

Manipulación de datos y conflicto de interés como conductas inapropiadas en la ética de la investigación:

El caso del estudio *Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL)*

Carlos Felipe Barrera-Ramírez
Centro Hospitalario La Concepción
carlosfbarrera@yahoo.com

ISSN 1989-7022

Data manipulation and conflict of interest as misconduct in research ethics:

The case of the *Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL)* study.

RESUMEN: La ciencia se sustenta en la veracidad de los datos de investigación, y por ende, en la confianza sobre la integridad moral y profesional de los investigadores. Sin embargo, diversos factores ocasionan que la conducta inapropiada en la investigación sea un problema vigente.

Revisamos los problemas éticos en el ensayo *Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL)*, que comparó el intervencionismo coronario percutáneo frente a la cirugía de revascularización en la enfermedad del tronco coronario izquierdo con un SYNTAX score ≤ 32 .

Preocupaciones sobre la metodología, actividades asociadas a la veracidad de los datos, y conducta inapropiada durante la investigación son advertidas en este estudio de caso. Se concluye sobre la necesidad de revisar y reconsiderar la vigencia e importancia de los aspectos bioéticos en la investigación clínica, aspectos que no pueden soslayarse.

ABSTRACT: Science is based on the veracity of research data, and therefore, on trust in the moral and professional integrity of researchers. However, various factors caused inappropriate conduct in the investigation to be a current problem.

We review the ethical issues in the *Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL)* trial, which compared percutaneous coronary intervention versus bypass surgery for left main coronary artery disease with a SYNTAX score ≤ 32 .

Concerns about the methodology, activities associated with the veracity of the data, and inappropriate conduct during the investigation are announced in this case study. It is concluded on the need to review and reconsider the validity and importance of bioethical aspects in clinical research, aspects that cannot be ignored.

PALABRAS CLAVE: Manipulación de datos; Conflicto de interés; Bioética; Conducta inapropiada

KEYWORDS: Data manipulation; Conflict of interest; Bioethics; Misconduct

Introducción

Gracias a la investigación científica la humanidad ha logrado avances extraordinarios en el conocimiento de la naturaleza, en su intervención y en su mimesis. La investigación científica es ordenada, planificada, y como resultado de grandes errores a lo largo de la historia de la humanidad, en la actualidad considera la regulación legal y ética que rige al ser humano. Exige disciplina, honestidad y rigurosidad, entre otras condiciones (Pino-Lozano P.J., 2015). El investigador en su actuación deontológica opera sin sesgo, considerando antecedentes y fundamento de su actuación y debe ser objetivo en la valoración de los resultados de su trabajo por la repercusión científica y social que pueda tener.

La Oficina de Integridad en la Investigación (ORI) define la mala conducta en la investigación como la "*fabricación, falsificación o plagio al proponer, realizar o revisar una investigación, o al informar sobre los resultados de la investigación*" ("Definition of Research Misconduct | ORI - The Office of Research Integrity," n.d.), en donde los conceptos de



fabricación, falsificación, plagio y mala conducta en la investigación son definidos como a continuación se indican:

- **“Fabricación** consiste en crear datos o resultados y registrarlos o informarlos.
- **Falsificación** es manipular materiales, equipos o procesos de investigación, o cambiar u omitir datos o resultados de manera que la investigación no esté representada con precisión en el registro de la investigación.
- **Plagio** es la apropiación de las ideas, procesos, resultados o palabras de otra persona sin dar el crédito apropiado.
- La mala conducta en la investigación no incluye errores honestos o diferencias de opinión.”

En este sentido, Fanelli y Tregenza (Fanelli & Tregenza, 2009) consideran que más allá de la falsificación, la fabricación y el plagio en la conducta de investigación y que en forma general son considerados relativamente raros, habiendo pocas dudas sobre la naturaleza fraudulenta de fabricación, reconociendo a la falsificación es una categoría más problemática en virtud de que los resultados científicos pueden distorsionarse de varias formas, que a menudo pueden ser muy sutiles y/o eluden el control consciente de los investigadores (Fanelli & Tregenza, 2009), también se pueden identificar otros comportamientos, que van desde la ciencia “descuidada” involuntaria, publicación selectiva, atribución incorrecta del trabajo y no divulgación de conflictos de interés hasta las brechas menores conscientes de la integridad de la investigación, son más frecuentes y posiblemente más dañinas para la ciencia (“Definition of Research Misconduct | ORI - The Office of Research Integrity,” n.d.).

El estudio *Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization* (EXCEL)

El estudio EXCEL (*Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*) (Stone et al., 2019), fue un ensayo aleatorizado de no inferioridad diseñado para comparar y evaluar la revascularización miocárdica quirúrgica (CABG) contra la percutánea (ICP) en pacientes con enfermedad del tronco común (ETC) y una puntuación SYNTAX <32.

La evidencia derivada del ensayo SYNTAX (*Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery*) demostró significativamente los beneficios de la CABG en pacientes con ETC y alto riesgo (SYNTAX score >32), otorgando una recomendación de clase I; sin embargo, los pacientes con una puntuación SYNTAX <32 (riesgo bajo e intermedio) podría haber resultados similares a largo plazo con cualquiera de las terapias. A los 10 años de seguimiento del ensayo SYNTAX, no existieron diferencias significativas en la muerte si se consideran todas las causas, entre la ICP utilizando stents liberadores de paclitaxel de primera generación y CABG. Sin embargo, la CABG proporcionó un beneficio de supervivencia significativo en pacientes con enfermedad de tres vasos, pero no en pacientes con ETC (Thuijs et al., 2019). Debido a que el estudio SYNTAX no tuvo el poder estadístico para resolver este problema, se requerían más estudios.

De aquí se entiende la importancia de los resultados del estudio EXCEL a 5 años, que de manera resumida concluyó que no se encontró diferencia significativa entre la ICP y CABG con respecto a las tasas del resultado triple combinado de muerte, evento vascular cerebral e infarto de miocardio a los 5 años entre los pacientes con ETC y complejidad anatómica baja o intermedia (definido por la puntuación SYNTAX) (Stone et al., 2019).

Sin embargo, muchos detalles fueron evidenciándose, incluso de manera escandalosa. La muerte por cualquier causa favoreció significativamente la CABG a los 5 años (9.9% vs 13% contra ICP; OR 1.38, IC95% 1.03-1.85) y se acentúa la diferencia en mortalidad, porque las curvas siguen divergiendo con el tiempo (Figura 1).

Figura1.- Mortalidad por cualquier cusa en el ensayo EXCEL a 5 años.

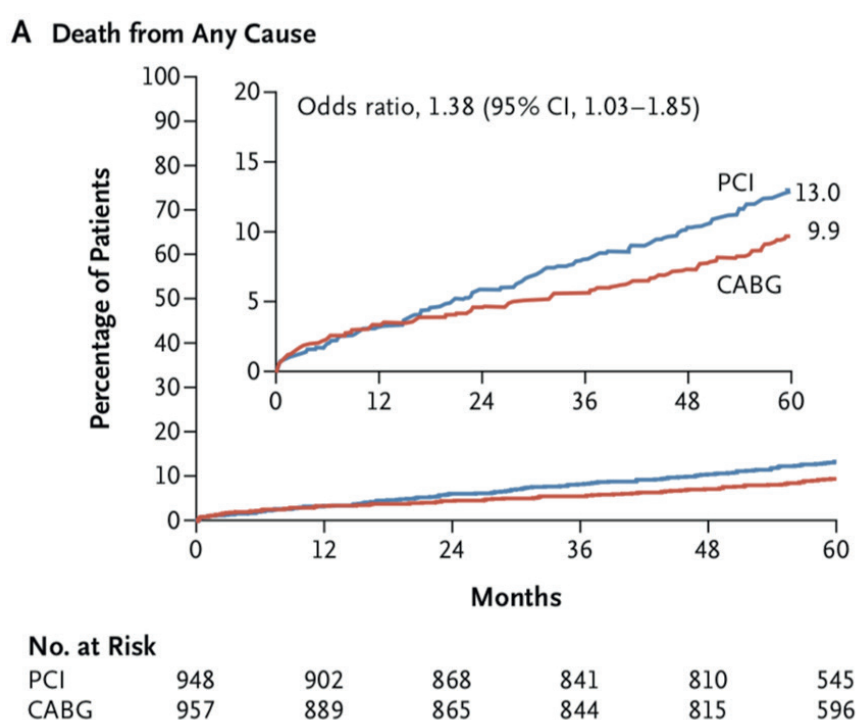


Figura 1.- La muerte por cualquier causa ocurrió con mayor frecuencia a los 60 meses en el grupo de PCI que en el grupo CABG, 13.0 % vs 9.9 %; una diferencia de 3.1 puntos porcentuales; IC del 95 %, 0.2 a 6.1. Esto significa un 38% más de riesgo de mortalidad con PCI en comparación con la CABG. Tomado de una publicación de Patrick Myers en <https://www.tctmd.com/news/former-excel-investigator-alleges-trial-manipulation-prompting-vehement-denials>. También publicado en Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice M-C, Puskas J, et al. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. N Engl J Med. 2019 Nov 7;381 (19):1820–30.

La tasa de mortalidad a los 5 años en el ensayo EXCEL fue un 38% mayor en el grupo de la ICP que en el de CABG. Muchos especialistas opinaron que los resultados positivos del ensayo EXCEL se debieron a la tasa de infartos periprocedimiento, que de acuerdo a la definición usada, puede cambiar significativamente la prevalencia de este evento (Ruel et al., 2018). Figura 2.

Figura 2.- Tasas de infarto del miocardio periprocedimiento de acuerdo a la definición utilizada.

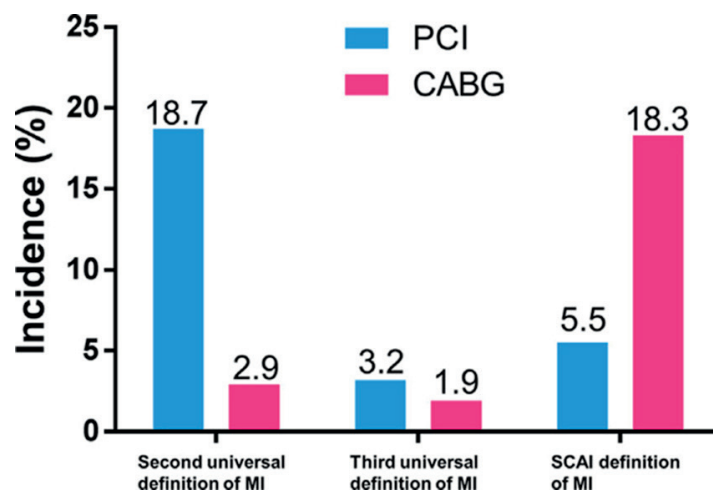


Figura 2.- Tasas de infarto de miocardio (IM) periprocedimiento según diversas definiciones en 7697 pacientes que recibieron intervención coronaria percutánea (ICP; n = 4514) o injerto de derivación de arteria coronaria (CABG; n = 3183) entre 2003 y 2013 y para quienes se realizaron mediciones seriadas de creatina quinasa-MB estaban disponibles. SCAI indica Sociedad de Angiografía e Intervenciones Cardiovasculares. Tomado de David Taggart en https://www.researchgate.net/figure/Rates-of-periprocedural-myocardial-infarction-MI-according-to-various-definitions-in_fig1_329756667.

Uno de los autores principales del ensayo EXCEL, el cirujano cardiotorácico David Taggart, pidió que se retirara su autoría de la publicación, señalando que la definición del IM periprocedimiento había sido modificada durante el estudio, no obstante, el resto de los autores negó la aseveración de Taggart (EXCEL trial; Leadership, 2019), inclusive en discusiones públicas en Twitter.

Figura 3.

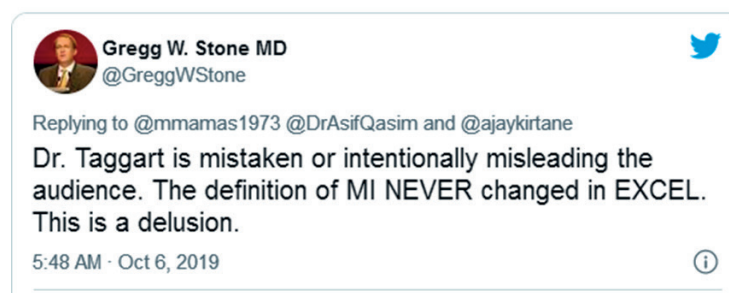


Figura 3.- Captura de pantalla de las primeras declaraciones del investigador principal del ensayo EXCEL en la plataforma Twitter, tras la denuncia pública del Dr. Taggart. Tomado de Twitter el 6 de octubre de 2019.

Cuando el estudio EXCEL se registró por primera vez en ClinicalTrials.gov el 17 de septiembre de 2010, se omitió la definición de IM, mientras que se definieron las otras variables a analizar. En la versión 4, publicada 11 de Octubre de 2011, se agregó IM y se definió como adjudicado según la definición universal de infarto del miocardio, versión 2007. La supuesta modificación de la definición de IM puede ser rastreada en el historial de cambios del NCT01205776 (Ensayo EXCEL) en el archivo ClinicalTrials.gov, de EE. UU. En su Biblioteca Nacional de Medicina en: https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT01205776?V_1=Ver#StudyPageTop.

Lo que queda claro por lo menos, es que en la publicación se le dio peso a otra definición de IM perioperatorio (la de SCAI, *Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*) que sabemos modifica la frecuencia de IM en la CABG. En descargo de los autores, menciono que posteriormente el Dr. Taggart retiró su cargo de manipulación de datos. Lo afirmó enérgicamente y en dos ocasiones durante su charla el 6 de diciembre de 2019 donde mostró una diapositiva (nota # 5 que escribió en negrita y texto subrayado): “*no hubo absolutamente ningún intento de manipular los datos*” (“El liderazgo del ensayo de EXCEL responde a las denuncias de conducta indebida,” 2019).

Figura 4.

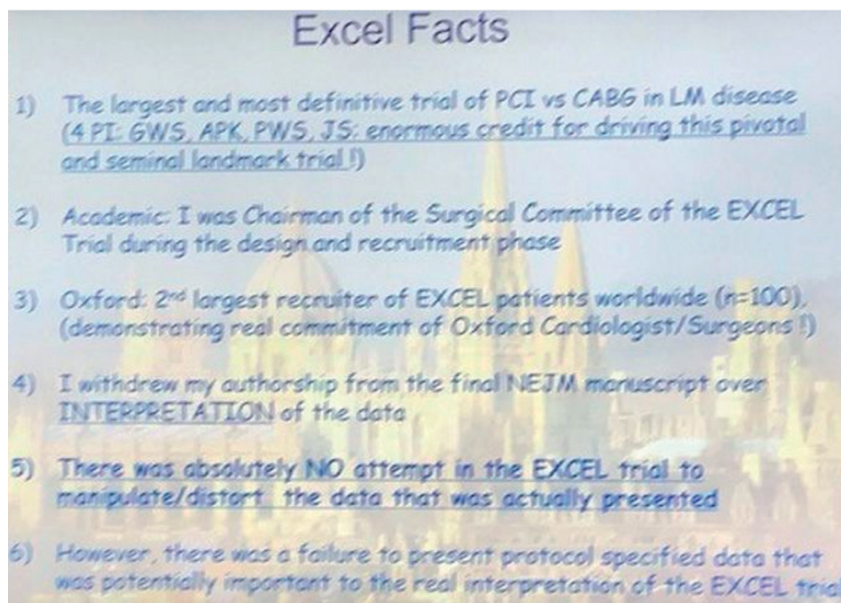


Figura 4.- Diapositiva presentada por David Taggart. International Coronary Congress, New York, 6 de diciembre, 2019.

Finalmente y de manera reciente, el grupo de autores del ensayo EXCEL publicó los datos de IM perioperatorio usando y comparando ambas definiciones (Gregson et al., 2020), hecho que de forma transparente debió hacerse desde la publicación original de los resultados de seguimiento a 5 años.

Respecto a la mortalidad de las y los participantes en el estudio, al leer las conclusiones del ensayo EXCEL a 5 años, pareciera que los autores dan poca importancia a este hecho aludiendo, posteriormente, que el estudio carecía del poder estadístico necesario y que era un punto final secundario (EXCEL trial; Lidership, 2019), sin embargo, en la discusión debió haberse hecho más énfasis en este hallazgo, porque mortalidad es un desenlace duro e incontrovertible y la muerte innecesaria, así como la pérdida de años de vida saludable, es uno de los aspectos éticos que debieron informarse incluso en el proceso de reclutamiento de voluntarios en el estudio.

Los datos, apuntan a un conflicto de intereses, en donde pareciera haber un sesgo para favorecer la ICP sobre la CABG. En este sentido y revisando detalladamente el concepto amplio de falsificación, ésta ocurre cuando los datos o resultados del trabajo de otros son tergiversados, deformados o falseados deliberadamente por quien los está citando. Incluye prácticas como

el «maquillar», «cocinar» o «cucharear» los análisis estadísticos para que éstos se ajusten y «validen» los resultados que se desean presentar (Del Río Martínez & Del Río Valdés, 2020). En la falsificación se manipulan los datos o resultados de investigación, los equipos o procesos; se cambian u omiten resultados, de tal manera que la investigación queda bien ajustada a lo que se expresa en su protocolo o registro investigativo (bitácora) (Del Río Martínez & Del Río Valdés, 2020). No podemos perder de vista los importantes intereses económicos sobre este hecho y que además van de la mano con otro aspecto.

Patrocinio de la investigación y el conflicto de intereses.

La participación de la industria en el estudio se ha convertido en un importante asunto de conflicto de interés. El ensayo EXCEL fue financiado por una empresa fabricante de stents, las endoprótesis usadas en la ICP. De acuerdo a Gomez y cols. (2020), uno de los autores era el director médico de la empresa y vicepresidente de la División de Asuntos Médicos Globales (Gomes et al., 2020) y más del 40% de los investigadores participantes en el ensayo EXCEL también tienen conflictos de intereses (Gomes et al., 2020).

El conflicto de interés o intereses en conflicto ocurre cuando un interés secundario tiende a influenciar indebidamente el juicio de un profesional respecto a su interés primario (Thompson, 2010).

“Para llevar a cabo la labor científica correctamente, es necesario mantener la imparcialidad, esto es, un estado de desapego en el que las esperanzas o deseos del investigador no influyan sobre el resultado: descubrir si nuestras hipótesis pueden ser corroboradas. La imparcialidad es un deber de los científicos y las instituciones. La imparcialidad es consistente con el ethos mertoniano, lo que significa renunciar a toda expectativa de éxito que no sea únicamente llegar a comprender algo” (Koepsell & Ruiz, 2015).

Además actualmente, las empresas patrocinadoras se han involucrado íntimamente en todos los aspectos de la investigación de sus productos. A menudo diseñan los estudios; realizan el análisis; escriben el documento; y deciden si, cuándo y de qué forma publicar los resultados. En algunos ensayos multicéntricos, los autores pueden incluso ni siquiera tener acceso a sus propios datos (Angell M., 2008).

Esto ayuda a entender porque la investigación clínica así realizada está sesgada, generalmente al diseñar los estudios o analizarlos o enfocarlos de manera que casi inevitablemente producirán resultados favorables para la industria patrocinadora.

Consecuencias tras la controversia de ensayo EXCEL, *Alea iactaest...*

La pérdida de la integridad científica, evidenciada en el equipo de investigadores del ensayo EXCEL, tiene repercusiones no solo científicas, sino sociales, con pérdida de la credibilidad de la misma ciencia, institucionales, económicas, e inclusive en posibles daños a pacientes. En este caso, además de lo aparatosamente mediática que fue la discusión entre los investiga-

dores, la Asociación Europea de Cirugía Cardio-Torácica (EACTS) retiró formalmente su apoyo a las recomendaciones de tratamiento actuales para la ETC luego de un informe de investigación de BBC *Newsnight* que alegó que se ocultaron datos críticos en informes públicos del ensayo EXCEL.

La EACTS dijo que aprobaron las guías de 2018, desarrolladas en conjunto con la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), sin conocimiento de los datos obtenidos por la BBC, que muestran un riesgo significativamente mayor de infarto de miocardio con ICP cuando se adjudica mediante la Tercera Definición Universal de IM (O’Riordan, 2019). La importancia y trascendencia de las guías clínicas no puede soslayarse y el sustento en el tratamiento de la ETC ha sido cuestionada por diversos autores (García-Villarreal, 2021).

De acuerdo a Koepsell, “*cuando hablamos de mala praxis científica, queremos decir que la ciencia no se desarrolla de acuerdo con las normas de la propia ciencia y que a menudo, termina siendo perjudicial para el progreso científico y para la sociedad. Está claro que el ethos de la ciencia exige una relación cuidadosa entre los científicos, sus datos y la comunidad de investigadores*” (Koepsell & Ruiz, 2015).

Conclusiones

Porque la ciencia es una actividad inherentemente comunal y porque nos obliga a asumir un estado de imparcialidad, no puede trabajarse bajo la suposición de que nuestras hipótesis sean ciertas, además se debe dar cuenta del proceso de registro de los datos y explicar claramente cómo se llega a las conclusiones. Ignorar estos deberes contraviene a la ética de la ciencia.

Consideramos que el ensayo EXCEL muestra varios puntos que han trastocado los límites éticos de la investigación, que ha tenido una importante repercusión social, mediática y en la credibilidad de los ensayos clínicos en Cardiología, pero de nada serviría esta experiencia si no somos capaces de ser autocríticos y darnos cuenta del valor de adherirnos a una investigación sólidamente ética. En palabras de Merton “*el fin institucional de la ciencia es el crecimiento del conocimiento certificado*” (Pérez, Juan Ignacio; Sevilla, 2019).

Por ello, es importante recalcar las recomendaciones para minimizar y gestionar el conflicto de interés, ya sea financiero o no financiero (Casado, María; Patrao Neves, 2016; Pardo, 2014).

1. Declarar públicamente la existencia de potenciales conflictos de interés. Tanto al planificar un protocolo de investigación como en las actividades docentes, presentaciones o publicaciones científicas.
2. Mejora de los formularios de inscripción de los protocolos de investigación. Los protocolos de investigación deberían incluir un apartado específico en el cual se explicase brevemente cómo se llevará a cabo el proceso de entrega de información con los sujetos voluntarios a los que se les propondrá la participación.
3. Adaptar el formato del documento de consentimiento informado a la realidad de los voluntarios.

4. Unidades de apoyo a la investigación. Los comités de ética de investigación clínica deberían coordinarse con grupos cercanos a los investigadores de cada centro hospitalario o universitario. Estas unidades, compuestas por investigadores experimentados y especialistas en normas de buena práctica, apoyarían directamente a los investigadores.
5. Reporte de ingresos. Los órganos gestores de las instituciones, tanto hospitalarias como universitarias, y los comités de ética, deberían recoger información de la cantidad de ingresos por profesional y del destino de dichos recursos. Dependiendo del caso, incluso deberían evaluar la suspensión de las económicas que crean conflictos reales o potenciales, que ponen en riesgo la independencia del investigador. Quizá uno de los puntos más difíciles de desarrollar y de impulsar, pero probablemente el que mejor ayude a prevenir y gestionar los conflictos de interés.
6. Declaración *a priori* de todo tipo de arreglos y acuerdos financieros entre el patrocinador y el investigador clínico, que puedan ser interpretados como incentivos.
7. Desarrollar nuevos procesos, fórmulas y metodologías educativas para la formación en integridad científica de la comunidad investigadora, teniendo en cuenta que el modelo de investigación y producción científica actual está sujeto a presiones, especialmente económicas y académicas, sin parangón posible con situaciones anteriores.
8. Promover una investigación académica en integridad científica e investigación e innovación responsable, a fin de conseguir claridad conceptual y normativa, amplitud de procedimientos, adecuación a la diversidad geocultural y coherencia interna, de manera que se reconozca que la producción científica es multidisciplinar, multiinstitucional y transnacional.
9. Alentar a las instituciones de educación superior y centros de investigación para que adopten un código de ética y buenas prácticas propio; si ya lo tienen, estimular su revisión considerando nuestras recomendaciones. El proceso de elaboración de un código de ética y buenas prácticas debe involucrar a todos los miembros de la institución; ello redundará en un mayor respeto y adhesión a dicho código y contribuirá a mejorar su cumplimiento.

La inserción de estos elementos implica el esfuerzo de dotarlos de significado, con el objetivo de que sean interiorizados por los investigadores y por los agentes implicados en el sistema investigador e innovador de educación superior.

La manera más idónea y consensuada de minimizar y gestionar el conflicto de interés es la transparencia de intenciones, declarando públicamente todos los posibles conflictos de interés (financieros y no financieros) existentes por parte todos los investigadores, antes del inicio de todo protocolo de investigación biomédica o antes de la publicación de resultados científicos.

Referencias

- Angell M. (2008). Industry-Sponsored Clinical Research. *JAMA*, 300 (9), 1069. Retrieved from <https://sci-hub.se/10.1001/jama.300.9.1069>
- Casado, María; Patrao Neves, M. de L. ; C. A. (2016). *Declaració sobre integritat científica en recerca i innovació responsable*. Definition of Research Misconduct | ORI - The Office of Research Integrity. (n.d.). Retrieved July 3, 2021, from ORI. The office of research integrity. website: <https://ori.hhs.gov/definition-research-misconduct>
- Del Río Martínez, J. H., & Del Río Valdés, D. C. (2020). Ética y conductas inapropiadas en la práctica de la investigación. *Medicina y Ética*, 31 (1), 49–69. <https://doi.org/10.36105/MYE.2020V31N1.02>
- El liderazgo del ensayo de EXCEL responde a las denuncias de conducta indebida. (2019). Retrieved July 10, 2021, from Healio News website: <https://www.healio.com/news/cardiac-vascular-intervention/20191213/excel-trial-leadership-responds-to-claims-of-improper-conduct>
- EXCEL trial; Lidersion. (2019). *Response of EXCEL leadership*. Retrieved from <https://2f4izj3opteu-3l5obc1sh0bb-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/sites/14/2019/12/EXCEL-investigators-respond-WEB-1.pdf>
- Fanelli, D., & Tregenza, T. (2009). How Many Scientists Fabricate and Falsify Research? A Systematic Review and Meta-Analysis of Survey Data. *PLoS ONE*, 4 (5), 5738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005738>
- García-Villarreal, O. A. (2021). *CIRUGÍA CARDIACA EN MÉXICO* García-Villarreal OA. *Cir Card Mex* 2021; 6 (1): 1-2 *The 2018 ESC/EACTS guidelines for myocardial revascularization: a poisoned chalice? A mandatory major revision is now on the way.* <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy289>
- Gomes, W. J., Albuquerque, L. C., Jatene, F. B., Leal, J. C. F., Rocha, E. A. V., & Almeida, R. M. S. (2020, July 1). The transfiguration of the EXCEL trial: Exceeding ethical and moral boundaries. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Vol. 58, pp. 30–34. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa121>
- Gregson, J., Stone, G. W., Ben-Yehuda, O., Redfors, B., Kandzari, D. E., Morice, M. C., ... Pocock, S. J. (2020). Implications of Alternative Definitions of Peri-Procedural Myocardial Infarction After Coronary Revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*, 76 (14), 1609–1621. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.016>
- Koepsell, D., & Ruiz, M. (2015). Ética de la Investigación Integridad Científica. In *Journal of Materials Processing Technology*.
- O'Riordan, M. (2019). EACTS Pulls Out of Left Main Guidelines After BBC Bombshell Alleging EXCEL Trial Cover-up | tctmd.com. Retrieved July 4, 2021, from TCTMD website: <https://www.tctmd.com/news/eacts-pulls-out-left-main-guidelines-after-bbc-bombshell-alleging-excel-trial-cover>
- Pardo, N. P. (2014). Conflicto de interés en investigación biomédica. *Persona y Bioética*, 18 (2), 158–169. Retrieved from <https://personaybioetica.unisabana.edu.co/index.php/personaybioetica/article/view/4469>
- Pérez, Juan Ignacio; Sevilla, J. (2019). El ethos de la ciencia. Retrieved July 10, 2021, from Jakiunde Zientzia, arte eta letren akademia. website: <https://www.jakiunde.eus/blog/2019/08/el-ethos-de-la-ciencia/>
- Pino-Lozano PJ. (2015). Honesty in scientific research. *Acta Médica Peruana*, 32 (4), 193–194. Retrieved from <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v32n4/a01v32n4.pdf>
- Ruel, M., Falk, V., Farkouh, M. E., Freemantle, N., Gaudino, M. F., Glineur, D., ... Taggart, D. P. (2018). Myocardial revascularization trials: Beyond the printed word. *Circulation*, 138 (25), 2943–2951. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035970>
- Stone, G. W., Kappetein, A. P., Sabik, J. F., Pocock, S. J., Morice, M.-C., Puskas, J., ... Serruys, P. W. (2019). Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*, 381 (19), 1820–1830. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1909406>
- Thompson, D. F. (2010). Understanding Financial Conflicts of Interest. *NEJM*, 329 (8), 573–576. <https://doi.org/10.1056/NEJM199308193290812>

Thuijs, D. J. F. M., Kappetein, A. P., Serruys, P. W., Mohr, F. W., Morice, M. C., Mack, M. J., ... Gershlick, A. (2019). 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*, 394 (10206), 1325–1334. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31997-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31997-X)