para igualar el número de pacientes con enfermedad de uno, dos y tres vasos en los grupos tratados quirúrgicamente y médicamente. La estratificación adicional del paciente creó sesenta y seis estratos. El valor de N elegido para cada estrato dependió de la cantidad de pacientes que se esperaba ingresar. Por lo tanto, a un estrato con una pequeña población prevista se le asignó un pequeño valor para N, mientras que a un estrato con una población predicha mayor se le asignó un valor mayor para N. Dentro de cada estrato, el 50% al azar se asignó al

tratamiento médico y el 50% al quirúrgico. El orden de los casos dentro de cada grupo de tratamiento se determinó a partir de una permutación aleatoria. Este complejo diseño permitiría un análisis estratificado que va a ser el que finalmente aporte un conocimiento que servirá para la toma de decisiones en la práctica clínica. De no haber estratificado la muestra no se hubieran podido obtener de este estudio resultados concluyentes, hubieran sido generadores de hipótesis.

El seguimiento comienza en el momento de la aleatorización, de manera que se evita cualquier sesgo que pudiera ocurrir si se dilatara la aleatorización y acontecimientos sobrevenidos hicieran a los investigadores modificar la asignación o excluir casos. El seguimiento está descrito como anual, telefónico para conocer el status de salud: mortalidad, infarto de miocardio.

En el análisis, además de evitar ese sesgo, que los autores ² describen como posible en el diseño, también mencionan que evitaron otro si hubieran incluidos como quirúrgicos los pacientes que se transfieren del brazo clínico al quirúrgico porque allí serán peores y en el que estaban son casos muy deteriorados que si se excluyen mejora el pronóstico médico.

La técnica de análisis se realiza mediante Kaplan Meier. En el diseño se advierte que se harán dos KM alternativos. En una estimación de Kaplan-Meier, el tratamiento quirúrgico se utilizará como una fuente de ajuste para las transferencias del tratamiento médico al quirúrgico. Por lo tanto, el período postoperatorio no se incluirá como supervivencia observada para pacientes aleatorizados a tratamiento médico y luego transferidos al tratamiento quirúrgico. En uno el final en los brazos médico incluye que se hayan pasado a cirugía, como punto final, además de muerte, pérdida de seguimiento. Con Cox se ajusta por variables independientes y tiempo dependientes que permite conocer cambios en síntomas o anatomía que producen transferencia de medicina a cirugía.

El esfuerzo por asegurar la calidad del estudio es importante y ejemplar. Hay un cuidado grande por establecer todas las definiciones clínicas, quirúrgicas y angiográficas y además de un Steering Committee para todo el ensayo se establece 4 específicos : angiografía, cirugía, electrocardiografía y de monitorización de datos y consejo de política.

Resultados

Los resultados, publicados en 1984 en Circulation, motivo de esta reseña, muestran de manera contundente que no hay diferencias en los resultados cuando se analizan por intención de tratar, la manera correcta de hacerlo en los ensayos clínicos.

En los años sucesivos se realizaron múltiples análisis de subgrupos que demostraban en qué tipo de pacientes el by-pass coronario podría ser recomendado. Esto ha quedado como una evidencia, sobre todo cuando se ha confirmado con otros ensayos clínicos.

Comentario

A lo largo de esta reseña he hecho hincapié en aspectos del diseño que van a condicionar la credibilidad de los resultados. El estudio CASS se puede considerar ejemplar, marca una época una forma de abordar las incertidumbres médicas mediante ensayos clínicos. El esfuerzo realizado en el diseño se traduce en las 37 páginas del artículo donde los describen minuciosamente y cumplidamente. Es algo excepcional para la época como se puede ver en otra reseña publicada en esta sección referente a un problema clínico semejante: es la cirugía conservadora de mama tan eficaz como la cirugía radical en cáncer de mama localizado de menos de 2 cm.

En el primer artículo que comunican resultados, que se comenta en esta reseña, solo advierten que no hay diferencias entre ambos grupos. Eso inclinaría a no introducir la técnica quirúrgica, más lesiva y cara. Lo interesante de este estudio es que ya en el diseño habían previsto varios estratos y se había realizado una aleatorización dentro de cada uno de ellos. Tres fueron los principales, ya señalados: el tipo de angina por un lado, la extensión de la enfermedad coronaria y el status de la función ventricular. Esto es de suma importancia porque desde el punto de vista estadístico podemos decir que hay varios estudios y que los datos pueden ser examinados en cada estrato como si fuera un estudio independiente. De manera que no se producen dos tipos de sesgos, frecuentes en el análisis. Por un lado, cuando los subgrupos no estaban pre-establecidos, el analista puede bucear en los datos hasta encontrar características de los sujetos incluidos que muestren en el análisis las diferencias buscadas. En segundo lugar, se produce un problema de múltiples comparaciones. Como se sabe, la estadística se basa en un concepto, o teoría, que dice que las medias de la población en estudio se distribuyen normalmente. Por tanto si las medias pertenecen a la misma población su diferencia el 95% de las veces es inferior a esa distancia dividida por la raíz cuadrada del tamaño de la muestra. Ese es el valor máximo de la z en la distribución normal. Ahora bien, si realizamos muchas veces el experimento sobre la muestra, al final, solo por azar, alguna vez encontraremos diferencias tan grandes cuyo valor de la z dice que diferencias como esa ocurren menos del 5%: el valor de la p es menor de 0,05. Por eso en comparaciones múltiples se debe ajustar la p, eso es obligado en análisis de subgrupos.

En 1984, a los 5 años de seguimiento^[iv] se observa que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de supervivencia o en la tasa de infarto de miocardio entre los subgrupos de pacientes asignados aleatoriamente a terapia médica y quirúrgica cuando se analizaron según la asignación inicial del grupo, el número de vasos enfermos o la fracción de eyección. Pero en la comunicación a los 10 años de seguimiento, en 1990^[v] se identificaron dos subgrupos con una ventaja quirúrgica significativa: 1) pacientes con estenosis de arteria coronaria descendente anterior izquierda 70% y una fracción de eyección <0,50 y

2) pacientes con enfermedad de arteria coronaria de tres vasos y una fracción de eyección $<0,50$. En ambos grupos, la cirugía de derivación coronaria tuvo un efecto beneficioso estadísticamente significativo sobre la supervivencia ($p < 0,05$).

Aquí podemos observar un posible problema que en los diseños de hoy día se evita. Es el examen repetido de los datos sin ajustar por la p . Quizá el momento en que esto se modifica fue cuando se analizan antes de lo previsto los datos del ensayo clínico Physician Health Study en el que se pretendían saber dos cosas: si la aspirina a bajas dosis evitaba las muertes coronarias, y los infarto, y si los betacarotenos protegían del cáncer de pulmón. En el curso del estudio, si estar previsto en el diseño, se analizaron los datos antes de lo previsto porque se sospechaba que la aspirina estaba protegiendo más de lo esperado y se consideraba inmoral sustraer a los del grupo placebo de este beneficio. Desde entonces los ensayos clínicos en el diseño especifican qué, cuándo y cuántas veces se analizarán los resultados. En el CASS aun no estaban claros estos conceptos

- [i] Rahimtoola SH: Coronary bypass surgery for chronic angina 1981: a perspective. *Circulation* 65:225,1982
- [ii] The principal investigator of CASS and their associates. The National Heart, Lung, and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study (CASS. *Circulation* 63 (suppl I), 1981.
- [iii] For Scientists Racing to Cure Alzheimer's, the Math Is Getting Ugly. NYT 23 julio 2018. {Disponible en <https://nyti.ms/2O2e3SY>}
- [iv] Cass principal investigator and their associated. Myocardial infarctation in the CASS. *N Engl J Med* 1984; 310: 750-8
- [v] Chaitman B et al .Coronary Artery Surgery Study (CASS): Comparability of 10 year survival in randomized and randomizable patients. *JACC* 1990, 16: 1071-78

Bibliografía

- Rahimtoola SH: Coronary bypass surgery for chronic angina 1981: a perspective. Circulation* 65:225,1982
- The principal investigator of CASS and their associates. The National Heart, Lung, and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study (CASS. Circulation)*
- For Scientists Racing to Cure Alzheimer's, the Math Is Getting Ugly. NYT 23 julio 2018. {Disponible en {Disponible en <https://nyti.ms/2O2e3SY>}*
- Cass principal investigator and their associated. Myocardial infarctation in the CASS. N Engl J Med 1984; 310: 750-8*
- Chaitman B et al .Coronary Artery Surgery Study (CASS): Comparability of 10 year survival in randomized and randomizable patients. JACC 1990, 16: 1071-78*

e-notas de evaluación

Autores/as:

Título: Estudio de Cirugía de la Arteria Coronaria (CASS): un ensayo aleatorizado de cirugía de revascularización coronaria. Datos de supervivencia

Nº 12 de 2018

Disponible en: [Enlace a la noticia](#)