

Artículo original

Resultados tras 5 años de cirugía o abordaje percutáneo en coronariopatía grave. Metanálisis de ensayos aleatorizados con reconstrucción del tiempo hasta el evento

Francesco Formica^{a,◇,*}, Daniel Hernandez-Vaquero^{b,◇}, Domenico Tuttolomondo^c, Alan Galligani^d, Gurmeet Singh^e, Claudia Pattuzzi^{a,d}, Giampaolo Niccoli^{a,c}, Roberto Lorusso^{f,g} y Francesco Nicolini^{a,d}^a Department of Medicine and Surgery, University of Parma, Parma, Italia^b Cardiac Surgery Department, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España^c Cardiology Unit, University Hospital of Parma, Parma, Italia^d Cardiac Surgery Unit, University Hospital of Parma, Parma, Italia^e Department of Critical Care Medicine and Division of Cardiac Surgery, Mazankowski Alberta Heart Institute, University of Alberta, Edmonton, Canadá^f Cardio-Thoracic Department, Maastricht University Medical Centre, Heart and Vascular Centre, Maastricht, Países Bajos^g Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht, Países Bajos

Historia del artículo:

Recibido el 8 de junio de 2023

Aceptado el 20 de septiembre de 2023

On-line el 23 de noviembre de 2023

Palabras clave:

Cirugía de revascularización coronaria

Intervención coronaria percutánea

Stent farmacológico

Metanálisis

Seguimiento

RESUMEN

Introducción y objetivos: Existe controversia sobre la mejor estrategia de revascularización en la enfermedad coronaria avanzada, incluidas la enfermedad del tronco coronario y la enfermedad multivascular. Varios metanálisis han comparado resultados a 5 años, pero no hay resultados después del quinto año. Se realizaron una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados para comparar los resultados después del quinto año entre la cirugía de revascularización coronaria (CABG) y la intervención coronaria percutánea (ICP) con stents farmacológicos.

Métodos: Se analizaron los ensayos clínicos publicados entre 2010 y 2023. El objetivo primario fue la mortalidad por cualquier causa. Las bases de datos originales se reconstruyeron a partir de las curvas de Kaplan-Meier simulando un metanálisis individual. Se realizaron comparaciones en ciertos puntos de corte (5 y 10 años). Se calculó la diferencia del tiempo medio de supervivencia restringida. Se aplicó el modelo de efectos aleatorios y de DerSimonian-Laird.

Resultados: Se analizó a 5.180 pacientes. Durante los 10 años de seguimiento, las ICP muestran una mayor incidencia de mortalidad (HR = 1,19; IC95%, 1,04-1,32; p = 0,008). La ICP muestra un mayor riesgo de mortalidad a 5 años (HR = 1,2; IC95%, 1,06-1,53; p = 0,008), mientras que no hubo diferencias de 5 a 10 años (HR = 1,03; IC95%, 0,84-1,26; p = 0,76). La esperanza de vida de los pacientes sometidos a CABG fue ligeramente mayor (2,4 meses más).

Conclusiones: Entre los pacientes con enfermedad coronaria avanzada, incluidas la enfermedad del tronco coronario y la enfermedad multivascular, hubo mayor mortalidad tras una ICP que tras la CABG a los 10 años de seguimiento. En concreto, la ICP tiene mayor mortalidad durante los primeros 5 años y un riesgo comparable de 5 a 10 años.

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

Results beyond 5-years of surgery or percutaneous approach in severe coronary disease. Reconstructed time-to-event meta-analysis of randomized trials

ABSTRACT

Introduction and objectives: There is controversy about the optimal revascularization strategy in severe coronary artery disease (CAD), including left main disease and/or multivessel disease. Several meta-analyses have analyzed the results at 5-year follow-up but there are no results after the fifth year. We conducted a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, comparing results after the fifth year, between coronary artery bypass grafting (CABG) and percutaneous coronary intervention (PCI) using drug-eluting stents in patients with severe CAD.

Methods: We analyzed all clinical trials between January 2010 and January 2023. The primary endpoint was all-cause mortality. The databases of the original articles were reconstructed from Kaplan-Meier curves, simulating an individual-level meta-analysis. Comparisons were made at certain cutoff points

Keywords:

Coronary artery bypass grafting

Percutaneous coronary intervention

Drug-eluting stent

Meta-analysis

Long-term follow-up

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

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

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: francesco.formica@unipr.it, francescoformica.hs@gmail.com (F. Formica).

◇ Todos los autores contribuyeron por igual.

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

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

(5 and 10 years). The 10-year restricted median survival time difference between CABG and PCI was calculated. The random effects model and the DerSimonian-Laird method were applied.

Results: The meta-analysis included 5180 patients. During the 10-year follow-up, PCI showed a higher overall incidence of all-cause mortality (HR, 1.19; 95%CI, 1.04-1.32; $P = .008$). PCI showed an increased risk of all-cause mortality within 5 years (HR, 1.2; 95%CI, 1.06-1.53; $P = .008$), while no differences in the 5–10-year period were revealed (HR, 1.03; 95%CI, 0.84-1.26; $P = .76$). Life expectancy of CABG patients was slightly higher than that of PCI patients (2.4 months more).

Conclusions: In patients with severe CAD, including left main disease and/or multivessel disease, there was higher a incidence of all-cause mortality after PCI compared with CABG at 10 years of follow-up. Specifically, PCI has higher mortality during the first 5 years and comparable risk beyond 5 years.

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

CABG: cirugía de revascularización coronaria
 AC: arteriopatía coronaria
 SFA: *stent* farmacológico
 ICP: intervención coronaria percutánea
 TMSR: tiempo medio de supervivencia restringido

INTRODUCCIÓN

Las guías de práctica clínica estadounidense (2021) y europea (2018) recomendaron la intervención coronaria percutánea (ICP) como alternativa a la cirugía de revascularización coronaria (CABG, *coronary artery bypass grafting*) en pacientes con enfermedad del tronco coronario izquierdo (TCI) y enfermedad multivascular (EMV), así como con complejidad coronaria entre baja e intermedia^{1,2}. Estas recomendaciones se basan en los resultados, tras un seguimiento de 5 años, de estudios clínicos aleatorizados (ECA), publicados durante los últimos 10 años, en los que se compara la ICP con *stents* farmacológicos (SFA) con la CABG. No obstante, la esperanza de vida de una persona de 80 años en Europa y EE. UU. es de unos 9 años^{3,4}. En metanálisis recientes de ECA en los que se compara la ICP con SFA con la CABG en pacientes con enfermedad del TCI o EMV se han comunicado resultados discordantes entre las 2 intervenciones en cuanto a supervivencia global a 5 años, ictus, infarto de miocardio (IM) y repetición de la revascularización, aunque en la mayoría de los resultados agrupados se constató una ventaja de la CABG sobre la ICP^{5–8}. No obstante, continúa siendo controvertido elegir la forma óptima de revascularización coronaria, sobre todo en el caso de muchos pacientes con una esperanza de vida de más de 10 años.

Los objetivos de muchos ECA están limitados al seguimiento de 5 años. No obstante, las curvas de supervivencia de estos ECA con frecuencia proporcionan más información, que no suele ser útil en estudios individuales dada la baja potencia estadística después de 5 años causada por los decesos y la censura estadística. Aunque esta baja potencia estadística podría superarse con un análisis conjunto, que es uno de los objetivos del metanálisis⁹.

Dado el debate actual sobre la estrategia de revascularización óptima y teniendo en cuenta que no hay metanálisis de ECA que investiguen los resultados de la ICP con SFA y la CABG pasados los 5 años, se llevó a cabo una revisión sistemática exhaustiva y un metanálisis con el objetivo de comparar resultados a muy largo plazo entre las dos intervenciones.

MÉTODOS

Este metanálisis se hizo de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. El estudio no tuvo que

pasar ninguna evaluación del comité de ética ya que los investigadores de cada ensayo obtuvieron la aprobación de sus comités de ética locales. El metanálisis se ajustó a la Declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)¹⁰. El protocolo se registró y publicó *online* en PROSPERO (el Registro internacional para revisiones sistemáticas; ID: CRD42023401293).

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda consistió en una revisión exhaustiva de los estudios relacionados publicados entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de enero de 2023 en 3 bases de datos electrónicas: PubMed, Registro Cochrane Central de ensayos controlados (CENTRAL) y EMBASE. Para completar la búsqueda también se utilizaron las listas de referencias de metanálisis previos y de artículos relacionados.

Con los operadores booleanos («AND» y «OR»), los textos de búsqueda incluyeron ('multivessel coronary artery disease') AND ('left main disease' OR 'left main coronary artery disease') AND ('coronary artery bypass' OR 'CABG') AND ('percutaneous coronary intervention' OR 'PCI') AND ('drug-eluting stents' OR 'DES' OR 'stenting') AND ('randomized' OR 'randomized' OR 'trials') AND ('long-term follow-up' OR 'extended follow-up'). Una bibliotecaria médica mejoró la búsqueda bibliográfica. El algoritmo de búsqueda se muestra en los detalles del ensayo en el material adicional y en la [tabla 1 del material adicional](#).

Criterios de inclusión

Los criterios de admisibilidad del estudio siguieron el formato PICOS (*Population; Intervention; Comparison; Outcomes; Studies*). La población constaba de pacientes con una arteriopatía coronaria grave, afectados por enfermedad del TCI o EMV, y considerados idóneos tanto para una CABG como una ICP; Intervención: ICP; Comparación: intervención de CABG; Resultados: supervivencia global e incidencia de ictus, IM y repetición de la revascularización en el seguimiento máximo disponible; Estudios: solo ECA en inglés que incorporaran curvas de Kaplan-Meier con un seguimiento muy largo (más de 5 años) de los resultados de interés. Dos autores (DT y CP) escanearon y revisaron los títulos y los resúmenes por separado, y un autor de más edad resolvió el desacuerdo (FF).

Extracción y recopilación de los datos

Dos autores (AG y DT) extrajeron por separado datos del texto principal y del material adicional de los ECA incluidos en el análisis. A continuación, se recopilaron los datos en una base de datos estándar (Microsoft Office Excel 2016, Microsoft, EE. UU.). Los ensayos incluidos se enumeraron por el primer autor, periodo de

estudio y año de publicación, características preoperatorias y resultados posoperatorios. Un autor de más edad resolvió el desacuerdo (FF).

Evaluación del riesgo de sesgo

Dos autores (NF y FF) evaluaron la calidad de los estudios y el riesgo de sesgo con la herramienta revisada *Cochrane Collaboration* para ensayos clínicos aleatorizados (RoB 2)¹¹. Véase [tabla 2 del material adicional](#).

Objetivos

El objetivo principal fue la incidencia de mortalidad por cualquier causa. Los objetivos secundarios fueron la incidencia de repetición de la revascularización coronaria, el IM, la muerte cardiovascular, el ictus, los resultados combinados (mortalidad por cualquier causa, ictus e IM) y los eventos adversos cardiacos y cerebrovasculares mayores (MACCE, *major adverse cardiac and cerebrovascular events*), como la mortalidad por cualquier causa, el ictus, el IM y la repetición de la revascularización coronaria.

Análisis estadístico

Las variables continuas se muestran como media \pm desviación estándar (DE). Las variables expresadas como mediana y los intervalos intercuartílicos se convirtieron en media y DE utilizando una fórmula validada¹². Las variables cualitativas se expresan como números y porcentajes.

Se compararon las estimaciones del efecto de tamaño agrupado para los objetivos principal y secundarios mediante la razón de probabilidad, *odds ratio* (OR), y el intervalo de confianza del 95% (IC95%), y se calcularon según el modelo de efecto aleatorio y el método de DerSimonian-Laird. Se elaboraron gráficos de bosque para representar el objetivo principal y determinar la magnitud del efecto. La heterogeneidad se evaluó con la prueba de la χ^2 y la prueba de la I^2 , y se definió como ausente o reducida cuando I^2 oscilaba entre el 0 y el 25%, moderada si I^2 oscilaba entre el 26 y el 50%, y alta si era superior al 50%¹³. Se realizó un análisis de sensibilidad según el método de validación cruzada dejando uno fuera¹⁴ para identificar la influencia de un único estudio en el resultado principal si la heterogeneidad era significativa.

Para evaluar la duración total del seguimiento de cada ensayo, se extrajeron los datos de pacientes concretos (DPC) de las curvas originales de supervivencia de Kaplan-Meier con el método descrito por Wei et al.^{15,16}. Se utilizó un *software* especializado (GetData Graph Digitizer versión 2,5,3, Digitizelt, Alemania) para digitalizar las curvas de Kaplan-Meier e importar los valores de tiempo (abscisas) y de probabilidad de la supervivencia (ordenadas) de las curvas originales de Kaplan-Meier. Se reconstruyeron los DPC de cada estudio combinando el valor extraído de tiempo y supervivencia con los pacientes en riesgo. A continuación, se fusionaron los DPC reconstruidos de todos los estudios para crear el conjunto de datos del estudio¹⁷. Se utilizaron los modelos de riesgos proporcionales de Cox con inclusión del término fragilidad para explicar la heterogeneidad entre los ensayos para comparar los dos grupos y se calcularon los cocientes de riesgos instantáneos, *hazard ratio* (HR), con un IC95%¹⁸. Se evaluó la proporcionalidad de la presunción de riesgo para el objetivo principal y se comprobó mediante inspección visual de las curvas de Kaplan-Meier, las curvas log (-log), las curvas de supervivencia predicha frente a observada y los residuos escalonados de Schoenfeld^{18,19}. Un valor de $p < 0,05$ indicaba transgresión de la proporcionalidad. Vistos los posibles y distintos riesgos, a largo plazo (0-5 años) y a muy largo

plazo (5-10 años), de las dos intervenciones, se planificó y llevó a cabo el análisis de supervivencia de referencia con un valor de corte de 5 años. Además, se utilizó un modelo paramétrico flexible en el análisis de supervivencia para obtener las HR dependientes del tiempo (modelo de Royston-Parmar) con una curva de interpolación segmentaria (*cubic spline*) cúbica restringida. Se utilizó el método del tiempo medio de supervivencia restringido (TMSR) para comparar el tiempo medio de supervivencia entre la CABG y la ICP en un momento de truncamiento especificado (t^*). El TMSR representa una medida de la esperanza de vida entre el tiempo de intervención y el t^* y se calculó como el área bajo la curva de supervivencia de cada grupo. Se seleccionó un $t^* = 5$ años, un $t^* = 8$ años y un $t^* = 10$ años por las siguientes razones: a) todos los ensayos tienen seguimientos superiores a 5 años; b) 8 años fue el seguimiento más largo compartido por los 4 ensayos, y c) 10 años fue el seguimiento más largo disponible. Se calculó la diferencia de TMSR entre la CABG y la ICP, lo cual puede interpretarse como el número de años de vida ganados con la CABG comparado con la ICP^{18,20,21}. Todos los análisis estadísticos se calcularon con Stata/SE versión 16,1 (Stata Corp, EE. UU.). La significación estadística se indicó con un valor de p de una prueba bilateral $< 0,05$.

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica identificó 475 registros y se consideraron apropiados 13 estudios que posteriormente se recuperaron. Entre estos, 4 estudios (BEST²² [NCT05125367-NCT00997828], FREEDOM²³ [NCT00086450], PRECOMBAT²⁴ [NCT03871127-NCT00422968] y SYNTAX²⁵ [NCT03417050]) satisficieron los criterios de admisibilidad y se incluyeron en el análisis final. El esquema PRISMA de la selección del estudio se muestra en la [figura 1 del material adicional](#). En los ensayos participaron 5.180 pacientes, que se asignaron aleatoriamente a CABG ($n = 2.586$) o ICP-SFA ($n = 2.594$). En todos los ensayos se informó de un seguimiento de 5 años con una duración media ponderada de seguimiento de 10,23 años. Concretamente, en los estudios BEST²², PRECOMBAT²⁴ y SYNTAX²⁵ se informó de seguimientos de 10 años en el caso de la mortalidad por cualquier causa, mientras que en el FREEDOM²³ se comunicó un seguimiento de 8 años. Además, en el estudio FREEDOM se informó por separado del análisis de supervivencia de la cohorte entera ($n = 1.900$) y de la cohorte ampliada ($n = 943$). En el estudio SYNTAX²⁵ se incluyó a pacientes con enfermedad del TCI y EMV, y se utilizó el *stent* de primera generación (*stent* farmacológico con paclitaxel) en todos los pacientes. En el estudio FREEDOM²³ solo se incluyó a pacientes con diabetes con EMV y se utilizaron *stents* de primera generación. En el estudio BEST²² se incluyó a pacientes por lo menos con 2 vasos epicárdicos importantes ($\geq 2,0$ mm de diámetro) en, al menos, 2 regiones separadas de la arteria coronaria. En el estudio PRECOMBAT²⁴ se incluyó a pacientes con el TCI desprotegido. En la [tabla 1](#) se presentan las variables iniciales de los pacientes incluidos en cada ensayo. En la [tabla 2](#) se muestran las características iniciales de cada uno de los ensayos. La definición de objetivo de un ensayo individual se muestra en el material adicional.

Objetivos

El objetivo principal fue la mortalidad por cualquier causa

El modelo de fragilidad de regresión lineal de Cox reveló que la ICP se asociaba a una mayor tasa de mortalidad por cualquier causa comparada con la CABG (HR = 1,19; IC95%, 1,04-1,32; $p = 0,008$; la varianza θ de la función de fragilidad fue 0,08; [figura 1A](#)). No se transgredió la presunción de riesgo proporcional ($p = 0,4$). Otras curvas de supervivencia log[-log], funciones predichas frente a

Tabla 1
Variables iniciales de los pacientes incluidos

Variables	BEST ²²				FREEDOM ^{23*}				PRECOMBAT ²⁴				SYNTAX ⁵			
	ICP		CABG		ICP		CABG		ICP		CABG		ICP		CABG	
N.º de pacientes	438		442		475/953		482/947		300		300		903		897	
	Media o núm.	DE o %	Media o núm.	DE o %	Media o núm.	DE o %	Media o núm.	DE o %	Media o núm.	DE o %	Media o núm.	DE o %	Media o núm.	DE o %	Media o núm.	DE o %
<i>Edad</i>	64	9,3	64,9	9,4	62,9	9,3	63,1	9,4	61,8	10	62,7	9,5	65,2	9,7	65	9,8
<i>Sexo masculino</i>	304	69,4	325	73,5	361	76	344	71,4	228	76	231	77	690	76,4	708	78,9
<i>IMC</i>	24,7	2,9	25	2,9	29,7	5,2	29,9	5,4	24,6	2,7	24,5	3	28,1	4,8	27,9	4,5
<i>Diabetes médica</i>																
Cualquiera	177	40,4	186	42,1	953	100	947	100	102	34	90	30	231	25,6	221	24,6
Requieren insulina	20	84,6	18	4,1	322	33,8	293	94,7	10	3,3	9	3	89	9,9	93	10,4
<i>Hipertensión</i>	296	67,6	295	66,7	411	86,5	407	84,4	163	54,3	154	51,3	630	69,8	574	64
<i>Hiperlipidemia</i>	239	54,6	222	50,2	-	-	-	-	127	4,3	120	40	711	78,7	692	77,2
<i>Fumador (actual)</i>	88	20,1	89	20,1	80	16,8	82	17	89	29,7	83	27,7	167	18,5	197	22
<i>ICP previa</i>	30	6,8	38	8,6	-	-	-	-	38	12,7	38	12,7	-	-	-	-
<i>IM previo</i>	25	5,7	29	6,6	109	22,9	96	19,9	13	4,3	20	6,7	288	31,9	303	33,8
<i>ICC previa</i>	16	3,7	12	2,7	-	-	-	-	0	0	2	0,7	36	4	47	5,3
<i>Ictus previo</i>	37	8,4	33	7,5	25	5,7	21	4,4	-	-	-	-	35	3,9	43	4,8
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	9	2,1	7	1,6	-	-	-	-	4	1,3	1	0,3	-	-	-	-
<i>EVP</i>	15	3,4	12	2,7	-	-	-	-	15	5	7	2,3	73	8,1	75	8,4
<i>EPOC</i>	8	1,8	6	1,4	-	-	-	-	6	2	10	3,3	-	-	-	-
<i>Cuadro clínico</i>																
Angina de pecho estable	210	47,9	204	46,2	-	-	-	-	160	53,3	137	45,7	514	56,9	513	57,2
Angina de pecho inestable	185	42,2	199	45	-	-	-	-	128	42,7	144	48	261	28,9	251	28
IAM (< 90 días)	43	9,8	39	8,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IM reciente (en los 7 días tras la asignación aleatoria)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Síndrome coronario agudo	-	-	-	-	161	33,9	152	31,5	-	-	-	-	-	-	-	-
Angina de pecho inestable e IMSEST reciente	-	-	-	-	-	-	-	-	12	4	19	6,3	-	-	-	-
<i>FE</i>	59,1	8,5	59,9	8,1	65,7	12,1	66,6	10,5	61,7	8,3	60,6	8,5	-	-	-	-
<i>Núm. de vasos afectados</i>																
3	330	75,3	349	79	394/474	83,1	414/480	86,3	122	40,7	123	41	546	60	549	61
2	108	24,7	93	21	-	-	-	-	101	33,7	90	30	-	-	-	-
<i>EuroSCORE</i>																
Puntuación media	2,9	2	3	2,1	2,8	2,7	2,8	2,8	2,6	1,8	2,8	1,9	2,8	2,6	3,8	2,7
Mediana					2,0	(1,3-3,2)	2,1	(1,3-3,3)	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Puntuación SYNTAX</i>																
Puntuación media	24,2	7,5	24,6	8,1	26,9	8,2	26,1	8,1	24,3	9,6	25,3	10,9	28,4	11,5	29,1	11,4

Tabla 1 (Continuación)
Variables iniciales de los pacientes incluidos

	Media o núm.	DE o %	Media o núm.	DE o %	Media o núm.	DE o %	Media o núm.	DE o %	Media o núm.	DE o %	Media o núm.	DE o %	Media o núm.	DE o %
Mediana	-	-	27	(21-31,5)	26	(20-31)	-	-	-	-	-	-	-	-
≥ 33	66	15,1	98	20,6	92/479	19,2	58	19,3	68	22,7	290	32,1	315	35,1
22-32	187	42,7	228	48	220/479	45,9	102	34,0	97	32,3	310	34,3	300	33,4
< 22	185	42,2	149	31,4	167/479	34,9	129	43,0	104	34,7	299	33,1	275	30,7

CABG: cirugía de revascularización coronaria; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVP: enfermedad vascular periférica; FE: fracción de eyección; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ICP: intervención coronaria percutánea; IMI: infarto de miocardio; IMC (kg/m²): índice de masa corporal; IMSEST: infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.
* Los datos del estudio FREEDOM se refieren a toda la cohorte.

observadas y el gráfico de residuos escalonados de Schoenfeld se muestran en el material adicional (figuras 2-4 del material adicional). El análisis de supervivencia de referencia mostró un mayor riesgo de episodios adversos en la ICP comparada con la CABG en el periodo de 0-5 años (HR = 1,2; IC95%, 1,06-1,53; p = 0,008), mientras que no se observó ninguna diferencia en el periodo de 5-10 años (HR = 1,03; IC95%, 0,84-1,26; p = 0,76; figura 1B). La diferencia de 10 años del TMSR fue estadísticamente significativa a los 0,20 años (IC95%, 0,05-0,35; p = 0,007), lo que sugiere una esperanza de vida prolongada de 0,20 años (2,4 meses) en pacientes con CABG en comparación con pacientes con ICP (figura 2; tabla 3 del material adicional).

El análisis de la HR variante en el tiempo de la ICP frente a la CABG coincidió con los resultados del análisis de referencia (figura 1C). La ICP y la CABG mostraron resultados comparables el primer año después de la intervención quirúrgica. A partir de ahí, se constató que el beneficio de la CABG era claramente superior al de la ICP antes de los 6 años. Pasados los 6 años, las ventajas de la CABG desaparecían y las dos intervenciones eran comparables. La estimación puntual para la mortalidad por cualquier causa en el seguimiento máximo disponible de 10 años mostró un mayor riesgo de fallecer en la ICP comparado con la CABG (OR = 1,24; IC95%, 1,06-1,45; p = 0,01) con una heterogeneidad reducida (I² = 14,37%) (figura 3).

Objetivos secundarios

Se proporcionaba información sobre el IM pasados los 5 años de seguimiento en los estudios BEST²², FREEDOM²³ y PRECOMBAT²⁴. En el estudio FREEDOM²³, se registraron datos sobre IM en 415 pacientes. El efecto global del IM mostró que la ICP y la CABG eran comparables (OR = 1,42; IC95%, 0,92-2,18; p = 0,11) sin heterogeneidad estadística (I² = 0%; figura 4A).

En los estudios BEST²² y PRECOMBAT²⁴ se comunicaron datos sobre la repetición de la revascularización. El análisis de la medida del efecto global mostró que la ICP se asociaba a un mayor riesgo de repetición de la revascularización coronaria (OR = 2,11; IC95%, 1,58-2,81; p < 0,001) sin heterogeneidad estadística (I² = 0%; figura 4B). En ambos estudios se proporcionaron las curvas de Kaplan-Meier. En el material adicional (figura 5 del material adicional) se presentan las curvas reconstruidas de tiempo transcurrido hasta el evento o tiempo de supervivencia.

En los estudios BEST²² y PRECOMBAT²⁴ se proporcionó información sobre el objetivo combinado de valoración formado por mortalidad por cualquier causa, ictus o IM. El análisis de la medida del efecto global mostró que la ICP y la CABG eran comparables en el seguimiento máximo disponible (OR = 1,07; IC95%, 0,84-1,36; p = 0,57) sin indicios de heterogeneidad (I² = 0%; figura 4C). Ambos estudios proporcionaron las curvas de Kaplan-Meier para este objetivo combinado de valoración. En la figura 6 del material adicional se muestran las curvas reconstruidas del tiempo transcurrido hasta el evento.

En los estudios BEST²², FREEDOM²³ y PRECOMBAT²⁴ se comunicaron datos sobre el ictus pasados los 5 años de seguimiento. En el estudio FREEDOM²³, se registraron datos de 415 pacientes. La incidencia de ictus fue comparable en las dos intervenciones (OR = 0,97; IC95%, 0,59-1,59; p = 0,91) sin heterogeneidad (I² = 0%; figura 4D).

En los estudios BEST²² y PRECOMBAT²⁴ se proporcionaron datos sobre la muerte cardiovascular. El análisis de medida del efecto global mostró que la ICP y la CABG eran comparables (OR = 1,02; IC95%, 0,75-1,40; p = 0,90) sin heterogeneidad (I² = 0%; figura 4E).

En los estudios BEST²² y PRECOMBAT²⁴ se proporcionaron datos sobre los MACCE. La ICP se asoció a una mayor incidencia de MACCE comparada con la CABG en el seguimiento máximo

Tabla 2
Características iniciales de los ensayos incluidos en el metanálisis

Estudio - año	Periodo de estudio	Diseño del estudio	Pacientes totales	CABG	ICP-SFA	Tipo de <i>stent</i>	Seguimiento (mediana, años)
FREEDOM-2019 (NCT00086450) ²³	Abril 2005-abril 2010	Multicéntrico: 25/141 centros	1.900	947	953	<i>Stents</i> farmacoactivos con sirolimus y paclitaxel	7,5 [IIC: 5-9]
SYNTAX-2019 (NCT03417050) ²⁵	Marzo 2005-abril 2007	Multicéntrico: 85 centros	1.800	897	903	<i>Stent</i> farmacoactivo con paclitaxel	11,2 [IIC: 7,7-12,1]
PRECOMBAT-2021 (NCT03871127 y NCT00422968) ²⁴	Abril 2004-agosto 2009	Multicéntrico: 13 centros	600	300	300	<i>Stent</i> farmacoactivo con sirolimus	11,3 [IIC: 10,2-13]
BEST-2022 (NCT05125367 y NCT00997828) ²²	Julio 2008-septiembre 2013	Multicéntrico: 27 centros	1.776	442	438	<i>Stent</i> farmacoactivo con everolimus	11,8 [IIC: 10,6-12,5]

AC: arteriopatía coronaria; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; IIC: intervalo intercuartílico; SFA: *stent* farmacoactivo.

disponible (OR = 1,41; IC95%, 1,13-1,75; $p < 0,0001$) sin indicios de heterogeneidad ($I^2 = 0\%$; figura 4F).

DISCUSIÓN

Se ha sugerido la necesidad de una investigación a largo plazo sobre la seguridad y la eficacia de los fármacos utilizados en la prevención y el tratamiento de la AC grave por los efectos biológicos persistentes de los fármacos normalmente utilizados en los pacientes coronarios²⁶. Al mismo tiempo, hay indicios que

corroboran la importancia de llevar a cabo seguimientos de más de 5 años para comprender mejor los efectos del tratamiento farmacológico comparado con la intervención quirúrgica²⁷ o los distintos enfoques intervencionistas²⁸.

La principal observación de este metanálisis reconstruido de los ECA como estudio de los DPC es que, en el periodo de seguimiento máximo de 10 años, la ICP se relacionó con un riesgo considerablemente mayor de mortalidad global que la CABG. Se estimó una mortalidad a los 5 años del 13,3% tras la ICP frente al 10,2% tras la CABG. A los 10 años, la mortalidad continuaba siendo más elevada en la ICP (23,7 y 20,5%, respectivamente). No obstante, esta ventaja

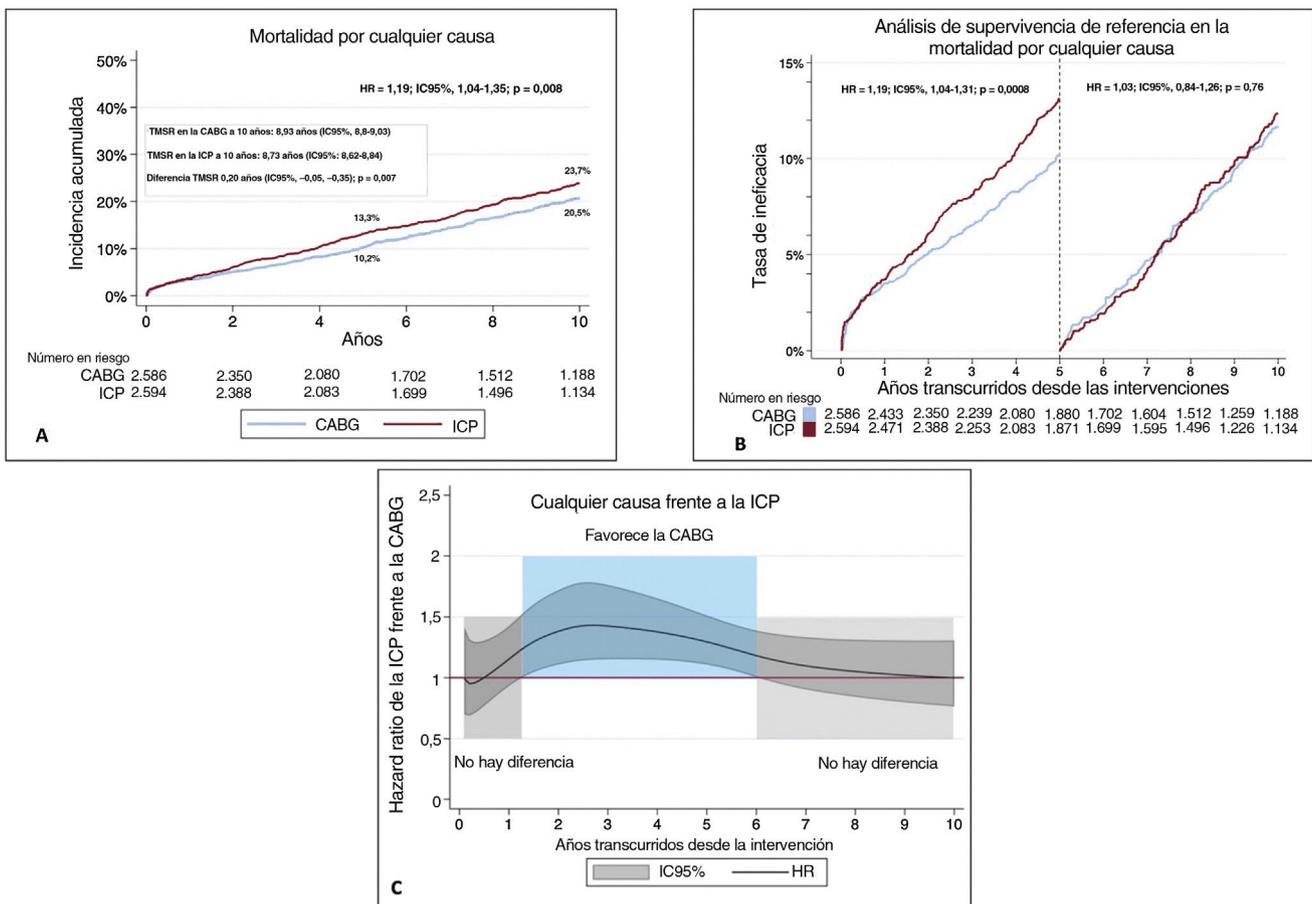


Figura 1. A: Gráfico de la función de incidencia de Kaplan-Meier del análisis reconstruido de datos de pacientes concretos en la mortalidad por cualquier causa tras una cirugía de revascularización coronaria (CABG) o una intervención coronaria percutánea (ICP) y con un tiempo medio de supervivencia restringido (TMSR) de 10 años. B: análisis de supervivencia de referencia para la mortalidad por cualquier causa tras la CABG o la ICP. C: tendencia de la hazard ratio a lo largo del tiempo en la mortalidad por cualquier causa en la CABG frente a la ICP, estimada por un modelo totalmente paramétrico para el análisis de supervivencia. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

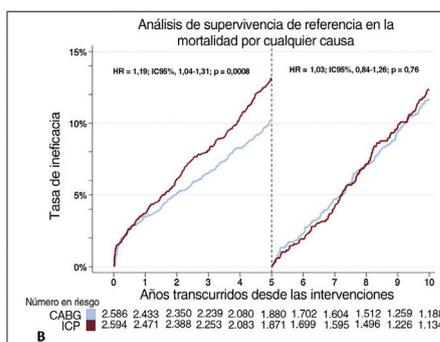
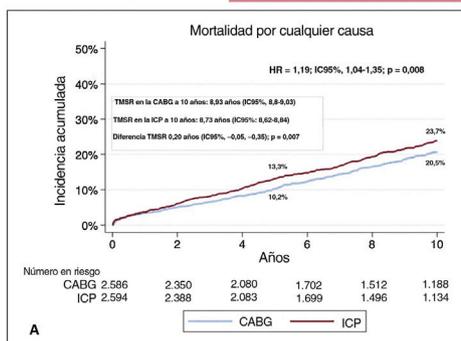
Resultados tras 5 años de cirugía o abordaje percutáneo en coronariopatía grave. Metanálisis de ensayos aleatorizados con reconstrucción del tiempo hasta el evento

Analizar los resultados a largo plazo (más de 5 años) en pacientes a quienes se les realiza CABG o ICP-SFA para tratar una arteriopatía coronaria multivaso



4 ECA

CABG (2.586 pacientes) ICP-SFA (2.594 pacientes)



RESULTADOS

- General, la CABG confiere una mejor supervivencia a largo plazo en comparación con la ICP-SFA
- Pasados los 5 años, el riesgo de mortalidad es comparable
- Mayor esperanza de vida con la CABG que con la ICP, 2,4 meses más

En general, la CABG confiere una supervivencia considerablemente mayor y una ganancia de 2,4 meses de esperanza de vida en comparación con la ICP. La CABG debería preferirse en pacientes jóvenes y en aquellos con una esperanza de vida de, por lo menos, 10 años

Figura 2. Ilustración central. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier reconstruidas de cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparan la revascularización coronaria (CABG, coronary artery bypass grafting) y la intervención coronaria percutánea (ICP) con stents farmacoactivos (SFA) en pacientes con una arteriopatía coronaria (AC). El seguimiento de 10 años mostró que la ICP-SFA se relacionaba con una incidencia total de mortalidad a largo plazo (HR = 1,19; IC95%, 1,04-1,35; p = 0,008). La ICP mostró un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa en el periodo de 5 años (HR = 1,2; IC95%, 1,06-1,53; p = 0,008), mientras que no se constataron diferencias en el periodo de 5-10 años (HR = 1,03; IC95%, 0,84-1,26; p = 0,76). El tiempo medio de supervivencia restringido (TMSR) mostró una esperanza de vida ligeramente más alta, de 0,20 años más (2,4 meses), en los pacientes a quienes se les realizó una CABG que a aquellos con ICP. HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

era evidente en los primeros 5 años de seguimiento; transcurrido este tiempo, el riesgo de fallecer era similar en las dos intervenciones. En conjunto, se estimó una ganancia total de 2,4 meses en la esperanza de vida en los pacientes tratados con CABG, comparado con los tratados con ICP, lo que indica un resultado global favorable a la CABG. Cabe destacar que los resultados de los objetivos principal y secundario comunicados en el estudio se basaban en los datos extraídos de los estudios incluidos en el metanálisis y no en datos de la vida real. Por consiguiente, cualquier suposición sobre los resultados pasados los 5 años y hasta los 10 deberían considerarse asociaciones más que causalidad.

Puesto que en los metanálisis previos de DPC de los ECA^{5,6,29} ya se ha informado de resultados heterogéneos de la mortalidad global a los 5 años en pacientes con enfermedad del TCI o EMV tratados con CABG o ICP-SFA, se consideró que sería interesante realizar el análisis de supervivencia de referencia en el punto temporal de referencia de 5 años a pesar de que no se transgrede el

supuesto de riesgo proporcional. Curiosamente, la incidencia de la mortalidad por cualquier causa fue considerablemente mayor en la ICP en el intervalo de 0 a 5 años, mientras que no se observaron diferencias en el intervalo de 5 a 10 años. Durante este intervalo de tiempo, las curvas de supervivencia dejaron de divergir y pasaron a ser paralelas. Así pues, en muchos pacientes, la decisión entre la CABG o la ICP no debería basarse en la esperanza de vida, sino en la fragilidad o en otras consideraciones. Estos contextos distintos se explican por razones multifactoriales. Una explicación podría relacionarse con el seguimiento disponible en el estudio FREEDOM²³, en el cual se proporcionaban datos de un seguimiento de 8 años y solo con pacientes de 25 de los 141 centros participantes que acordaron participar en el estudio de seguimiento ampliado. Otra explicación podría relacionarse con el resultado de muerte cardiovascular, que es difícil de definir incluso en los ECA, y por tanto es posible que en las dos intervenciones la muerte cardiovascular no se haya adjudicado adecuadamente.

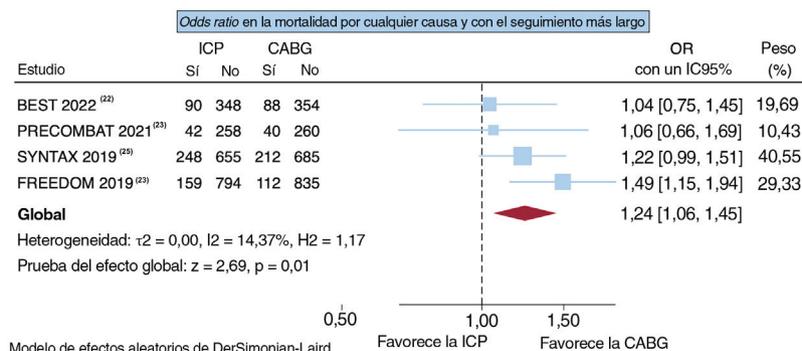


Figura 3. Efecto global de la mortalidad por cualquier causa en el seguimiento máximo de 10 años tras cirugía de revascularización coronaria (CABG) o intervención coronaria percutánea (ICP). IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

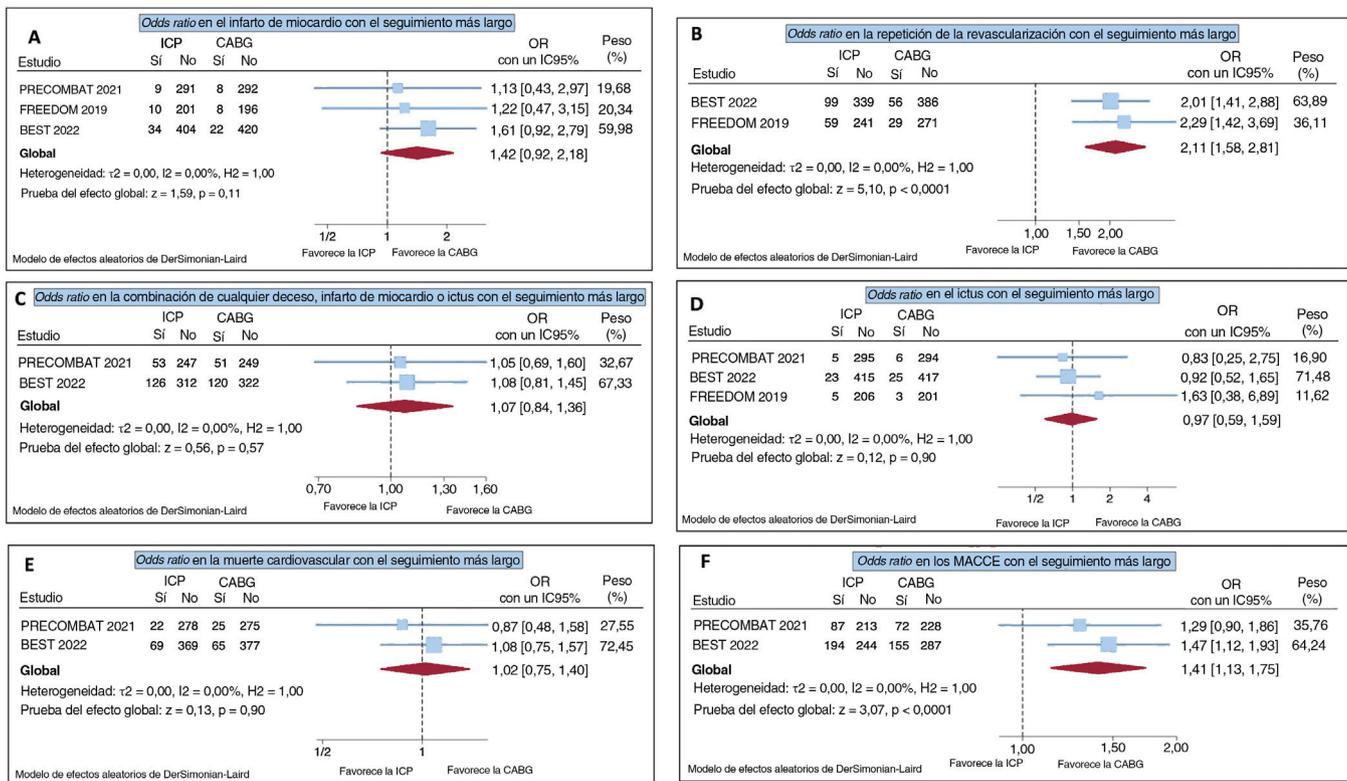


Figura 4. A: efecto global en el infarto de miocardio en el seguimiento máximo de 10 años tras cirugía de revascularización coronaria (CABG) o intervención coronaria percutánea (ICP). B: efecto global de la repetición de la revascularización coronaria en el seguimiento máximo de 10 años tras CABG o ICP. C: efecto global en la combinación de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio o ictus en el seguimiento máximo de 10 años tras CABG o ICP. D: efecto global en el ictus en el seguimiento máximo de 10 años tras CABG o ICP. E: efecto global en la muerte cardiovascular en el seguimiento máximo de 10 años tras CABG o ICP. F: efecto global en los eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores (MACCE) en el seguimiento máximo tras CABG o ICP. IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Varios factores, como el uso generalizado de múltiples injertos arteriales y la realización de anastomosis de injerto distales a la estenosis coronaria, se relacionan con una reducción considerable de la incidencia de mortalidad en el seguimiento a largo plazo. En varios estudios se ha informado de una tasa de supervivencia tardía muy alta (pasados los 10 años) en pacientes a los que se practicó una CABG con múltiples injertos arteriales y estas observaciones deberían tenerse en cuenta en las discusiones del equipo cardiovascular^{30–33}. Al mismo tiempo, los avances en la tecnología de los SFA y el aumento del cumplimiento terapéutico en el tratamiento antiagregante plaquetario doble podrían contribuir enormemente a reducir progresivamente la incidencia de mortalidad y las complicaciones posteriores a la ICP^{34,35}.

A partir de los datos disponibles extraídos para analizar los objetivos secundarios en el seguimiento máximo de 10 años, las principales observaciones son una incidencia comparable de IM, ictus, muerte cardiovascular y la combinación de muerte, IM o ictus. Curiosamente, la incidencia de repetición de la revascularización coronaria y de los MACCE fue más elevada en la ICP. El análisis de los objetivos secundarios es de gran interés para orientar a los equipos cardiovasculares a la hora de tomar la decisión más apropiada entre las dos intervenciones en los contextos clínicos donde los pacientes acuden con una AC grave que puede tratarse con CABG o ICP. Lamentablemente, la escasez de esos datos y las distintas definiciones de los resultados relacionados adoptados en el protocolo de los estudios incluidos no permitió estandarizar los objetivos y disponer de resultados a largo plazo más completos y fiables. Cabe destacar que el objetivo principal de mortalidad por cualquier causa se definió del mismo modo en todos los estudios aunque puede haber algo de sesgo en la medición de otros objetivos. Por ejemplo, los datos sobre objetivos

secundarios eran muy exhaustivos en los estudios BEST y PRECOMBAT, mientras que en el estudio FREEDOM se informaba poco de la incidencia de ictus y de IM. Hay que reconocer que los resultados de los objetivos secundarios deberían interpretarse con prudencia.

Este metanálisis tiene varias ventajas e inconvenientes. Por lo que se sabe, una ventaja de este estudio es que representa el primer metanálisis reconstruido de DPC de los ECA que se centran en el seguimiento de más de 5 años y tiene implicaciones clínicas importantes. En primer lugar, incluye ensayos con un seguimiento de más de 5 años y algunos datos anteriormente no publicados. En segundo lugar, se elaboró una curva de metanálisis reconstruidos de DPC para generar curvas agregadas de Kaplan-Meier y análisis de supervivencia de referencia del objetivo principal a los 5 años. El tamaño de la muestra pasados los 5 años era de más de 3.700 pacientes, lo que permitió evaluar todo el periodo de seguimiento de cada ECA y calcular el TMSR global del objetivo principal de cada intervención.

Limitaciones

Como limitaciones, en primer lugar, los criterios de inclusión y de exclusión difirieron en todos los ensayos incluidos; muchos pacientes no fueron incluidos en la asignación aleatoria según la decisión del equipo cardiovascular de cada ensayo. Esto podría explicar por qué los pacientes con una puntuación SYNTAX > 33 estaban poco representados en todos los ensayos. En segundo lugar, en cada uno de los ensayos se redactó una definición distinta del objetivo. Mientras que la mortalidad por cualquier causa fue un objetivo no sesgado en todos los ensayos incluidos, los otros

criterios de valoración de interés se redactaron de forma heterogénea y podrían estar afectados por un sesgo en el riesgo de competencia. En tercer lugar, la comparación pasados los 5 años podría estar sesgada por el riesgo de competencia porque no incluyó los episodios ocurridos los primeros 5 años. Además, pasados los 5 años, el número de respuestas y de pacientes disminuyó gradualmente y pudo reducir la probabilidad de detectar diferencias significativas entre los grupos. En cuarto lugar, los ensayos se realizaron durante un periodo de más de 10 años y en ellos se utilizaron una tecnología de SFA y generaciones distintas. Por último, los resultados se derivaron de datos extraídos y no de datos de la vida real, por lo que deberían interpretarse con prudencia.

CONCLUSIONES

Según los resultados de este metanálisis reconstruido de DPC, en los pacientes con enfermedad del TCI o EMV la incidencia global de la mortalidad por cualquier causa fue considerablemente mayor tras la ICP que con la CABG pasados los 5 años de seguimiento. Concretamente, la CABG continuó mostrando resultados favorables pasados los 5 años y se mantuvo como tratamiento habitual en la AC grave. La ICP mostró una mayor mortalidad durante los primeros 5 años y un resultado comparable pasado este tiempo.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- En los metanálisis recientes de ensayos clínicos aleatorizados en los que se compara la ICP con SFA y la CABG en pacientes con arteriopatía coronaria se han comunicado resultados contradictorios en lo que respecta a supervivencia global a los 5 años, ictus, infarto de miocardio y repetición de la revascularización, aunque la mayor parte de los resultados agrupados mostraron una ventaja en favor de la CABG por encima de la ICP con SFA.
- No obstante, no hay metanálisis previos que informen de un seguimiento de más de 5 años y la elección de la forma óptima de realizar una revascularización coronaria continúa siendo controvertida, en especial en el caso de muchos de los pacientes con una esperanza de vida de más de 10 años.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Este estudio muestra que la CABG se relaciona con una menor incidencia acumulada de mortalidad tardía por cualquier causa que la ICP con SFA durante un seguimiento de 10 años.
- Concretamente, la CABG continúa siendo favorable en los primeros 5 años, mientras que las dos intervenciones tienen un riesgo comparable pasado este tiempo.
- En general, la esperanza de vida a 10 años de los pacientes a quienes se practica una CABG es 2,4 meses más larga que la de los pacientes a quienes se les realiza una ICP.
- Según estos resultados, la CABG debería preferirse en los pacientes jóvenes y en aquellos con una esperanza de vida de, por lo menos, 10 años.

FINANCIACIÓN

Este metanálisis se llevó a cabo sin financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio no tuvo que pasar ninguna evaluación del comité de ética ya que los investigadores de cada ensayo obtuvieron la aprobación de sus comités de ética locales.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha utilizado ningún *software* o sistema de inteligencia artificial en la redacción del artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores confirman las siguientes contribuciones al artículo: F. Formica se encargó de la conceptualización, metodología, análisis formal y supervisión; preparó la versión preliminar, y revisó, editó y validó la versión final. D. Hernández-Vaquero se encargó del análisis formal y revisó, editó y validó la versión final. D. Tuttolomondo se encargó de extraer los datos. A. Galligani se encargó de extraer los datos. G. Singh revisó y editó la versión final. C. Pattuzzi se encargó de extraer los datos. G. Niccoli se encargó de la metodología. R. Lorusso revisó y editó la versión final. F. Nicolini se encargó de la conceptualización, la metodología y la supervisión. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Giorgia Pavan su incansable contribución a la revisión en inglés del artículo y a Evelina Ceccato (bibliotecaria médica de la Universidad de Parma, Italia) su inestimable apoyo en la búsqueda bibliográfica.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2023.09.008>

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:197–215.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87–165.
3. Eurostat press release. Over 27 million people aged 80 and over in the EU. 30 September 2017. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20170930-1>. Consultado 3 Mar 2023.
4. United States Government. Social Security actuarial life table. Disponible en: <https://www.ssa.gov/oact/STATS/table4c6.html>. Consultado 3 Mar 2023.
5. Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2021;398:2247–2257.

6. 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;391:939–948.
7. Gaudino M, Hameed I, Farkouh ME, et al. Overall and Cause-Specific Mortality in Randomized Clinical Trials Comparing Percutaneous Interventions With Coronary Bypass Surgery: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1638–1646.
8. Formica F, Galligani A, Tuttolomondo D, et al. Long-term outcomes comparison between surgical and percutaneous coronary revascularization in patients with multivessel coronary disease or left main disease. A systematic review and study level meta-analysis of randomized trials. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48:101699.
9. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 10: *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane; 2022.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:1006–1012.
11. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
12. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13.
13. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539–1558.
14. Viechtbauer W, Cheung MW. Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2010;1:112–125.
15. Wei Y, Royston P. Reconstructing time-to-event data from published Kaplan-Meier curves. *Stata J*. 2017;17:786–802.
16. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPD from KM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21:111.
17. Diaz R, Hernandez-Vaquero D, Alvarez-Cabo R, et al. Long-term outcomes of mechanical versus biological aortic valve prosthesis: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158:706–714.
18. Rossello X, González-Del-Hoyo M. Survival analyses in cardiovascular research, part II: statistical methods in challenging situations. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:77–85.
19. Rossello X, González-Del-Hoyo M. Survival analyses in cardiovascular research, part I: the essentials. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:67–76.
20. Wei Y, Royston P, Tierney JF, et al. Meta-analysis of time-to-event outcomes from randomized trials using restricted mean survival time: application to individual participant data. *Stat Med*. 2015;34:2881–2898.
21. Royston P, Parmar MK. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:152.
22. Ahn JM, Kang DY, Yun SC, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Multivessel Coronary Artery Disease: Extended Follow-Up Outcomes of Multicenter Randomized Controlled BEST Trial. *Circulation*. 2022;146:1581–1590.
23. Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, et al. FREEDOM Follow-On Study Investigators. Long-Term Survival Following Multivessel Revascularization in Patients With Diabetes: The FREEDOM Follow-On Study *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:629–638.
24. Jeong YJ, Ahn JM, Hyun J, et al. Ten-year Outcomes After Drug-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Disease in Patients With and Without Diabetes Mellitus: The PRECOMBAT Extended Follow-Up Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e019834.
25. Thuijs DJFM, Kappetein AP, Serruys PW, et al. SYNTAX Extended Survival Investigators. 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. *Lancet*. 2019;394:1325–1334.
26. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs: Challenges for Research and for Patient Care. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1273–1285.
27. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021;42:4638–4651.
28. Sun LY, Gaudino M, Chen RJ, Bader Eddeen A, Ruel M. Long-term Outcomes in Patients With Severely Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention vs Coronary Artery Bypass Grafting. *JAMA Cardiol*. 2020;5:631–641.
29. Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, et al. Mortality after drug-eluting stents vs coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2020;41:3228–3235.
30. Thuijs DJFM, Davierwala P, Milojevic M, et al. SYNTAX Extended Survival Investigators. Long-term survival after coronary bypass surgery with multiple versus single arterial grafts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;61:925–933.
31. Taggart DP, Gaudino MF, Gerry S, et al. ART investigators. Effect of total arterial grafting in the Arterial Revascularization Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163:1002–1009e6.
32. Formica F, Maestri F, D'Alessandro S, et al. Survival effect of radial artery usage in addition to bilateral internal thoracic arterial grafting: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023;165:2076–2085e9.
33. Formica F, D'Alessandro S, Singh G, et al. The impact of the radial artery or the saphenous vein in addition to the bilateral internal mammary arteries on late survival: A propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;158:141–151.
34. Laudani C, Greco A, Occhipinti G, et al. Short Duration of DAPT Versus De-Escalation After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol Intv*. 2022;3:268–277.
35. Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, et al. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2022;17:e1371–e1396.