

Cinco años de seguimiento del estudio ERACI IV - score de SYNTAX modificado como score de riesgo ERACI para pacientes con enfermedad de múltiples vasos y enfermedad de tronco de la coronaria izquierda

Five-year follow-up of the ERACI IV-score study of modified SYNTAX as the ERACI risk score of patients with multivessel and left main coronary artery disease

Hernán Pavlovsky^{1,2,3}, Carlos Fernández-Pereira^{1,2,3,4}, Juan Mieres^{1,2,3,4} (ORCID; 000-0002-6097-0725), Omar Santaera^{3,5}, Carlos Haiek⁶, Juan Lloberas⁷, Miguel Larribau⁸, Ricardo Sarmiento⁹, Ignacio Rifourcat¹⁰, Antonio Pocovi¹¹, Alfredo M. Rodríguez-Granillo^{1,2,3,4}, Zheng Ming¹², Alfredo E. Rodríguez^{1,2,3,4} on behalf ERACI IV Registry investigators

RESUMEN

Objetivo. Comparar el seguimiento a largo plazo en una población con enfermedad coronaria entre una estrategia conservadora de intervención percutánea coronaria (ATC) con stents con drogas de segunda generación (DES 2) y otra con stents con drogas de primera generación (DES 1).

Antecedentes. Aunque los DES 2 mejoraron la seguridad y eficacia comparados con los DES 1, en la evolución de los pacientes con enfermedad de múltiples vasos (EMV) incluyendo el tronco de la coronaria izquierda, el tratamiento con ATC sigue siendo controvertido.

Métodos. Se incluyeron prospectivamente 225 pacientes con EMV con un seguimiento de 72 meses en un registro. Estos pacientes fueron tratados con DES 2 y representaron al registro ERACI IV y fueron comparados con 225 pacientes tratados en DES 1 que fueron pacientes del estudio ERACI III. Los pacientes fueron incluidos con indicación clínica de revascularización miocárdica con ATC con DES. El punto final primario fue la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACCE), definido como mortalidad de cualquier causa, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) y nueva revascularización. La estrategia de la ATC en el registro ERACI IV excluyó pequeños vasos y el tratamiento de lesiones intermedias. Siguiendo con esta estrategia de ATC, se construyó un nuevo score de riesgo angiográfico llamado ERACI score (ES), los datos basales y residuales se compararon con el SYNTAX score (SS). Los puntos finales primarios fueron comparados en forma cruda y ajustada.

Resultados. El ES fue significativamente menor que el SS (22,2 vs. 27,7; p=0,0004). El score residual de ES fue también menor que el de SS (3,5 vs. 8,7; p=0,003). A 5 años, el punto final combinado de muerte/IAM/ACV, nueva revascularización y MACCE fue significativamente menor en el ERACI IV que en el ERACI III en forma no ajustada (p=0,001; p<0,01 y p=<0,001, respectivamente) y en población ajustada (p=<0,001; p<0,01 y p<0,001, respectivamente).

Conclusiones. Los pacientes con lesiones complejas con DES 2, con una estrategia de implantación conservadora, presentaron en forma significativa una incidencia menor de eventos adversos a 5 años de seguimiento.

Palabras clave: enfermedad coronaria, DES, enfermedad de múltiples vasos, SYNTAX score, ERACI score, ATC, revascularización completa.

ABSTRACT

Objective: To compare the long-term follow-up of a population with coronary artery disease treated conservatively with percutaneous coronary intervention (PTA) with second-generation drug-eluting stents (DES 2) compared to first-generation drug-eluting stents (DES 1).

History: Although DES 2 improved the safety and efficacy profile compared to DES 1, the disease progression of patients with multivessel coronary artery disease (MVD) including the left main coronary artery treated with PTA is still controversial

Methods: A total of 225 patients with MVD and a 72-month follow-up were prospectively included in a registry. These patients were treated with DES 2 and represented the ERACI IV registry. They were compared to 225 patients treated with DES 1 from the ERACI III trial. Patients with a clinical indication for myocardial revascularization with PTA with DES were included in the study. The study primary endpoint was a composite of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) including all-cause mortality, acute myocardial infarction (AMI), stroke, and new revascularization. The PTA strategy in the ERACI IV registry excluded small vessels and the management of intermediate lesions. Keeping up with this PTA strategy, a new angiographic risk score called ERACI score (ES) was built. Baseline and residual data were compared to the Syntax score (SS). The study primary endpoints were used in a crude and adjusted comparison.

Results: ES was significantly lower compared to the SS (22,2 and 27,7; P = .0004). Residual ES and SS were also < 3,5 vs 8,7, respectively; P = .003. The 5-year composite endpoint of death, AMI, stroke, new revascularization, and MACCE was significantly lower in the ERACI IV compared to the ERACI III in a non-adjusted (P = .001; P = .01 and P < .001, respectively), and population adjusted way (P < .001; P < .01; and P < .001 respectively).

Conclusions: Patients with complex lesions treated with DES 2 as part of a conservative implantation strategy showed a significantly lower rate of adverse events at 5-year follow-up.

Keywords: coronary artery disease, DES, drug-eluting stent, MVD, multivessel coronary artery disease, SYNTAX score, ERACI score, PTA, percutaneous transluminal angioplasty, complete revascularization.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2022;13(4):174-181. <https://doi.org/10.30567/RACI/202204/0174-0181>

1. Cardiology Department, Sanatorio Otamendi, Buenos Aires City, Argentina
2. Interventional Cardiology Department, Clínica IMA, Adrogué, Buenos Aires Province, Argentina
3. Interventional Department, Sanatorio Las Lomas, San Isidro, Buenos Aires Province, Argentina
4. Clinical Research Department, Centro de Estudios en Cardiología Intervencionista, Buenos Aires City, Argentina
5. Interventional Cardiology Department, Clínica Privada Provincial, Merlo, Buenos Aires Province, Argentina
6. Interventional Cardiology Department, Sanatorio de La Trinidad, Quilmes, Buenos Aires Province, Argentina
7. Interventional Cardiology Department, Sanatorio San Miguel, San Miguel, Buenos Aires Province, Argentina
8. Interventional Cardiology Department, Hospital Español, Godoy Cruz City, Mendoza Province, Argentina
9. Interventional Cardiology Department, Hospital El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires Province, Argentina
10. Interventional Cardiology Department, Instituto de Diagnóstico y Tratamiento de Afecciones Cardiovasculares, La Plata, Buenos Aires Province, Argentina
11. Interventional Cardiology Department, Centro Médico Talar, San Isidro, Buenos Aires Province, Argentina
12. Shanghai MicroPort Medical (Group) Co., Ltd, Shanghai, China

✉ Correspondencia: Juan Mieres, jmieres@centroceci.com.ar

Conflictos de intereses: Dr. Ming Zheng es empleado de MicroPort. Todos los demás autores no reportan conflictos de intereses con respecto a esta publicación.

Recibido: 28/09/2022 | Aceptado: 30/11/2022

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la estrategia de revascularización de los pacientes con enfermedad de múltiples vasos fue el foco de múltiples ensayos clínico controlados (ECC), con el objetivo de definir la mejor alternativa terapéutica entre la intervención percutánea coronaria y la cirugía de revascularización miocárdica (CRM). Varios ECC que compararon ATC con *stents* liberadores de fármacos (DES) *vs.* CRM en varios subgrupos de pacientes con enfermedad compleja como la enfermedad de tres vasos de la arteria coronaria (EMV), tronco de la coronaria izquierda no protegida y en pacientes diabéticos¹⁻⁷.

Diversos ECC compararon los DES de segunda y tercera generación *versus* los de primera generación. Todos estos ensayos mostraron una reducción significativa de los eventos cardíacos tardíos incluyendo la muerte cardíaca y/o infarto de miocardio (IAM), y la trombosis tardía y muy tardía con los DES de nueva generación⁸⁻¹⁰. Una de las mayores limitaciones de estos estudios es que fueron hechos en una población seleccionada y hubo una información limitada si estos dispositivos eran capaces de mejorar la evolución en los pacientes incluidos en los estudios como el SYNTAX² y el FREEDOM⁴ con enfermedad coronaria de múltiples vasos, tronco de la coronaria izquierda no protegida, en pacientes diabéticos y aquellos que tenían un SS intermedio o alto. Los resultados a largo plazo de los ECC entre DES y CRM fueron controvertidos en el grupo de la ATC incluyendo una mayor mortalidad en algunos de los subgrupos de pacientes¹¹.

Los resultados favorables a favor de la CRM no cambiaron con la introducción de los DES 2 y la nueva generación como lo revelan los estudios del BEST⁵, NOBLE⁶ y el EXCEL⁷. Independientemente del diseño de los DES, estos ECC mostraron una estrategia agresiva de la ATC seguidos a la estratificación con el SS con el propósito de alcanzar una revascularización completa.

De hecho, el SYNTAX (DES 1) y el BEST (nueva generación de DES 2) incluyeron todas las lesiones intermedias y lesiones de pequeños vasos como parte de la estrategia de revascularización, lo que sugiere que no solamente el diseño del *stent* fue la única razón de esta evolución desfavorable¹²⁻¹⁴.

El ERACI IV fue un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional en pacientes con DES 2 con una estrategia de ATC conservadora en la implantación de los *stents* comparado con el ERACI III, un estudio de población similar donde fueron tratados con DES 1. Durante el reclutamiento del estudio se creó un nuevo *score* angiográfico anatómico, el *score* de riesgo ERACI basal (ES) y el residual (RES), modificando el *score* de SYNTAX desde la página web de www.syntaxscore.org, basal y residual (SS y RSS); esto reclasificaba a los pacientes en una categoría menor de riesgo angiográfico anatómico y hacía que la ATC podría convertirse en una opción más viable que la CRM en un mayor número de pacientes. Los resultados a corto y mediano plazo de seguimiento a 2 y 3 años fueron publicados mostrando una baja tasa de eventos adversos¹⁵⁻¹⁷.

El propósito de esta presentación es mostrar los resultados clínicos a largo plazo de seguimiento, hasta 5 años, y evaluar si la estrategia conservadora de alcanzar una razonable e incompleta revascularización después de la ATC determinado por el *score* residual estuvo asociada a resultados aceptables en el largo plazo de seguimiento.

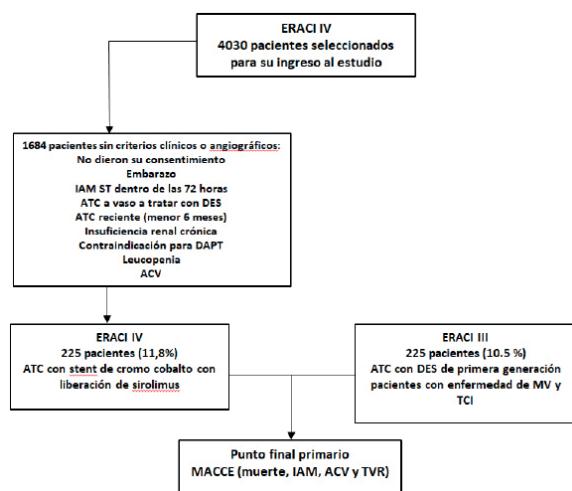


Figura 1. Población y diseño del estudio. IAM (infarto agudo de miocardio), ATC (angioplastia transluminal coronaria), DES (stent liberador de drogas), DAPT (doble antiagregación plaquetaria), MACCE (eventos cardiovasculares mayores).

MATERIALES Y MÉTODOS

El registro ERACI IV es un ensayo multicéntrico, prospectivo, para evaluar el *stent* liberador de rapamicina de cromo cobalto (Firebird2™, Shanghai MicroPort Medical (Group) Co., Ltd., Shanghai, China). El *stent* Firebird2™ es un *stent* de segunda generación basado en una plataforma de cromo cobalto. Los pacientes tenían criterios de inclusión si presentaban enfermedad de múltiples vasos de enfermedad coronaria que incluía el tronco de la coronaria izquierda; con indicación de revascularización miocárdica; con evidencia de isquemia miocárdica objetiva y evidencia de obstrucción coronaria severa (estenosis $\geq 70\%$ por estimación visual) en el vaso culpable. Los criterios de exclusión de los pacientes eran una ATC previa en los últimos seis meses con *stent* convencional (BMS), pacientes con ATC previa con DES en vaso culpable y no culpable, infarto agudo de miocardio en las 72 horas antes del ingreso, pobre función ventricular con fracción de eyección $\leq 35\%$, dos o más oclusiones totales crónicas, enfermedad valvular severa, antecedentes de accidente cerebrovascular, intolerancia a la aspirina y a las tienopiridinas, discrasias sanguíneas, o pacientes que no pueden recibir tratamiento antiplaquetario a largo plazo, pacientes con cirugía no cardíaca a la brevedad o baja expectativa de vida. El protocolo del estudio¹⁸ fue publicado previamente con el diseño del estudio.

Después de 11 meses, sobre 4030 pacientes evaluados para su inclusión, 1917 fueron inicialmente seleccionados y finalmente 233 pacientes fueron incluidos definitivamente en el registro, pero 8 fueron excluidos por no reunir los criterios clínicos o angiográficos para el estudio; de esta forma se seleccionaron 225 pacientes de acuerdo a la población del ERACI III, el cual incluyó un número similar de pacientes tratados con DES 1, como Cyher™, Cordis, Johnson & Johnson, Miami Lakes, FL; y Taxus Express™, Boston Scientific, Boston, MA (**Figura 1**).

El objetivo primario del estudio fue la presencia de eventos cardiovasculares y cerebrales mayores (MACCE) con los DES 2 y posteriormente comparados con los pacientes del registro ERACI III, DES 1.

Cada uno de los componentes en forma separada del MACCE también fueron reportados como objetivos secundarios.

Todos los pacientes recibieron 100 mg de aspirina en forma oral en forma indefinida desde una hora antes del cateterismo con una dosis de carga de una tienopiridina (P2Y12), que podrían ser clopidogrel 600 mg, prasugrel 60 mg o ticagrelor 180 mg. Durante la ATC recibían heparina no fraccionada en dosis de 100 U/kg. Los pacientes podrían recibir enoxaparina o bilivarudina en dosis anticoagulantes de acuerdo a sus prescripciones habituales, según el criterio del cardiólogo intervencionista.

En el ERACI IV, la doble antiagregación plaquetaria (DAPT) era obligatoria por 6 meses, pero estaba fuertemente recomendable por todo el período de seguimiento con clopidogrel 75 mg/día, prasugrel 10 mg/día o ticagrelor 90 mg c/12 horas. Como parte del protocolo, el prasugrel o el ticagrelor debería ser la primera elección en pacientes con diabetes, tronco de la coronaria izquierda o en los pacientes con alto ERACI score.

El punto final primario fue registrado a los 30 días y a los 6, 12, 18, 36 y 60 meses de seguimiento.

Los puntos finales secundarios incluyeron la incidencia de revascularización del vaso culpable (TVR) y de la lesión tratada (TLR) y la presencia de stent trombosis (ST). El seguimiento de los pacientes fue realizado en el primer año de seguimiento en forma de contacto personal y a partir de entonces en forma personal, telefónica o por contacto del médico de cabecera.

Definiciones de los puntos finales

El MACCE fue definido como la composición de muerte de cualquier causa, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y repetición de la revascularización del vaso tratado (TVR) o en el vaso no tratado (no-TVR). Durante la realización de la ATC índice solo el IAM con ST fue registrado. La falla de la lesión tratada (TLF) que fue definida como muerte cardíaca (si esta muerte no pudo ser definida con certeza, esta debería ser asumida como muerte cardíaca), IAM y una revascularización isquémica de la lesión tratada (TLR). El TVR se refiere a una revascularización isquémica de la lesión tratada. La ST fue definida de acuerdo a la *Academic Research Consortium*. La DAPT era obligatoria para todos los pacientes incluidos en el estudio. Un comité independiente y ciego adjudicó todos los eventos reportados de MACCE y de los otros eventos, incluidos la ST. Un comité independiente de monitoreo de datos era el responsable de la vigilancia de todos los reportes de eventos adversos y la evaluación de la seguridad de los datos.

El estudio completó todos los pasos regulatorios de acuerdo a los requerimientos de las autoridades regulatorias argentinas, fue aprobado por el comité de ética de cada centro participante y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para la participación del estudio¹⁸. El estudio estuvo esponsoreado durante 3 años de seguimiento por MicroPort Inc, Shanghai, China. Sin embargo, en los 5 años de seguimiento fue conducido por los investigadores.

Estrategia de la PCI de acuerdo al score de riesgo del ERACI

La estrategia de revascularización en el registro ERACI IV fue planeada antes de cada procedimiento con el objetivo de llegar a una revascularización funcional completa. La ATC fue considerada completa funcional si no había una lesión residual del $\geq 70\%$ en un vaso epicárdico mayor y todas las estenosis severas consideradas inicialmente fueron exitosamente tratadas con *stents*. Las lesiones crónicas totalmente ocluidas de un territorio con aquiesia del sector ventricular comprometido no fue intentada. La estrategia por etapas estaba permitida. El tratamiento de un vaso coronario no planeado en la estrategia inicial después de la ATC basal estaba a discreción del operador. Las lesiones intermedias (50 a 69%) no fueron regularmente intentadas y los *stents* solo estaban indicados en las lesiones severas, que eran estimadas por estimación visual; en todas las lesiones de bifurcación el uso de una estrategia de *stent* provisional fue recomendada, el tratamiento de las lesiones severas en vasos $\leq 2,0$ mm fue fuertemente desaconsejada y generalmente no realizada.

En los pacientes del ERACI IV nosotros calculamos el *score* de riesgo anatómico SS usando el calculador de la web del SS. Recordemos que el calculador del SS requiere la entrada de todas las lesiones coronarias incluyendo lesiones del $\geq 50\%$ en vasos de $\geq 1,5$ mm. Nosotros usamos un método de definición modificada, donde solamente puntuamos las lesiones del $\geq 70\%$ en vasos > 2 mm y definimos esta nueva estrategia como *score* de riesgo de nuestro laboratorio del ERACI (ES). También se incluyó las bifurcaciones y trifurcaciones y las oclusiones totales crónicas. La reestenosis fue puntuada como lesión severamente calcificada. Todas las otras variables anatómicas fueron incluidas en el procedimiento inicial del SS e incorporadas en el nuevo *score* anatómico de nuestro laboratorio como ES. Este *score* fue descrito en detalles previamente¹⁹⁻²⁰.

Con este nuevo *score* en el ERACI IV, el 82,7% de los pacientes estaban incluidos en el ES bajo o intermedio y solamente el 17,2% de estos tenían un *score* de riesgo alto; en cambio, con el SS basal el *score* de riesgo elevado llegaba al 33,8%. En un análisis *post hoc* nosotros evaluamos el valor predictivo de las lesiones residuales en la revascularización completa usando el valor del *score* de riesgo residual angiográfico definido con un corte de < 6 en el residual SS y de < 8 en el residual ES. Una revascularización funcional completa fue definida *post hoc* cuando el *score* residual angiográfico fue < 6 en el RES o < 8 en el RSS, que fue clasificada como revascularización razonablemente incompleta. Se realizó un acuerdo arbitrario entre el SS residual y el ES residual de no más de dos puntos de diferencia. Todos los análisis de los *scores* de riesgo fueron reportados a nuestro *Core Lab*, donde fueron analizadas en forma independiente cada una de las lesiones puntuadas angiográficamente (HP, JM y AER).

Análisis estadístico

El tamaño muestral del ERACI IV fue estimado de acuerdo a una población similar incluida en el registro ERACI III en la rama DES. En este estudio hubo una incidencia de punto final primario a un año de seguimiento de MACCE en los pacientes tratados con DES 1 (donde el MACCE fue de 12% y del 7% de punto final de muerte/IAM/ACV). Hay que tener en cuenta que los DES 2, entre ellos el Xience V (Abbott, Chicago, Illinois, Estados Unidos), el Promus Ele-

ment (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, Estados Unidos), el Endeavor Resolute (Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos), comparados con DES, en muchos casos reportaron una reducción de los MACCE del 50% durante el primer y segundo año usando un test de dos colas por diferencias en la proporción independiente bimodal con un nivel de 0,05, nosotros estimamos que si incluimos 225 pacientes, el poder del estudio debería ser del 80% para detectar las diferencias entre esta clase de *stents*. Las variables continuas fueron comparadas con el test de ANOVA con la corrección de Bonferroni. Las variables categóricas fueron comparadas usando el análisis de Chi cuadrado o test exacto de Fisher. Las variables continuas fueron expresadas con medias y DE, y las variables categóricas como porcentajes. Las sobrevidas libres de eventos en el seguimiento fueron obtenidas usando las curvas de Kaplan-Meier y comparadas con un test de *long-rank*. Debido a que la comparación de estos tratamientos no fueron randomizados, nosotros usamos métodos estadísticos de análisis multivariados para ajustar los posibles factores confundidores. Se realizó un análisis de *propensity score match* para analizar los resultados en una población homogénea. El *propensity score match* fue realizado usando un modelo logístico. El modelo logístico incluyó predictores independientes como la edad, sexo, diabetes, hipertensión, dislipemia, tabaquismo, infarto previo, lesión en el tercio proximal de la arteria descendente anterior, enfermedad de tres vasos coronarios, lesión del tronco de la coronaria izquierda, revascularización previa y angina inestable. Utilizamos un algoritmo de emparejamiento intenso para identificar pares de pacientes, uno de los cuales recibió DES 1 mientras que el otro recibió DES 2.

Para evaluar el valor predictivo de la revascularización incompleta determinada por la ES residual se realizó un análisis de regresión de Cox (uni- y multivariado) utilizando SPSS versión 17.0 para determinar predictores independientes de resultados en el seguimiento (todas las variables introducidas en bloque en un solo paso). Las variables de significación estadística después del análisis univariado y las covariables clínicamente relevantes, incluidas todas las variables demográficas, clínicas, angiográficas y de procedimiento, se incluyeron en el modelo.

RESULTADOS

Las características clínicas, demográficas, angiográficas y del procedimiento de los dos estudios fueron descriptas en la **Tabla 1**. En una breve comparación entre los dos registros, el ERACI IV DES 2 tuvo un mayor número de pacientes diabéticos ($p=0,01$), más pacientes con angina IIB/IIIC de la clasificación de Braunwald ($p<0,001$), presentaban más enfermedad de tres vasos coronarios y del tronco de la coronaria izquierda ($p=0,003$), y también tenían mayor longitud de *stent* por paciente ($p<0,001$). En contraste, en el ERACI III DES 1 había mayor cantidad de ancianos ($p=0,02$) y con dislipemia ($p=0,04$), todas las otras variables clínicas, demográficas, angiográficas y de procedimientos fueron similares entre ambos estudios. En el ERACI IV se usó 1,8 *stents* por paciente, el 27,2% de ellos tuvieron *overlapping* de los *stents* y en el 14,2% de los pacientes fueron tratados en bifurcación. La revascularización completa angiográfica fue alcanzada en forma similar en ambos grupos, 48% en el ERACI III y 50,2% en el ERACI IV ($p=0,63$).

TABLA 1. Características basales demográficas, clínicas, angiográficas y del procedimiento.

| | ERACI III | ERACI IV | Valor p |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| Edad | $65,5 \pm 10,6$ | $63,9 \pm$ | 0,06 |
| Sexo masculino | 83,6 | 85,6 | 0,89 |
| Infarto miocardio previo | 32,4 | 33,3 | 0,68 |
| Diabetes mellitus | 20,9 | 30,7 | 0,02 |
| Revascularización previa | 22,7 | 34,7 | 0,007 |
| Hipertensión arterial | 79,6 | 78,7 | 1,00 |
| Dislipemia | 79,1 | 66,7 | 0,04 |
| Enfermedad Vascular periférica | 11,6 | 6,7 | 0,07 |
| Angina inestable | 40,7 | 64,2 | <0,001 |
| Enfermedad del tronco de CI | 5,8 | 9,8 | 0,11 |
| Tres vasos + TCI | 38,2 | 54,3 | 0,003 |
| Número de stents por paciente | $1,79 \pm 0,7$ | $1,80 \pm 0,9$ | 0,8 |
| SYNTAX score | NA | $27,7 \pm 11,3$ | NA |
| SYNTAX score bajo e intermedio | NA | 66,2 | NA |
| SYNTAX score alto | NA | 33,8 | NA |
| ERACI score modificado | NA | $22,2 \pm 11$ | NA |
| ERACI score bajo e intermedio | NA | 82,7 | NA |
| ERACI acore alto | NA | 17,2 | NA |
| SYNTAX score residual <8 | NA | 48 | NA |
| ERACI score residual <8 | NA | 93,5 | NA |
| SYNTAX score residual <6 | NA | 35 | NA |
| ERACI score residual <6 | NA | 80 | NA |

En el ERACI IV los pacientes fueron clasificados con un SS score bajo en el 33,8%, en el grupo intermedio en el 32,4% y en el alto en el 33,8%, pero cuando se usó el ES los pacientes con bajo score se elevaron a un 54,9%, el intermedio cayó a 27,9% y solamente quedaron el alto un 17,2%. Al alta hospitalaria todos los pacientes de ambos registros estaban tomando DAPT. En el ERACI III, el clopidogrel era el único inhibidor de la P2Y12 disponible. En el ERACI IV el clopidogrel fue usado en el 58,7%, el prasugrel en el 27,2% y el ticagrelor en el 14,1%.

Uno, dos y tres años de seguimiento

El seguimiento a uno, dos y tres años del ERACI IV comparado con el ERACI III fue reportado previamente¹⁵⁻¹⁷. Los DES 2 tuvieron una significativa menor incidencia de muerte de todas las causas, muerte/IAM/ACV, nueva revascularización y MACCE comparados con los pacientes del ERACI III tratados con DES 1 a un año ($p=0,03$; $p=0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$, respectivamente).

A los dos años de seguimiento los DES 2 tuvieron una menor incidencia de muerte/IAM/ACV ($p=0,01$), nueva revascularización ($p=0,003$) y MACCE ($p=0,001$).

A tres años de seguimiento, los DES 2 tuvieron una menor incidencia de IAM, punto final combinado de muerte/IAM/ACV, nueva revascularización y MACCE, ($p=0,01$; $p<0,001$; $p<0,001$ y $p<0,001$, respectivamente).

La ST no fue significativamente diferente entre el ERACI III y el IV (3,1% y 0,9%; $p=0,18$). La ST muy tardía no se observó en los pacientes del ERACI IV.

Cinco años de seguimiento

A los 5 años de seguimiento los pacientes del ERACI III tenían un seguimiento mayor (93,3% vs. 81,2%; $p=0,02$). Sin embargo, la longitud del seguimiento fue mayor en el ERACI IV: $60 \pm 16,8$ meses en el ERACI III y $72,6 \pm 18,2$ meses en el ERACI IV ($p<0,001$).

A los 5 años de seguimiento las curvas de sobrevida de muerte/IAM/ACV y de MACCE fueron significativamente me-

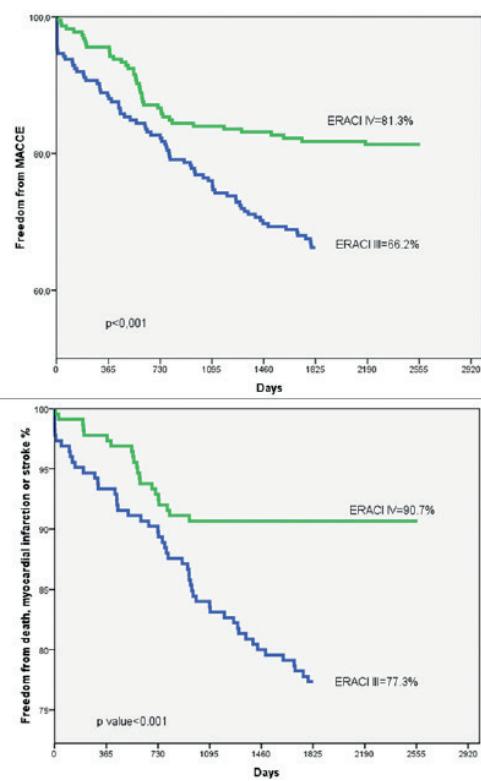


Figura 2. Curvas a 5 años de seguimiento de MACCE y eventos combinados de muerte/IAM y ACV. MACCE (eventos cardíacos mayores, mortalidad de todas las causas, infarto agudo de miocardio, ACV y TVR); IAM (infarto agudo de miocardio); ACV (accidente cerebrovascular); TVR (revascularización del vaso tratado).

jores con el DES 2 (**Figura 2**). Debido a que estos estudios no eran randomizados, nosotros realizamos una homogeneización con el *propensity score match* para controlar las diferencias que existían entre los pacientes tratados con el DES 2 y con el DES 1. Fuimos capaces de aparear a 108 pacientes que recibieron DES 2 con otros 108 pacientes que recibieron DES 1. Todos los puntos finales primarios y cada uno de los componentes fueron significativamente menores en el ERACI IV con DES 2, la muerte, el IAM, muerte/IAM/ACV y el MACCE, esto significa que también se observó una menor progresión de los eventos en forma ajustada y no ajustada en la población (**Tabla 2**), donde también podemos observar la progresión de los eventos en los dos grupos a uno, dos, tres y cinco años de seguimiento.

La incidencia de nueva revascularización fue del 19,6% vs. 12%; los componentes de muerte/IAM/ACV fueron de 22,7% vs. 9,3% ($p=0,001$); y el MACCE de 33,8% y 18,7% ($p<0,001$), fueron todos significativamente menores con el ERACI IV con DES 2 comparado con el ERACI III con DES 1. Cuando realizamos una homogeneización de las poblaciones con el test de *propensity score match*, el evento combinado de muerte/IAM/ACV fue observado en un 25,9% vs. 5,6% ($p<0,001$), la repetición de la revascularización fue de 22,2% vs. 9,3% ($p=0,01$) y de MACCE de 38,9% vs. 13,9% ($p<0,001$), todo significativo a favor del ERACI IV con del DES2 (**Tabla 2**).

En la **Tabla 3** se describió en detalle la progresión de los eventos cardiovasculares a uno, dos, tres y cinco años de seguimiento.

TABLA 2. Propensity score analysis (población pareada).

| % | ERACI III n=108 (%) | ERACI IV n=108 (%) | Valor p |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------|---------|
| Mortalidad de todas las causas | 18 (16.7) | 4 (3.7) | 0.002 |
| Infarto agudo del miocardio | 14 (13.0) | 2 (1.9) | 0.002 |
| ACV no fatal | 3 (2.8) | 0 (0.0) | 0.12 |
| Muerte, IAM o ACV | 28 (25.9) | 6 (5.6) | <0.001 |
| Revascularización no planeada | 24 (22.2) | 10 (9.3) | 0.009 |
| MACCE | 42 (38.9) | 15 (13.9) | <0.001 |

ACV: accidente cerebrovascular. MACCE: muerte, infarto agudo de miocardio, ACV y revascularización no planeada.

TABLA 3. Eventos acumulados a 1, 2 y 5 años de seguimiento.

| | ERACI III n=225 (%) | ERACI IV n=225 (%) | Valor p |
|--|---------------------|--------------------|---------|
| Mortalidad de todas las causas | | | |
| 1 año | 7 (3,1) | 1 (0,4) | 0,03 |
| 2 años | 7 (3,1) | 5 (2,2) | 0,56 |
| 3 años | 13 (5,7) | 6 (2,7) | 0,07 |
| 5 años | 31 (13,8) | 12 (5,3) | 0,002 |
| Infarto agudo del miocardio | | | |
| 1 año | 6 (2,7) | 1 (0,4) | 0,057 |
| 2 años | 10 (4,4) | 3 (1,3) | 0,049 |
| 3 años | 14 (6,2) | 4 (1,8) | 0,01 |
| 5 años | 23 (10,2) | 8 (3,6) | 0,005 |
| Accidente cerebrovascular no fatal | | | |
| 1 año | 5 (2,2) | 0 (0) | 0,07 |
| 2 años | 7 (3,1) | 1 (0,4) | 0,07 |
| 3 años | 7 (3,1) | 2 (0,9) | 0,23 |
| 5 años | 9 (4,0) | 2 (0,9) | 0,03 |
| Muerte/infarto agudo de miocardio/accidente cerebrovascular | | | |
| 1 año | 15 (6,7) | 2 (0,9) | 0,001 |
| 2 años | 21 (9,3) | 8 (3,6) | 0,013 |
| 3 años | 31 (13,7) | 11 (4,9) | <0,001 |
| 5 años | 51 (22,7) | 21 (9,3) | <0,001 |
| Revascularización del vaso tratado | | | |
| 1 año | 20 (8,9) | 4 (1,8) | 0,001 |
| 2 años | 26 (11,6) | 9 (4,0) | 0,003 |
| 3 años | 32 (14,2) | 12 (5,3) | <0,001 |
| 5 años | 44 (19,6) | 27 (12) | 0,01 |
| Eventos cardiovasculares mayores | | | |
| 1 año | 27 (12) | 5 (2,2) | <0,001 |
| 2 años | 38 (16,9) | 15 (6,7) | 0,001 |
| 3 años | 51 (22,7) | 21 (9,3) | <0,001 |
| 5 años | 76 (33,8) | 42 (18,7) | <0,001 |

Pacientes diabéticos

A uno, dos y tres años de seguimiento hubo diferencias significativas de eventos adversos entre los pacientes diabéticos de los dos grupos con DES 2 y DES 1. Estas diferencias fueron mantenidas a 5 años de seguimiento (**Figura 3**). Los pacientes tratados con DES 2 tuvieron significativamente menor incidencia de muerte, de eventos combinados de muerte/IAM/ACV, nueva revascularización y de MACCE comparado con los DES1 ($p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,014$ y $p<0,001$, respectivamente).

Análisis multivariado

Nosotros analizamos los predictores independientes de los puntos finales primarios (MACCE) usando un análisis de regresión de Cox multivariado. A dos años en un análisis univariado se observó que la revascularización previa, hipertensión, enfermedad vascular periférica, historia familiar, historia de antecedentes heredofamiliares, y los grupos de tratamiento con DES fueron asociados con MACCE y fue incorporado dentro de un modelo de regresión de Cox.

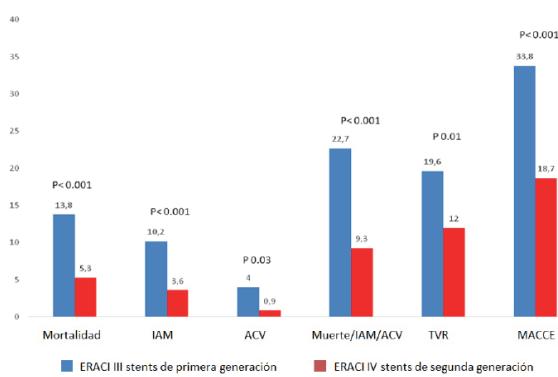


Figura 3. Puntos finales primarios y secundarios a 5 años de seguimiento.IAM (infarto agudo de miocardio; ACV (accidente cerebrovascular) MACCE (eventos cardiovasculares mayores).

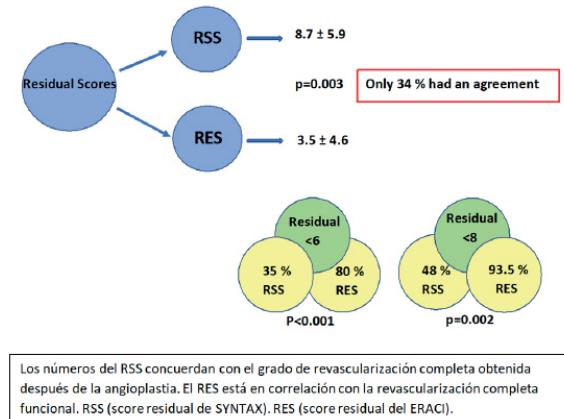


Figura 4. Revascularización completa de acuerdo al score residual después de la angioplastia.

A dos años de seguimiento, DES 1 (ERACI III) (OR=2,46; IC95%: 1,25-4,75; $p=0,008$) fue el único predictor de pobre evolución. A 5 años, como podemos observar en la **Tabla 4**, se observa que el grupo DES (OR=3,24; IC95%: 1,82-5,78; $p<0,001$), la presencia de diabetes (OR=0,54; IC95%: 0,30-0,97; $p=0,04$) y enfermedad coronaria de tres vasos (OR=0,60; IC95%: 0,34-1,03, $p=0,06$) son predictores independientes de mala evolución.

Mientras solo se analizó el grupo de los DES 2, se introdujeron 21 variables demográficas, clínicas, angiográficas y de procedimiento en un modelo que incluyó *scores* basales y residuales del SS y ES. No se identificaron predictores independientes de pobre evolución en el análisis multivariado.

Revascularización completa

El SS residual y el ES residual fueron significativamente diferentes. La media del SS residual de este estudio fue del $8,7 \pm 5,9$, significativamente mayor que el ES residual, que fue del $3,5 \pm 4,6$ ($p=0,003$) y solamente en el 34,4% de los SS y ES residuales hubo concordancia. Además, solamente el 35% de los pacientes tenían un SS residual de <6 comparado con un 80% si se usaba el ES residual ($p<0,001$), y si se usaba el corte de <8 residual el 48% de los pacientes entraban con el SS y esto subía a 93,5% si se usaba el ES ($p=0,002$) (**Figura 4**).

TABLA 4. Análisis de regresión logística en el seguimiento a largo plazo para análisis de predictores de MACCE.

| Variables | Valor de p | Odds ratio (IC95%) |
|--|------------|--------------------|
| ERACI III vs. ERACI IV | <0,001 | 3,24 (1,82-5,78) |
| Población de pacientes no diabéticos | 0,040 | 0,54 (0,30-0,97) |
| Enfermedad de tres vasos | 0,067 | 0,60 (0,34-1,03) |
| Dislipemia | 0,30 | 0,70 (0,35-1,38) |
| Hipertensión arterial | 0,34 | 0,69 (0,33-1,44) |
| IAM previo | 0,42 | 1,27 (0,70-2,27) |
| Síndrome coronario agudo de presentación | 0,96 | 1,01 (0,58-1,77) |

MACCE: eventos cardiovasculares mayores (muerte, IAM, ACV [accidente cerebrovascular] o revascularización del vaso tratado). IAM: infarto agudo de miocardio.

El número de SS residual del ERACI IV concordaba con el grado de revascularización angiográfica completa obtenida después de la ATC; al contrario, el ES residual estaba correlacionado con la revascularización completa funcional.

DISCUSIÓN

Los resultados principales de este estudio prospectivo, multicéntrico y observacional en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos que incluyeron tronco de la coronaria izquierda, revelaron que a 5 años de seguimiento había una baja incidencia de MACCE, el punto final combinado de muerte/IAM/ACV y nueva revascularización en pacientes que fueron tratados con DES 2. Sin embargo, a pesar de que las tasas del MACCE se incrementaron en el seguimiento, estas permanecieron más bajas comparadas con un estudio cohorte de pacientes de alto riesgo, y estas ventajas fueron vistas en pacientes ajustados y no ajustados.

Cuando los DES 2 fueron introducidos en la práctica clínica, estos mejoraron significativamente la seguridad comparados con los DES 1, en términos de mala aposición del *stent* y cobertura de los *struts* del *stent*, los cuales pronto fueron trasladados a una significativa baja incidencia de ST tardía y muy tardía, así como el requerimiento de DAPT a largo plazo⁷⁻¹⁰.

Sin embargo, a pesar de esta mejoría, cuando los DES 2 se compararon con CRM, la incidencia de eventos cardíacos adversos a largo plazo fueron mayores que con la cirugía, reflejados por la alta incidencia de IAM espontáneo vistos en todos los ensayos randomizados entre DES 2 vs. CRM como el BEST, el NOBLE y el EXCEL^{5-7,12}.

La presencia de neoaterosclerosis temprana podría estar asociarse con la alta incidencia de IAM espontáneo visto es este estudio observacional con los DES de nueva generación²¹⁻²³.

Por lo tanto, si el progreso del diseño de los DES no es suficiente para mejorar el resultado a largo plazo, tal vez debamos cambiar nuestra estrategia de la ATC y de los *stents* como lo hicimos en el estudio ERACI IV.

Parece razonable que, si evitamos la implantación innecesaria de *stents*, podemos reducir la incidencia de futuras complicaciones inherentes a la biología de los *stents*.

La introducción en la práctica clínica del flujo de reserva fraccional (FFR), cuando fue usada a favor de una estrategia conservadora como en los estudios FAME y SYNTAX II, donde los autores en los grupos con FFR usaron menor número *stents* DES, permitió alcanzar mejores resultados en comparación con los grupos guiados por angiografía.

Es bien conocido que el FFR se ha convertido en el *gold standard* de la evaluación funcional durante la ATC²⁴⁻²⁶. También es sabido que el FFR no está disponible en el momento de la PCI en muchos laboratorios de cateterización en todo el mundo debido a las restricciones económicas. Además, con el FFR se ha observado algunas limitaciones anatómicas, incluyendo algunos resultados controvertidos²⁷⁻²⁹. Además, la exclusión del tratamiento de los vasos pequeños y las lesiones intermedias en la estrategia de revascularización resultó en una mejor evolución clínica, lo que sugiere que el FFR no es necesario para una estrategia diferida para la mayoría de las lesiones intermedias evaluadas por angiografía.

A pesar de que no encontramos ningún predictor de mala evolución en el ERACI IV, que podría ser debido al tamaño de la muestra, la baja tasa de eventos, el bajo número de revascularizaciones en vasos no tratados (5,7%) a los 72 meses de seguimiento junto a una baja frecuencia de eventos adversos apoya nuestra estrategia de tratamiento de las lesiones en la ATC. Asimismo, la gran proporción de pacientes que han alcanzado una revascularización incompleta razonable determinada por ES residual también apunta hacia esa dirección.

Adicionalmente un importante ensayo randomizado reciente podría ser una validación indirecta de nuestro nuevo y redefinido *score*, ES. El ensayo EXCEL que fue uno de los mayores ensayos randomizados que comparó DES con CRM en tronco de coronaria izquierda, habían excluido por protocolo los pacientes con alto SS, ellos observaron grandes discrepancias en las mediciones del *score* cuando compararon las determinaciones entre el operador y las determinaciones realizadas en el *Core Lab* del estudio, de hecho en las determinaciones en el terreno no se consideró ningún paciente con SS alto, pero cuando fue analizado por el *Core Lab* el 25% de los pacientes seleccionados tenían un SS alto, y la razón principal es que los operadores no contaban todas las lesiones de vasos pequeños, exactamente como nosotros hicimos^{7,33}.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio tuvo algunas limitaciones. Lo primero a tener en cuenta es que no fue un estudio randomizado entre pacientes con DES 2 que fueron seguidos e incluidos prospectivamente y comparados con pacientes con DES 1 años atrás; durante estos años mejoraron significativamente las terapias introducidas con DAPT como el prasugrel o ticagrelor, mientras para los pacientes en el ERACI III el clopidogrel fue el único inhibidor de la P2Y12 disponible (30-32) y nosotros no pudimos descartar que estos nuevos inhibidores de P2Y12 fueran en parte responsables de las diferencias en la evolución entre ambos grupos. De hecho, el prasugrel y el ticagrelor por protocolo fueron los primeros DAPT indicados en pacientes con diabetes, tronco de la coronaria izquierda o *scores* de alto riesgo angiográfico.

Segundo, a pesar de que el estudio tuvo poder para el punto final primario del MACCE, la muestra del estudio fue muy pequeña y por lo tanto los grupos para el *propensity score match* también fue pequeña. Las características basales clínicas y angiográficas entre los dos grupos no fueron idénticas, incluso después del *propensity score match*, todas las características de pobre evolución fueron más frecuentes en el grupo del ERACI IV. También muchos de los pacientes contactados del ERACI IV durante el seguimiento de largo plazo fueron realizados por teléfono o por el médico de cabecera, por lo que nosotros no podemos descartar una pequeña incidencia de IAM sin ST o TVR-IAM que no pudieron no ser reportados o no pudieron ser adecuadamente interpretados. Finalmente, un gran número de los pacientes fueron seguidos a largo plazo en el ERACI III, pero en los pacientes del ERACI IV el seguimiento fue mayor con una $p<0,001$.

En conclusión, este estudio de registro multicéntrico, prospectivo, observacional en pacientes con múltiples vasos incluyendo estenosis del tronco de la coronaria izquierda, mostró que a 5 años de seguimiento hubo una remarcablemente baja incidencia de tasa de MACCE, así como cada uno de los componentes primarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al.; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009 Mar 5;360(10):961-72.
2. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014 Oct 21;35(40):2821-30.
3. Mäkkitalo T, Holm N, Lindsay M, et al. NOBLE study investigators. 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 Dec 3;388(10061):2743-52.
4. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, et al.; FREEDOM Investigators. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 23;64(12):1189-97.
5. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al.; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015 Mar 26;372(13):1204-
6. Holm NR, Mäkkitalo T, Lindsay MM, et al.; NOBLE investigators. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet* 2020;395(10219):191-9.
7. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, et al.; EXCEL Trial Investigators. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019;381(19):1820-30.
8. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008 Sep 27;372(9644):1163-73.
9. Christiansen EH, Jensen LO, Thayssen P, et al.; Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome (SORT OUT) V investigators. Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381:661-9.
10. Byrne RA, Kastrati A, Massberg, et al.; ISAR-TEST 4 Investigators: Biodegradable polymer versus permanent polymer drug-eluting stents and everolimus- versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: 3-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1325-31.
11. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018 Mar 10;391(10124):939-48.

12. Chang M, Ahn JM, Lee CW, et al. Long-term mortality after coronary revascularization in nondiabetic patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(1):29-36.
13. Fernández-Pereira C, Mieres J, Rodríguez AE. Long-Term Mortality After Coronary Revascularization in Nondiabetic Patients with Multivessel Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017 Jan 3;69(1):116-7.
14. Rodriguez AE, Pavlovsky H, Del Pozo JF. Understanding the Outcome of Randomized Trials with Drug-Eluting Stents and Coronary Artery Bypass Graft in Patients with Multivessel Disease: A Review of a 25-Year Journey. *Clin Med Insights Cardiol* 2016 Dec 7;10:195-9.
15. Rodriguez AE. Second versus first generation DES in multiple vessel disease and unprotected left main stenosis: insights from ERACI IV Study. *Minerva Cardioangiologica* 2015 Aug;63(4):317-27.
16. Haike C, Fernández-Pereira C, Santaera O, et al. Second vs. First generation drug eluting stents in multiple vessel disease and left main stenosis: Two-year follow-up of the observational, prospective, controlled, and multicenter ERACI IV registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Jan;89(1):37-46.
17. Rodriguez AE, Santaera O, Larribau M, et al.; ERACI IV Investigators. Second vs. First-generation drug-eluting stents in complex lesions subsets: 3 years' follow-up of ERACI IV study. *Minerva Cardioangiologica* 2017 Feb;65(1):81-90.
18. Rodríguez AE, Fernández-Pereira C, Santaera O et al. Revascularization strategies for patients with multiple vessel coronary disease and unprotected left main. A prospective, multicenter and controlled Argentinian registry with a cobalt-chromium rapamycin eluting stent, FIREBIRD 2™, protocol design and methods of the ERACI IV Registry. *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista* 2014;(01):0019-0025.
19. Rodríguez AE, Fernández-Pereira C, Mieres J, Santaera O, Antonucci D; ERACI IV investigators. Modifying angiographic SYNTAX score according to PCI strategy: lessons learnt from ERACI IV Study. *Cardiovasc Revasc Med* 2015 Oct-Nov;16(7):418-20.
20. Rodriguez AE, Fernández-Pereira C, Mieres J, Mendoza J, Sartori F. Can We Improve the Outcomes of Multivessel Disease Using Modified SYNTAX and Residual SYNTAX Scores? *Curr Cardiol Rep* 2017 Mar;19(3):20.
21. King SB 3rd. Neoatherosclerosis: fooling mother nature. *JACC Cardiovasc Interv* 2014 May;7(5):579-80.
22. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011 Mar 15;57(11):1314-22.
23. Nakamura D, Dohi T, Ishihara T, et al. Predictors and outcomes of neointimal hyperplasia in patients with in-stent restenosis. *EuroIntervention* 2020 Sep 29; EJ-D-20-00539.
24. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(25):2816-21.
25. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. FAME 2 Trial Investigators. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation* 2017 Nov 2.117.031907.
26. Escaned J, Collet C, Ryan N, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J* 2017 Nov 7;38(42):3124-3134.
27. Shah T, Gelris JD, Zhong M, Swaminathan RV, Kim L, Feldman D. Fractional flow reserve to guide surgical coronary revascularization. *J Thorac Dis* 2017 Apr;9(Suppl 4):S317-S326.
28. Soares A, Brown DL. The fallacies of fractional flow reserve. *Int J Cardiol* 2020 Mar 1;302:34-5.
29. Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al.; FLOWER-MI Study Investigators. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2021 May 16. doi: 10.1056/NEJMEd2104650.
30. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al.; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045-57.
31. Rodríguez AE, Rodríguez-Granillo AM, Ascarrunz SD, Peralta-Bazán F, Cho MY. Did Prasugrel and Ticagrelor Offer the Same Benefit in Patients with Acute Coronary Syndromes after Percutaneous Coronary Interventions Compared to Clopidogrel? Insights from Randomized Clinical Trials, Registries and Meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2018;24(4):465-77.
32. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al.; ISAR-REACT 5 Trial Investigators. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2019 Oct 17;381(16):1524-34.
33. Stone Gregg. Discrepancies between on site and core laboratory assessment of Syntax Score in EXCEL trial. Personal communication, June 1st 2021.