

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable

Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable

Miembros del Grupo de Trabajo: Gilles Montalescot * (Coordinador) (Francia), Udo Sechtem * (Coordinador) (Alemania), Stephan Achenbach (Alemania), Felicita Andreotti (Italia), Chris Arden (Reino Unido), Andrzej Budaj (Polonia), Raffaele Bugiardini (Italia), Filippo Crea (Italia), Thomas Cuisset (Francia), Carlo Di Mario (Reino Unido), J. Rafael Ferreira (Portugal), Bernard J. Gersh (Estados Unidos), Anselm K. Gitt (Alemania), Jean-Sebastien Hulot (Francia), Nikolaus Marx (Alemania), Lionel H. Opie (Sudáfrica), Matthias Pfisterer (Suiza), Eva Prescott (Dinamarca), Frank Ruschitzka (Suiza), Manel Sabaté (España), Roxy Senior (Reino Unido), David Paul Taggart (Reino Unido), Ernst E. van der Wall (Países Bajos) y Christiaan J.M. Vrints (Bélgica)

Comité de la ESC para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC): José Luis Zamorano (Coordinador) (España), Stephan Achenbach (Alemania), Helmut Baumgartner (Alemania), Jeroen J. Bax (Países Bajos), Héctor Bueno (España), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (Reino Unido), Cetin Erol (Turquía), Robert Fagard (Bélgica), Roberto Ferrari (Italia), David Hasdai (Israel), Arno W. Hoes (Países Bajos), Paulus Kirchhof (Alemania/Reino Unido), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Bélgica), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Ales Linhart (República Checa), Petros Nihoyannopoulos (Reino Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Per Anton Sirnes (Noruega), Juan Luis Tamargo (España), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), William Wijns (Bélgica) y Stephan Windecker (Suiza)

Revisores del documento: Juhani Knuuti (Coordinador de Revisión de las GPC) (Finlandia), Marco Valgimigli (Coordinador de Revisión) (Italia), Héctor Bueno (España), Marc J. Claeys (Bélgica), Norbert Donner-Banzhoff (Alemania), Cetin Erol (Turquía), Herbert Frank (Austria), Christian Funck-Brentano (Francia), Oliver Gaemperli (Suiza), José R. González-Juanatey (España), Michalis Hamilos (Grecia), David Hasdai (Israel), Steen Husted (Dinamarca), Stefan K. James (Suecia), Kari Kervinen (Finlandia), Philippe Kolh (Bélgica), Steen Dalby Kristensen (Dinamarca), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Aldo Pietro Maggioni (Italia), Massimo F. Piepoli (Italia), Axel R. Pries (Alemania), Francesco Romeo (Italia), Lars Rydén (Suecia), Maarten L. Simoons (Países Bajos), Per Anton Sirnes (Noruega), Ph. Gabriel Steg (Francia), Adam Timmis (Reino Unido), William Wijns (Bélgica), Stephan Windecker (Suiza), Aylin Yildirim (Turquía) y José Luis Zamorano (España)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.11.006>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:80-6.

*Autores para correspondencia: Institut de Cardiologie, Pitie-Salpetriere University Hospital, Bureau 2-236, 47-83 Boulevard de l'Hopital, 75013 Paris, Francia.

Correo electrónico: gilles.montalescot@psl.aphp.fr (G. Montalescot).

Abteilung für Kardiologie, Robert Bosch Krankenhaus, Auerbachstr. 110, DE-70376 Stuttgart, Alemania.

Correo electrónico: udo.sechtem@rbk.de (U. Sechtem).

Ambos coordinadores contribuyeron de forma similar a la elaboración del presente documento.

Entidades de la ESC que han participado en el desarrollo del presente documento:

Asociaciones: Asociación de Cuidados Cardiovasculares Agudos (ACCA), Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI), Asociación Europea de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (EACPR), Asociación Europea de Intervencionismo Cardiovascular Percutáneo (EAPCI) y Asociación de Insuficiencia Cardíaca (HFA).

Grupos de Trabajo: Farmacología Cardiovascular y Tratamiento Farmacológico, Cirugía Cardiovascular, Fisiopatología Coronaria y Microcirculación, Cardiología Nuclear y TC Cardíaca, Trombosis y Resonancia Magnética Cardiovascular.

Consejos: Práctica Clínica de Cardiología y Atención Cardiovascular Primaria.

El contenido de estas guías de práctica clínica de la ESC se publica para uso exclusivamente personal y educativo. No está autorizado su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción, en ningún formato, de las guías de la ESC ni de ninguna de sus partes sin un permiso escrito de la ESC. Se puede obtener el permiso enviando una solicitud por escrito a *Oxford University Press*, la empresa editorial de *European Heart Journal* y representante autorizado de la ESC para gestionar estos permisos.

Descargo de responsabilidad. Las guías de práctica clínica recogen la opinión de la ESC y se han elaborado tras una consideración minuciosa de la evidencia disponible en el momento de redactarlas. Se anima a los profesionales de la sanidad a que las tengan en plena consideración cuando ejerzan su juicio clínico. No obstante, las guías de práctica clínica no deben invalidar la responsabilidad individual de los profesionales de la salud a la hora de tomar decisiones adecuadas a las circunstancias individuales de cada paciente, consultando con el propio paciente y, cuando sea necesario y pertinente, con su tutor o representante legal. También es responsabilidad del profesional de la salud verificar las normas y los reglamentos que se aplican a los fármacos o dispositivos en el momento de la prescripción.

Las declaraciones de conflicto de intereses de los autores y revisores están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines.

© 2013 The European Society of Cardiology. Reservados todos los derechos. La solicitud de permisos, por correo electrónico: journals.permissions@oup.com

Palabras clave:

Guías de práctica clínica • Angina pectoris • Isquemia miocárdica • Cardiopatía isquémica estable • Factores de riesgo • Tratamiento farmacológico antiisquémico • Revascularización coronaria

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Preámbulo	4	6.7.1.3. Diagnóstico y manejo de la enfermedad coronaria microvascular (véase anexo)	23
2. Introducción	5	6.7.2. Angina vasospástica	23
3. Definiciones y fisiopatología (véase anexo)	6	6.7.2.1. Cuadro clínico	23
4. Epidemiología	6	6.7.2.2. Patogenia y pronóstico (véase anexo)	23
5. Historia natural y pronóstico	7	6.7.2.3. Diagnóstico de la angina vasospástica	23
6. Diagnóstico y evaluación (véase anexo)	7	6.7.2.3.1. Electrocardiografía	23
6.1. Síntomas y signos (véase anexo)	7	6.7.2.3.2. Coronariografía	23
6.2. Pruebas cardíacas no invasivas	8	7. Estilo de vida y tratamiento farmacológico	24
6.2.1. Pruebas básicas	8	7.1. Manejo de los factores de riesgo y la isquemia	24
6.2.1.1. Bioquímica (véase anexo)	9	7.1.1. Manejo general de los pacientes con cardiopatía isquémica estable	24
6.2.1.2. Electrocardiograma en reposo	10	7.1.2. Modificaciones en el estilo de vida y control de los factores de riesgo	24
6.2.1.3. Ecocardiografía en reposo (véase anexo)	10	7.1.2.1. Tabaquismo	24
6.2.1.4. Resonancia magnética cardíaca en reposo	10	7.1.2.2. Dieta (tabla 25)	34
6.2.1.5. Electrocardiograma ambulatorio	10	7.1.2.3. Actividad física	24
6.2.1.6. Radiografía de tórax	11	7.1.2.4. Actividad sexual	24
6.2.2. Tres pasos para la toma de decisiones	11	7.1.2.5. Control del peso	25
6.2.3. Principios de las pruebas diagnósticas	11	7.1.2.6. Control lipídico	25
6.2.4. Pruebas de estrés para el diagnóstico de isquemia	12	7.1.2.7. Hipertensión arterial	25
6.2.4.1. Electrocardiograma de esfuerzo	12	7.1.2.8. Diabetes y otros trastornos	25
6.2.4.2. Pruebas de imagen de estrés (véase anexo)	14	7.1.2.9. Factores psicosociales	25
6.2.4.2.1. Ecocardiografía de estrés	14	7.1.2.10. Rehabilitación cardíaca	26
6.2.4.2.2. Gammagrafía de perfusión miocárdica (tomografía computarizada por emisión monofotónica y tomografía por emisión de positrones)	14	7.1.2.11. Vacunación antigripal	26
6.2.4.2.3. Resonancia magnética cardíaca de estrés	15	7.1.2.12. Terapia de sustitución hormonal	26
6.2.4.2.4. Técnicas híbridas	15	7.1.3. Tratamiento farmacológico de los pacientes con cardiopatía isquémica estable	26
6.2.5. Técnicas no invasivas para evaluar la anatomía coronaria	15	7.1.3.1. Objetivos del tratamiento	26
6.2.5.1. Tomografía computarizada	15	7.1.3.2. Fármacos	26
6.2.5.1.1. Score de calcio	16	7.1.3.3. Fármacos antiisquémicos	26
6.2.5.1.2. Coronariografía por tomografía computarizada	16	7.1.3.3.1. Nitratos	26
6.2.5.2. Coronariografía por resonancia magnética	16	7.1.3.3.2. Bloqueadores beta	27
6.3. Coronariografía invasiva (véase anexo)	17	7.1.3.3.3. Bloqueadores de los canales del calcio	27
6.4. Estratificación del riesgo de eventos	17	7.1.3.3.4. Ivabradina	29
6.4.1. Estratificación del riesgo de eventos basada en la evaluación clínica	18	7.1.3.3.5. Nicorandil	29
6.4.2. Estratificación del riesgo de eventos basado en la función ventricular	18	7.1.3.3.6. Trimetazidina	29
6.4.3. Estratificación del riesgo de eventos mediante pruebas de estrés	19	7.1.3.3.7. Ranolazina	30
6.4.3.1. Electrocardiograma de estrés	19	7.1.3.3.8. Alopurinol	30
6.4.3.2. Ecocardiografía de estrés	19	7.1.3.3.9. Molsidomina	30
6.4.3.3. Gammagrafía de perfusión de estrés (tomografía por emisión monofotónica y tomografía por emisión de positrones)	20	7.1.3.4. Pacientes con presión arterial baja	30
6.4.3.4. Resonancia magnética cardíaca de estrés	20	7.1.3.5. Pacientes con frecuencia cardíaca baja	30
6.4.4. Estratificación del riesgo de eventos basada en la anatomía coronaria	20	7.2. Prevención de eventos	30
6.4.4.1. Coronariografía por tomografía computarizada	20	7.2.1. Antiagregantes plaquetarios	30
6.4.4.2. Coronariografía invasiva	20	7.2.1.1. Ácido acetilsalicílico a dosis bajas	30
6.5. Aspectos diagnósticos del sujeto asintomático sin cardiopatía isquémica conocida (véase anexo)	21	7.2.1.2. Inhibidores del P2Y ₁₂	30
6.6. Manejo del paciente con cardiopatía isquémica conocida	21	7.2.1.3. Combinación de fármacos antiagregantes	30
6.7. Consideraciones diagnósticas en situaciones especiales: angina con coronarias «normales» (véase anexo)	22	7.2.1.4. Respuesta inadecuada al tratamiento antiagregante	30
6.7.1. Angina microvascular	22	7.2.2. Fármacos hipolipemiantes (véase «Control lipídico»)	31
6.7.1.1. Cuadro clínico (véase anexo)	22	7.2.3. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona	31
6.7.1.2. Patogenia y pronóstico (véase anexo)	22	7.3. Otros fármacos	31
		7.3.1. Analgésicos	31
		7.4. Estrategia terapéutica	31
		7.5. Tratamiento de formas especiales de cardiopatía isquémica	31
		7.5.1. Angina microvascular	31
		7.5.2. Angina vasospástica	32
		8. Revascularización	33
		8.1. Intervención coronaria percutánea	33
		8.1.1. Tipo de <i>stent</i> y tratamiento antiagregante doble	33
		8.1.2. Evaluación intracoronaria de la gravedad de la estenosis (reserva fraccional de flujo, ultrasonidos intravasculares y tomografía de coherencia óptica) (véase anexo)	34

8.2. Cirugía de revascularización coronaria	34	Tabla 9 Ecocardiografía	10
8.2.1. Injertos arteriales frente a injertos venosos	34	Tabla 10 Electrocardiograma ambulatorio para el diagnóstico inicial de la cardiopatía isquémica estable	10
8.2.2. Cirugía con circulación extracorpórea frente a cirugía sin circulación extracorpórea (véase anexo)	35	Tabla 11 Radiografía de tórax para el diagnóstico inicial de cardiopatía isquémica estable	11
8.3. Revascularización frente a tratamiento médico	35	Tabla 12 Características de las pruebas utilizadas habitualmente para el diagnóstico de cardiopatía isquémica estable.....	11
8.3.1. Normas generales para la revascularización (véase anexo)	35	Tabla 13 Probabilidades clínicas pretest de pacientes con síntomas estables de dolor torácico	12
8.3.1.1. Tras infarto de miocardio	35	Tabla 14 Realización de un electrocardiograma de esfuerzo para el diagnóstico inicial de angina o la evaluación de los síntomas	15
8.3.1.2. Disfunción ventricular izquierda	36	Tabla 15 Uso de pruebas de esfuerzo o pruebas de estrés farmacológico en combinación con técnicas de imagen	15
8.3.1.3. Enfermedad multivazo o territorio isquémico extenso	36	Tabla 16 Uso de la coronariografía por tomografía computarizada para el diagnóstico de cardiopatía isquémica estable	16
8.3.1.4. Afección del tronco común coronario izquierdo	37	Tabla 17 Definiciones de riesgo para distintos tipos de pruebas	17
8.3.2. Revascularización en poblaciones de bajo riesgo	37	Tabla 18 Estratificación del riesgo basada en la cuantificación de la función ventricular mediante ecocardiografía en reposo en la cardiopatía isquémica estable	19
8.3.2.1. Los estudios aleatorizados (véase anexo)	37	Tabla 19 Estratificación del riesgo mediante pruebas de isquemia	19
8.3.2.2. Limitaciones de los estudios aleatorizados (véase anexo)	38	Tabla 20 Estratificación del riesgo mediante coronariografía invasiva y no invasiva en pacientes con cardiopatía isquémica estable	21
8.3.2.3. Interpretación general.....	39	Tabla 21 Pruebas para pacientes asintomáticos con riesgo de cardiopatía isquémica estable	21
8.3.2.4. Estudios en curso sobre el manejo de la cardiopatía isquémica estable en pacientes con isquemia demostrada	39	Tabla 22 Revaluación de pacientes con cardiopatía isquémica estable	22
8.4. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía de revascularización coronaria (véase anexo)	39	Tabla 23 Evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria microvascular	23
8.4.1. Datos y recomendaciones recientes	39	Tabla 24 Pruebas diagnósticas ante la sospecha de angina vasospástica	23
8.4.2. Poblaciones evaluadas en los estudios aleatorizados (véase anexo).....	40	Tabla 25 Recomendaciones sobre la dieta.....	24
8.5. Métodos de estratificación del riesgo y la toma de decisiones (véase anexo)	40	Tabla 26 Valores umbral de presión arterial para la definición de hipertensión determinados mediante diferentes tipos de mediciones	25
8.5.1. Métodos de estratificación del riesgo (véase anexo).....	40	Tabla 27 Efectos secundarios, contraindicaciones, interacciones fármaco-fármaco y precauciones para el uso de fármacos antiisquémicos.....	28
8.5.2. Utilización apropiada de la revascularización (véase anexo)	41	Tabla 28 Tratamientos farmacológicos para pacientes con cardiopatía isquémica estable	29
9. Grupos y consideraciones especiales	41	Tabla 29 Tratamiento para pacientes con angina microvascular	32
9.1. Mujeres (véase anexo)	41	Tabla 30 Implante de <i>stents</i> y tratamiento antiagregante periprocedimiento para pacientes con cardiopatía isquémica estable.....	33
9.2. Pacientes diabéticos (véase anexo).....	41	Tabla 31 Uso de la reserva fraccional de flujo, ultrasonidos intravasculares y tomografía de coherencia óptica en la cardiopatía isquémica estable	33
9.3. Pacientes con enfermedad renal crónica (véase anexo)	42	Tabla 32 Indicaciones para la revascularización de pacientes con cardiopatía isquémica estable que reciben tratamiento médico óptimo.....	37
9.4. Pacientes ancianos (véase anexo)	42	Tabla 33 Características de los siete estudios aleatorizados más recientes.....	38
9.5. Seguimiento del paciente tras la revascularización (véase anexo)	42	Tabla 34 Seguimiento de los pacientes con cardiopatía isquémica estable que han sido revascularizados	42
9.6. Revascularización repetida en pacientes con cirugía de revascularización coronaria previa (véase anexo)	42	Tabla 35 Opciones de tratamiento en la angina refractaria	43
9.7. Oclusión total crónica (véase anexo)	43		
9.8. Angina refractaria (véase anexo)	43		
9.9. Atención primaria (véase anexo)	43		
9.10. Lagunas en la evidencia (véase anexo)	43		
Bibliografía	43		
Anexo	55		

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Clases de recomendación	5
Tabla 2 Niveles de evidencia.....	5
Tabla 3 Características principales de la cardiopatía isquémica estable	6
Tabla 4 Clasificación clínica tradicional del dolor torácico	8
Tabla 5 Clasificación de la gravedad de la angina según la <i>Canadian Cardiovascular Society</i> (CCS).....	8
Tabla 6 Análítica sanguínea para la evaluación de pacientes con cardiopatía isquémica estable, sospechada o confirmada, y la optimización del tratamiento médico	9
Tabla 7 Análítica sanguínea para la reevaluación sistemática de pacientes con cardiopatía isquémica estable crónica	9
Tabla 8 Electrocardiograma en reposo para el diagnóstico inicial de la cardiopatía isquémica estable	10

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Manejo diagnóstico inicial	13
Figura 2. Pruebas no invasivas para pacientes con una probabilidad pretest intermedia	14
Figura 3. Manejo con base en la determinación del riesgo	18

Figura 4. Manejo médico de los pacientes con cardiopatía isquémica estable.....	32
Figura 5. Estrategia general de intervención en pacientes con cardiopatía isquémica estable e isquemia demostrada	33
Figura 6. Intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica estable sin afección del tronco común izquierdo	40
Figura 7. Intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica estable sin afección del tronco común izquierdo	41

Abreviaturas y acrónimos

²⁰¹Tl: talio-201

^{99m}Tc: tecnecio-99m

ABCB1: miembro 1 de la subfamilia B de los transportadores de ATP

ACC: *American College of Cardiology*

ACCF: *American College of Cardiology Foundation*

ACI: angiografía coronaria invasiva

ADA: *American Diabetes Association*

ADP: adenosina difosfato

AHA: *American Heart Association*

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

AMI: arteria mamaria interna

AMIB: arteria mamaria interna bilateral

AMII: arteria mamaria interna izquierda

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II

ATC: angiografía por tomografía computarizada

AV: auriculoventricular

BCC: bloqueadores de los canales del calcio

BNP: péptido natriurético cerebral

BRD: bloqueo de rama derecha

BRI: bloqueo de rama izquierda

CABG: cirugía de revascularización coronaria

CCS: *Canadian Cardiovascular Society*

CdV: calidad de vida

CEC: circulación extracorpórea

CGPC: Comité para las Guías de Práctica Clínica

CHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

CI: cardiopatía isquémica

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

COX-1: ciclooxigenasa 1

COX-2: ciclooxigenasa 2

CT: colesterol total

CV: cardiovascular

CYP2C19*2: citocromo P450 2C19

CYP3A: citocromo P3A

CYP3A4: citocromo P450 3A4

CYP450: citocromo P450

DA: arteria descendente anterior

DE: disfunción eréctil

DHP: dihidropiridinas

DTAP: doble tratamiento antiagregante plaquetario

EACTS: Asociación Europea de Cirugía Cardiorrástica

EASD: *European Association for the Study of Diabetes*

ECA: enzima de conversión de la angiotensina

ECG: electrocardiograma

ECV: enfermedad cardiovascular

EECP: contrapulsación externa potenciada

EED: ecocardiografía de estrés con dobutamina

EEM: estimulación eléctrica medular

EMA: Agencia Europea del Medicamento

ERC: enfermedad renal crónica

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

EVP: enfermedad vascular periférica

FDA: *Food and Drug Administration*

FE: fracción de eyección

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

HbA_{1c}: glucohemoglobina

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HR: *hazard ratio*

HU: unidades Hounsfield

HVI: hipertrofia ventricular izquierda

IC95%: intervalo de confianza del 95%

ICP: intervención coronaria percutánea

IM: infarto de miocardio

IMC: índice de masa corporal

IPM: imagen de perfusión miocárdica

IRM: imagen por resonancia magnética

ITB: índice tobillo-brazo

IVUS: ecocardiografía intravascular

K_{ATP}: canales de potasio sensibles al ATP

LDL: lipoproteínas de baja densidad

lpm: latidos por minuto

MACE: eventos cardiacos adversos graves

MET: equivalentes metabólicos

NO: óxido nítrico

NYHA: *New York Heart Association*

OCT: tomografía de coherencia óptica

PA: presión arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAR-1: receptor activado por proteasas tipo 1

PAS: presión arterial sistólica

PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad

PDE5: fosfodiesterasa tipo 5

PET: tomografía por emisión de positrones

PPT: probabilidad pretest

PUFA: ácido graso poliinsaturado

RFC: reserva de flujo coronario

RFF: reserva fraccional de flujo

RMC: resonancia magnética cardiaca

RT: radiografía de tórax

RTML: revascularización transmiocárdica por láser

SCA: síndrome coronario agudo

SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST

SLF: *stents* liberadores de fármacos

SLP: *stents* liberadores de paclitaxel

SLS: *stents* liberadores de sirolimus

SPECT: tomografía por emisión monofotónica

TC: tomografía computarizada

TCI: tronco común izquierdo

TENS: estimulación eléctrica neurológica transcutánea

TFG: tasa de filtrado glomerular

TMO: tratamiento médico óptimo

TSH: terapia de sustitución hormonal

VI: ventrículo izquierdo

1. PREÁMBULO

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible para tratar a un paciente en particular que sufre determinada enfermedad, teniendo en cuenta no solo el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las

GPC no son un complemento de estos y cubren los temas curriculares de la ESC. Las GPC y las recomendaciones deben asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, el juicio último sobre el cuidado de un paciente concreto lo debe tomar el médico responsable de su cuidado.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y otras sociedades y organizaciones han publicado gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de forma que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Se puede encontrar las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC en la sección de guías de la página *web* de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ruleswriting.aspx>). Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Los miembros de este Grupo de Trabajo fueron seleccionados por la ESC en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados por la ESC realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre diagnóstico, manejo y prevención de una entidad concreta según las normas establecidas por el comité de la ESC para la elaboración de GPC. Además, llevaron a cabo la evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración de la razón riesgo/beneficio. Cuando se dispone de datos, se incluye también una estimación de los resultados sanitarios para grandes grupos de población. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

Los miembros del Grupo de Trabajo han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas están archivadas y se pueden encontrar en la página *web* de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudiera considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas GPC elaboradas por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. El Comité y expertos externos revisan exhaustivamente el documento, tras lo cual es aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final es aprobado por el Comité para su publicación en *European Heart Journal*.

La tarea de elaborar GPC incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúmenes en diapositivas, folletos y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que

Tabla 1
Clases de recomendación

Clases de recomendación	Definición	Denominación propuesta
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo	Se recomienda/está indicado
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia	Se debe considerar
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión	Se puede recomendar
Clase III	Evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial	No se recomienda

Tabla 2
Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis
Nivel de evidencia B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados
Nivel de evidencia C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

se encuentra disponible gratuitamente en la página *web* de la ESC. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Asimismo es necesario realizar encuestas y registros para verificar si la práctica clínica en la vida real se corresponde con las recomendaciones de las guías y de esta forma se completa el ciclo entre la investigación clínica, la elaboración de las guías y su implementación en la práctica clínica.

Las GPC deben asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario; no obstante, el juicio último sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarlo el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de prescribirlos.

2. INTRODUCCIÓN

Estas guías de práctica clínica deben emplearse en pacientes con cardiopatía isquémica (CI) estable (CIE), conocida o sospechada. Esta enfermedad engloba varios grupos de pacientes: *a*) pacientes con *angina pectoris* estable u otros síntomas, como la disnea, que indican la presencia de CI; *b*) pacientes con síntomas previos y diagnóstico de CI obstructiva o no obstructiva que están asintomáticos por el tratamiento y requieren un seguimiento periódico; *c*) pacientes que refieren síntomas por primera vez y se cree que podrían deberse a un estado estable y crónico de la enfermedad (p. ej., al hacer la historia médica se descubre que los síntomas han estado presentes durante varios meses). Por lo tanto, la CI estable define las diferentes fases de evolución de la CI, excluyendo las situaciones en las que la trombosis coronaria domina la presentación clínica (síndromes coronarios agudos [SCA]).

No obstante, los pacientes que tienen una primera manifestación o manifestaciones recurrentes de angina pero se pueden clasificar como pacientes con SCA de bajo riesgo según las guías actuales de la ESC (ausencia de dolor torácico recurrente o signos de IC, sin alteraciones en el ECG en reposo, sin elevación de los marcadores de necrosis miocárdica, preferiblemente troponina, y no son candidatos a una intervención urgente)¹ deben ser tratados según los algoritmos que se

presentan en esta guía. Sin bien no se recomienda, en términos generales, el cribado sistemático de los pacientes asintomáticos², esta guía se puede aplicar a pacientes asintomáticos que vienen a consulta por tener resultados anormales en alguna prueba. Por ello, el alcance de esta guía abarca desde sujetos asintomáticos a pacientes con un SCA estabilizado.

Tradicionalmente se consideraba la CI estable como una enfermedad que causa síntomas de angina relacionados con el estrés o el ejercicio debido a estrechamientos $\geq 50\%$ en el tronco común izquierdo o $\geq 70\%$ en una o varias de las arterias coronarias importantes. Comparada con la edición anterior³, la presente guía considera no solamente ese tipo de estenosis ateroscleróticas, sino también la disfunción microvascular y el vasospasmo coronario en los algoritmos diagnósticos y pronósticos; la presente edición diferencia también las pruebas diagnósticas de la evaluación pronóstica; concede mayor importancia a la probabilidad pretest (PPT) de la enfermedad que tiene mayor influencia en los algoritmos diagnósticos, y tiene en consideración los avances tecnológicos recientes, la importancia de la evaluación fisiológica de la CI en el laboratorio de cateterismos y la creciente evidencia de que el beneficio pronóstico de la revascularización podría ser menor que el que se esperaba tradicionalmente.

Al objeto de limitar la extensión del texto, el anexo incluye información, tablas, figuras y referencias adicionales.

3. DEFINICIONES Y FISIOPATOLOGÍA (véase el anexo)

La CIE se caracteriza generalmente por episodios de desajuste reversible de demanda/aporte miocárdico, relacionados con isquemia o hipoxia, que normalmente son inducidos por el ejercicio, el estado emocional o el estrés y son reproducibles, aunque también pueden ocurrir espontáneamente. Estos episodios de isquemia/hipoxia se asocian frecuentemente con dolor torácico transitorio (angina de pecho). La CI estable también incluye la fase estable, y frecuentemente asintomática, que sigue a un SCA.

Debido a que la transición de síndrome inestable a síndrome estable es un proceso continuo que no tiene límites claros, la angina en reposo causada por vasospasmo coronario puede incluirse en la categoría de CI estable³⁻⁵ como se hace en esta guía o, por el contrario, en la categoría de SCA, apoyada en algunas guías sobre SCA⁶ pero no en otras¹. El reciente uso de pruebas ultrasensibles de troponina cardiaca muestra que los episodios mínimos de liberación de troponina (inferior al umbral establecido para el infarto agudo de miocardio) ocurren frecuentemente en pacientes con CI estable, y esto tiene implicaciones pronósticas⁷⁻⁹, lo que demuestra, por lo tanto, que se produce un proceso continuo en los subgrupos de pacientes con CI.

Las distintas presentaciones clínicas de la CIE (véase también el epígrafe 6.1) se asocian a distintos mecanismos subyacentes, entre ellos: a) obstrucción de arterias epicárdicas relacionada con la placa; b) espasmo focal o difuso de arterias normales o con enfermedad aterosclerótica; c) disfunción microvascular y d) disfunción ventricular izquierda causada por necrosis miocárdica aguda previa o hibernación (miocardiopatía isquémica) (tabla 3). Estos mecanismos pueden actuar individualmente o en combinación. Sin embargo, las placas coronarias estables, con o sin revascularización previa, pueden cursar completamente silentes. En los epígrafes 3.1-3.5 del anexo se encuentra información adicional sobre la relación entre los síntomas y los mecanismos subyacentes de la enfermedad, la histología de la estenosis epicárdica, las definiciones y la patogenia del vasospasmo y las definiciones de disfunción microvascular y miocardiopatía isquémica.

La isquemia miocárdica y la hipoxia en la CIE están causadas por un transitorio desequilibrio entre el aporte sanguíneo y la demanda metabólica. Las consecuencias de la isquemia ocurren en una secuencia temporal previsible que incluye:

1. Aumento de las concentraciones de H⁺ y K⁺ en la sangre venosa que drena el territorio isquémico.

Tabla 3
Características principales de la cardiopatía isquémica estable

<i>Patogenia</i>
Alteraciones anatómicas ateroscleróticas estables y funcionales de las arterias epicárdicas o de la microcirculación
<i>Historia natural</i>
Fases estables, sintomáticas o asintomáticas, que pueden interrumpirse por un SCA
<i>Mecanismos de la isquemia miocárdica</i>
Estenosis fijas o dinámicas de las arterias coronarias epicárdicas
Disfunción microvascular
Espasmo coronario epicárdico focal o difuso
Estos mecanismos pueden superponerse en el mismo paciente y cambiar con el paso del tiempo
<i>Presentaciones clínicas</i>
Angina inducible de esfuerzo causada por: <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis epicárdica • Disfunción microvascular • Vasoconstricción en la zona de la estenosis • Una combinación de los anteriores
Angina en reposo causada por: <ul style="list-style-type: none"> • Vasospasmo (focal o difuso) • Epicárdico focal • Epicárdico difuso • Microvascular • Una combinación de los anteriores
Asintomática: <ul style="list-style-type: none"> • Debido a la ausencia de isquemia o disfunción del VI • A pesar de la isquemia y la disfunción del VI
Miocardiopatía isquémica

SCA: síndrome coronario agudo; VI: ventrículo izquierdo.

2. Signos de disfunción ventricular diastólica, y después sistólica, con alteración de la motilidad regional de la pared vascular.
3. Aparición de cambios en el segmento ST-T.
4. Dolor cardiaco de origen isquémico (angina)¹⁰.

Esta secuencia explica por qué las técnicas de imagen basadas en la perfusión, el metabolismo o la motilidad parietal son más sensibles que el ECG o los síntomas para la detección de la isquemia. La angina está causada, en última instancia, por la liberación de metabolitos isquémicos —como la adenosina— que estimulan terminaciones nerviosas sensibles, aunque la angina puede estar ausente incluso en la isquemia grave debido, por ejemplo, a una alteración en la transmisión de los estímulos dolorosos al córtex u otros mecanismos potenciales aún sin definir¹¹.

La gravedad funcional de las estenosis coronarias puede evaluarse determinando la reserva de flujo coronario (RFC) y las presiones intracoronarias (reserva fraccional de flujo [RFF]). En el anexo de la página *web* se puede encontrar información adicional.

4. EPIDEMIOLOGÍA

Debido a que la CI estable es tan multifacética, su prevalencia y su incidencia son difíciles de determinar y los datos varían entre distintos estudios, dependiendo de la definición que se haya utilizado. En términos epidemiológicos, la angina estable es fundamentalmente un diagnóstico basado en la historia y, por lo tanto, depende del juicio clínico. El cuestionario de Rose para la angina tiene una especificidad del ~80-95%¹², pero su sensibilidad varía sustancialmente del 20 al 80%, si se compara con el diagnóstico clínico, los hallazgos del ECG y la coronariografía.

La prevalencia de la angina en estudios poblacionales aumenta con la edad en ambos sexos, de un 5-7% en mujeres de 45-64 años de edad a un 10-12% en mujeres de 65-84 años, y de un 4-7% en varones de 45-64 años a un 12-14% en los de 65-84 años¹³. Curiosamente, la angina tiene una prevalencia más elevada entre la mujeres de mediana edad que en los varones, probablemente debido a la mayor prevalencia de la CI funcional —como la angina microvascular— en las mujeres^{14,15}, mientras que ocurre lo contrario en los pacientes ancianos.

Los datos disponibles indican una incidencia anual del 1,0% de la *angina pectoris* sin complicaciones en varones occidentales de 45-65 años, y una incidencia ligeramente más elevada en mujeres de menos de 65 años^{13,16}. Se observa un marcado incremento con la edad, llegando a una incidencia de casi el 4% en mujeres y varones de 75-84 años¹⁶. La incidencia de la angina varía en paralelo a las diferencias internacionales de la mortalidad por CI^{16,17}. Las tendencias temporales indican una disminución de la tasa anual de muertes por CI¹⁸. Sin embargo, no parece que haya disminuido la prevalencia de las historias de CI diagnosticada, lo cual indica que el pronóstico de los pacientes con CI establecida ha mejorado. Actualmente, la mayor sensibilidad de las pruebas diagnósticas podría contribuir a la alta prevalencia actual de la CI diagnosticada.

No se dispone de datos epidemiológicos sobre la angina microvascular y la angina vasospástica. No obstante, datos clínicos recientes señalan que las alteraciones de la vasomoción coronaria están presentes en dos tercios de los pacientes que sufren angina estable en los que no se observan estenosis coronarias en la angiografía¹⁹.

5. HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

En un gran número de pacientes la disfunción endotelial y la enfermedad microvascular son las primeras manifestaciones de la CI, y ambas se asocian a un aumento del riesgo de complicaciones por CI²⁰⁻²².

Los datos actuales sobre el pronóstico de esta enfermedad pueden derivarse de ensayos clínicos sobre prevención y tratamiento de la angina y revascularización, aunque podrían estar sesgados por la naturaleza de los pacientes seleccionados para estos estudios. A partir de estos datos, la estimación de las tasas de mortalidad varía del 1,2 al 2,4% por año²³⁻²⁸, con incidencias anuales de mortalidad cardiaca de un 0,6-1,4% y de infarto de miocardio (IM) no mortal del 0,6% en el estudio RITA-2 y del 2,7% en el estudio COURAGE²³. Estas estimaciones concuerdan con los datos recabados en registros^{13,29}.

Cabe destacar que entre la población con CIE el pronóstico individual puede variar considerablemente dependiendo de las características clínicas, funcionales y anatómicas que se observen en la evaluación inicial. Esto ha quedado de manifiesto en el registro REACH³⁰, que incluyó a pacientes de riesgo muy alto, muchos con enfermedad arterial periférica o IM previo y casi un 50% de diabéticos. En esta población la tasa de mortalidad anual fue del 3,8%³⁰, mientras que los pacientes con placas coronarias no obstructivas tuvieron una tasa anual de mortalidad de solo el 0,63%.

La valoración pronóstica es una parte importante del manejo de los pacientes con CI estable. Por un lado, es importante identificar de manera fiable a los pacientes con las formas más graves de la enfermedad, que podrían mejorar su pronóstico con un diagnóstico más exhaustivo e intervenciones más agresivas, incluida la revascularización; por otro, identificar también a los pacientes con una forma más leve de la enfermedad y buen pronóstico para no someterlos a pruebas diagnósticas invasivas o no invasivas y procedimientos de revascularización.

Los factores de riesgo de CI convencionales³¹⁻³³ (hipertensión³⁴, hipercolesterolemia³⁵, diabetes mellitus [DM]³⁶, vida sedentaria³⁷, obesidad³⁷, tabaquismo^{34,38} e historia familiar³⁹) influyen negativamente en el pronóstico de los pacientes con enfermedad establecida, posiblemente por su efecto en la progresión de los procesos ateroscle-

róticos; sin embargo, estos riesgos pueden reducirse con un tratamiento adecuado⁴⁰⁻⁴². La frecuencia cardiaca alta en reposo es también un indicador de mal pronóstico en las personas con CI sospechada o confirmada⁴³. En términos generales, los resultados son peores para los pacientes con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida e insuficiencia cardiaca, mayor número de arterias enfermas, una posición más proximal de las estenosis coronarias, mayor gravedad de las estenosis, isquemia más extensa, capacidad funcional más afectada, mayor edad, depresión importante y angina más grave⁴⁴⁻⁴⁷.

6. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN (véase el anexo)

El diagnóstico y la evaluación de la CI estable incluye el examen médico para identificar, entre otros, la presencia de dislipemia, hiperglucemia u otros factores bioquímicos de riesgo, y pruebas cardiacas específicas como las pruebas de estrés o la imagen coronaria. Estas pruebas pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico de isquemia en pacientes con sospecha de CIE, identificar o descartar otras entidades asociadas o factores precipitantes, estratificar el riesgo asociado a la enfermedad y evaluar la eficacia del tratamiento. En la práctica, la evaluación diagnóstica y la valoración pronóstica se realizan simultáneamente, más que por separado, y muchas de las pruebas que se utilizan para el diagnóstico también aportan información pronóstica. En esta guía, sin embargo, los procesos de obtención de información diagnóstica y pronóstica se tratan por separado para mayor claridad.

6.1. Síntomas y signos (véase el anexo)

La historia médica exhaustiva sigue siendo la piedra angular del diagnóstico del dolor torácico. En la mayoría de los casos es posible hacer un diagnóstico fiable basado únicamente en la historia del paciente, si bien normalmente se necesita el examen físico y las pruebas objetivas para confirmar el diagnóstico, descartar otros diagnósticos posibles⁴⁸ y evaluar la gravedad de la enfermedad subyacente.

Las características del malestar relacionado con la isquemia miocárdica (*angina pectoris*) pueden dividirse en cuatro categorías: localización, carácter, duración y relación con el esfuerzo u otros factores de exacerbación o de alivio. El malestar causado por la isquemia miocárdica se suele localizar en el pecho, cerca del esternón, pero también puede sentirse en otras partes del cuerpo, como la zona epigástrica hasta la mandíbula inferior o la dentadura, entre los omóplatos o en uno de los brazos hasta la muñeca y los dedos.

El malestar se describe frecuentemente como una opresión, angustia o pesadez en el pecho, y en otras ocasiones como una sensación de ahogo, de dolor punzante o quemazón. Puede ser útil preguntar al paciente directamente si siente algún «malestar», ya que muchos no sienten «dolor» ni «opresión» en el pecho. La angina puede ir acompañada de una sensación de falta de aire y el malestar de pecho puede acompañarse de otros síntomas menos específicos, como fatiga o debilidad, náusea, quemazón, desasosiego o una sensación de fatalidad inminente. La falta de aire puede ser el único síntoma de CIE, y en ocasiones resulta difícil de diferenciarla de la falta de aire producida por enfermedad broncopulmonar.

La duración del dolor o malestar suele ser breve (en la mayoría de los casos, no más de 10 min o menos), aunque, si dura unos segundos solamente, es probable que no tenga relación con la angina. Una característica importante es su relación con el ejercicio, actividades específicas o el estrés emocional. Típicamente los síntomas aparecen o se intensifican con el aumento del ejercicio (al subir una cuesta, caminar contra el viento o a bajas temperaturas) y desaparecen rápidamente después de unos minutos cuando cesan estos factores desencadenantes. La exacerbación de los síntomas después de una comida copiosa o al levantarse por la mañana es típica de la angina. La angina puede disminuir al continuar el ejercicio (*walk-through angina*) o al realizar un segundo esfuerzo (angina «de calenta-

Tabla 4
Clasificación clínica tradicional del dolor torácico

Dolor anginoso típico (definitivo)	Cumple las tres características siguientes: • Malestar torácico retroesternal de naturaleza y duración típicas • Provocado por el esfuerzo o el estrés emocional • Se alivia en unos minutos con reposo o nitratos
Dolor anginoso atípico (probable)	Cumple dos de las características anteriores
Dolor no anginoso	Cumple una o ninguna (ausencia) de las características anteriores

miento)⁴⁹. Los nitratos por vía bucal o sublingual alivian rápidamente la angina. El umbral de la angina y, por lo tanto, de los síntomas puede variar considerablemente de un día a otro e incluso durante el mismo día.

Las definiciones de angina típica y atípica se han publicado previamente y se resumen en la tabla 4⁵⁰. La angina atípica consiste frecuentemente en dolor torácico que se asemeja a la angina típica en cuanto a su localización y su carácter, que responde a nitratos pero no tiene factores precipitantes. Normalmente, el dolor aparece en reposo con baja intensidad, aumenta la intensidad lentamente, permanece al máximo de intensidad hasta 15 min y desaparece lentamente. Esta descripción característica debe alertar al médico de un probable vasospasmo coronario⁵¹. Otra presentación atípica es el dolor de localización y características anginosas, que se desencadena con el esfuerzo pero aparece algún tiempo después de este y responde mal a los nitratos. Esta presentación se observa frecuentemente en pacientes con angina microvascular⁵².

El dolor de origen no cardíaco carece de las características típicas descritas antes, puede afectar a una pequeña parte del hemitórax derecho o izquierdo y dura varias horas o incluso días. Normalmente no responde a la nitroglicerina (aunque puede responder en caso de espasmo esofágico) y puede provocarse por la palpación. En estos casos se debe explorar otras causas no cardíacas del dolor⁴⁸.

La clasificación de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) permite clasificar en distintos grados la angina estable⁵³ y cuantificar el umbral en que aparecen los síntomas en relación con actividades físicas (tabla 5). Hay que recordar, no obstante, que este sistema de gradación reconoce explícitamente que el dolor en reposo puede ocurrir en todos los grados como una manifestación de vasospasmo asociado y superimpuesto⁵. También es importante recordar que la clase de angina apunta la limitación máxima y que el paciente puede sentirse mejor algunos días.

El dolor torácico es un síntoma muy común en la consulta de medicina general. La aplicación de una regla validada de predicción que contiene cinco determinantes (se asigna 1 punto por cada uno de los siguientes determinantes: relación edad/sexo [varones, ≥ 55 años; mujeres, ≥ 65 años]; vasculopatía conocida; el paciente refiere dolor de origen cardíaco; el dolor se acentúa durante el ejercicio y no es reproducible en la palpación) permite descartar la presencia de CI con una especificidad del 81% (≤ 2 puntos) y una sensibilidad del 87% (3-5 puntos)⁵⁴. Esta regla debe usarse teniendo en cuenta otra información clínica, como la presencia de tos o dolor punzante, signos que hacen menos probable el diagnóstico de CI; mientras que otras características clínicas, como la irradiación del dolor al brazo izquierdo, la insuficiencia cardíaca conocida y la DM, hacen más probable la presencia de CI⁵⁵.

El examen físico de un paciente con sospecha de *angina pectoris* es muy importante, ya que nos permite valorar la presencia de anemia, hipertensión, valvulopatías, miocardiopatía hipertrófica obstructiva o arritmias. También se recomienda calcular el índice de masa corporal (IMC) y explorar la presencia de enfermedad vascular no cardíaca, que

Tabla 5
Clasificación de la gravedad de la angina según la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS)

Clase I	<i>La actividad física habitual, como caminar y subir escaleras, no produce angina.</i> Aparece angina con ejercicio extenuante, rápido o prolongado durante el trabajo o el ocio
Clase II	<i>Ligera limitación de la actividad habitual.</i> Aparece angina al caminar o subir escaleras rápidamente, caminar o subir escaleras después de las comidas, con frío, viento o estrés emocional o solo a primera hora de la mañana; al caminar más de dos manzanas ^a en terreno llano o subir más de un piso de escaleras a paso normal y en condiciones normales
Clase III	<i>Marcada limitación de la actividad física habitual.</i> Aparece la angina al caminar una o dos manzanas ^a en terreno llano o subir un piso de escaleras en condiciones y paso normales
Clase IV	<i>Incapacidad para desarrollar cualquier actividad física sin angina.</i> El síndrome anginoso puede estar presente en reposo

^aEquivalente a 100-200 m.

podría ser asintomática (palpación de pulsos periféricos y auscultación carotídea y femoral, además de valorar el índice tobillo-brazo [ITB]), y otros signos de entidades comórbidas como alteraciones del tiroides, enfermedad renal o DM. También debemos intentar reproducir los síntomas por medio de la palpación (disminuye la probabilidad de CIE, como ya se mencionó)⁵⁴. Sin embargo, no hay signos específicos de la *angina pectoris*. Durante o inmediatamente después de un episodio de isquemia miocárdica, se puede detectar un tercer o cuarto ruido cardíaco y la insuficiencia mitral también puede ser aparente durante la isquemia, aunque estos signos son evasivos y poco específicos.

6.2. Pruebas cardíacas no invasivas

Si bien hay numerosas pruebas para determinar el diagnóstico de CIE, solo se logra un uso óptimo de los recursos cuando se tiene en consideración en primer lugar las probabilidades pretest, que están basadas en hallazgos clínicos sencillos. Una vez se ha establecido el diagnóstico de CIE, las decisiones sobre el manejo del paciente dependen en gran medida de la gravedad de los síntomas, el riesgo de eventos cardíacos adversos y las preferencias del paciente. Es el momento de elegir entre medicación preventiva acompañada del tratamiento farmacológico de los síntomas o, además, revascularización, en cuyo caso habría que decidir de qué tipo. Las decisiones sobre el manejo del paciente se tratan en secciones aparte. Debido a que son escasos los estudios aleatorizados en que se evalúen los resultados para las pruebas diagnósticas, la evidencia disponible se ha clasificado a partir de los resultados de estudios sin distribución aleatoria o sus metanálisis.

6.2.1. Pruebas básicas

Antes de considerar la realización de pruebas diagnósticas, se debe valorar el estado de salud, las comorbilidades y la calidad de vida del paciente. Si esta primera valoración indica que la revascularización es una opción poco probable, se reducen las pruebas diagnósticas a un mínimo clínicamente indicado y se instaura un tratamiento farmacológico adecuado, que puede incluir fármacos antianginosos incluso cuando el diagnóstico de CIE no esté totalmente claro.

Las pruebas básicas o de primera línea para pacientes con sospecha de CIE incluyen bioquímica sanguínea estándar (tabla 6), ECG en reposo (tabla 8), una posible monitorización electrocardiográfica ambulatoria (cuando el cuadro clínico indique síntomas que podrían estar asociados a una arritmia paroxística) (tabla 10), ecocardiografía en reposo (tabla 9) y, en algunos casos, una radiografía de tórax (tabla 11). Estas pruebas pueden realizarse de manera ambulatoria.

Tabla 6

Análítica sanguínea para la evaluación de pacientes con cardiopatía isquémica estable, sospechada o confirmada, y la optimización del tratamiento médico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Si la evaluación sugiere inestabilidad clínica o SCA, se recomienda repetir la determinación de troponinas, preferiblemente con pruebas de alta sensibilidad o ultrasensibles, para descartar la necrosis miocárdica asociada al SCA	I	A	73,74
Se recomienda hemograma completo, con recuento total de glóbulos blancos y hemoglobina en todos los pacientes	I	B	75
Se recomienda comenzar el cribado de una posible diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con CI estable, sospechada o confirmada, determinando HbA _{1c} y glucosa plasmática en ayunas; si estas pruebas no son concluyentes, se realizaría una prueba de tolerancia oral a la glucosa	I	B	57,58,76
Se recomienda determinar la creatinina y la función renal estimada (aclaramiento de creatinina) en todos los pacientes	I	B	77
Se recomienda determinar el perfil lipídico en ayunas (incluidas las LDL) en todos los pacientes ^d	I	C	—
Si estuviera indicado por la sospecha clínica de alteraciones del tiroides, se recomienda evaluar la función tiroidea	I	C	—
Se recomienda evaluar la función hepática transcurrido un corto periodo tras iniciarse el tratamiento con estatinas	I	C	—
Se recomienda determinar la creatinincinasa en pacientes tratados con estatinas que refieren síntomas que indiquen miopatía	I	C	—
Se debe considerar la determinación del BNP/NT-proBNP en pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca	Ila	C	—

BNP: péptido natriurético cerebral; CI: cardiopatía isquémica; HbA_{1c}: glucohemoglobina; LDL: lipoproteínas de baja densidad; NT-proBNP: porción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones de clase I (A+B) y Ila+Ilb (A+B).

^dPara más información consulte la guía sobre dislipemias⁶².

6.2.1.1. Bioquímica (véase el anexo)

Las pruebas de laboratorio son útiles para identificar las posibles causas de la isquemia, establecer los factores de riesgo cardiovascular (CV) y las enfermedades asociadas, y para determinar el pronóstico. La hemoglobina como parte del hemograma completo y la hormona tiroidea (cuando hay sospecha de alteraciones del tiroides) proporcionan información relacionada con posibles causas de isquemia. El hemograma completo, con recuento total de glóbulos blancos además de hemoglobina, puede ofrecer información pronóstica adicional⁵⁶.

En todos los pacientes con sospecha de CI, se debe determinar la glucemia en ayunas y la glucohemoglobina (HbA_{1c}). Si ambas determinaciones no son concluyentes, se recomienda realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa^{57,58}. Debido a la conocida asociación de los eventos cardiovasculares adversos y DM, es importante conocer el metabolismo de la glucosa. Además, se ha demostrado que las elevaciones de la glucemia en ayunas o tras un test de sobrecarga oral de glucosa son predictoras de resultados adversos en la CIE, independientemente de los factores de riesgo convencionales⁵⁹. Por último, la HbA_{1c} predice los resultados en pacientes diabéticos, pero también en sujetos no diabéticos^{60,61}. El manejo de los pacientes con DM debe realizarse según las guías sobre DM de la ESC/EASD⁵⁷.

También se debe evaluar el perfil lipídico, incluidos el colesterol total (CT), el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y los triglicéridos, de todos los pacientes con sospecha o enfermedad isquémica establecida, incluida la angina estable, para determinar el perfil de riesgo del paciente y establecer la necesidad de tratamiento⁶².

El perfil lipídico y el estado glucémico deben reevaluarse periódicamente para determinar la eficacia del tratamiento y, en pacientes no diabéticos, detectar DM de nueva aparición (tabla 7). No hay evidencia sobre la frecuencia de reevaluación de estos factores de riesgo, pero el consenso propone que se realicen anualmente⁶².

La disfunción renal puede estar asociada a hipertensión, DM o enfermedad renovascular y tiene impacto negativo en el pronóstico de los pacientes con angina estable⁶³⁻⁶⁵. Por ello, se debe evaluar la función renal basal con estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) mediante un método basado en la creatinina (o cistatina C), como el método de Cockcroft-Gault⁶⁶, o las fórmulas MDRD⁶⁷ o CKD-EPI⁶⁸.

Tabla 7

Análítica sanguínea para la reevaluación sistemática de pacientes con cardiopatía isquémica estable crónica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda el control anual de lípidos, metabolismo de la glucosa (véase la recomendación 3 en la tabla 6) y creatinina en todos los pacientes con CI estable conocida	I	C	—

CI: cardiopatía isquémica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones de clase I (A+B) y Ila+Ilb (A+B).

En caso de sospecha clínica de inestabilidad de la CI, hay que determinar los marcadores bioquímicos de daño miocárdico (como la troponina T o la troponina I), preferiblemente mediante un test de alta sensibilidad o ultrasensible. Si la troponina está elevada, el manejo del paciente se realizará según las guías sobre SCA sin elevación del segmento ST (SCAEST)¹. Debido a que las troponinas tienen un papel fundamental en la identificación de pacientes inestables^{1,7}, se recomienda su determinación en todos los pacientes hospitalizados por CIE sintomática.

En muchos pacientes con CIE, se puede detectar valores muy bajos de troponina si se utilizan pruebas de alta sensibilidad. Estos valores son inferiores a los definidos como elevados. Aunque la cantidad de troponina encontrada en pacientes estables tiene cierto valor pronóstico^{8,9}, la troponina no tiene suficiente valor pronóstico independiente para recomendar su determinación sistemática en pacientes ambulatorios con CIE.

Se ha publicado también que los valores de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) elevados se asocian a un aumento del riesgo de eventos en pacientes con CIE. Sin embargo, un análisis reciente de 83 estudios encontró diversos tipos de sesgos en las publicaciones e informes de resultados que hacen que la posible asociación independiente de la PCR-as con el pronóstico de los pacientes con CIE sea incierta y no se pueda recomendar la medición sistemática de este parámetro⁶⁹.

Si bien otros biomarcadores podrían tener un valor pronóstico adicional, no hay suficiente evidencia para recomendar la determinación sistemática de péptidos natriuréticos, marcadores de hemostasis o

Tabla 8

Electrocardiograma en reposo para el diagnóstico inicial de la cardiopatía isquémica estable

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda realizar a todos los pacientes un ECG en reposo en el momento de la presentación inicial	I	C	—
Se recomienda realizar a todos los pacientes un ECG durante o inmediatamente después de un episodio de dolor torácico que indique inestabilidad clínica de la CI	I	C	—

CI: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias que respaldan las recomendaciones de clase I (A+B) y IIa/IIb (A+B).

pruebas genéticas para el manejo de los pacientes con CIE (para más información, véase el anexo)⁷⁰⁻⁷².

6.2.1.2. Electrocardiograma en reposo

A todos los pacientes con sospecha de CI se les realizará un ECG de doce derivaciones en reposo. No es raro que el ECG en reposo tenga un resultado normal, incluso en pacientes con angina grave, pero esto no excluye el diagnóstico de isquemia. Sin embargo, el ECG en reposo podría mostrar signos de CI, como IM previo o un patrón anormal de repolarización. El ECG basal servirá de referencia para comparaciones en futuras situaciones.

El ECG puede ayudar a aclarar el diagnóstico diferencial si se realiza durante un episodio de dolor, ya que permite detectar cambios dinámicos en el segmento ST en presencia de isquemia. Un ECG durante el dolor torácico o inmediatamente después siempre es útil y puede ser diagnóstico en caso de vasospasmo, ya que los cambios en el segmento ST tienden a ser reversibles, o cuando menos parcialmente reversibles, una vez que se resuelve el espasmo. El ECG puede mostrar también otras alteraciones como hipertrofia ventricular izquierda (HVI), bloqueo completo de rama izquierda (BRI) o derecha (BRD), preexcitación, arritmias o defectos de conducción. Esta información puede resultar muy útil para definir los mecanismos del dolor torácico (la fibrilación auricular puede asociarse a dolor torácico sin que haya enfermedad coronaria epicárdica)⁷⁸, para seleccionar otras pruebas diagnósticas o adaptar el tratamiento al paciente individual. El ECG en reposo, como se ha mencionado antes, también es útil para la estratificación del riesgo.

6.2.1.3. Ecocardiografía en reposo (véase el anexo)

La ecocardiografía transtorácica en reposo (bidimensional y Doppler) proporciona información sobre la estructura y la función cardíacas. Si bien la función ventricular izquierda suele ser normal en estos pacientes, se puede detectar anomalías en la movilidad regional de la pared que aumentan la probabilidad de CI. Además, la ecocardiografía permite descartar otras enfermedades, como valvulopatías (estenosis aórtica) o miocardiopatía hipertrófica, que pudieran ser causa de los síntomas. Permite también medir la función ventricular general, que es un importante factor pronóstico en pacientes con CIE^{29,79}. La ecocardiografía es especialmente útil en pacientes con soplos⁸⁰, IM previo o síntomas/signos de insuficiencia cardíaca.

Una vez se haya realizado la ecocardiografía, se puede considerar el examen de las arterias carotídeas por ultrasonidos, escogiendo la técnica más apropiada, que debe realizar un médico experto^{81,82}. La detección de un grosor intimomedial aumentado o placas establece la presencia de enfermedad aterosclerótica, con las consecuentes implicaciones para el tratamiento preventivo³⁷, y aumenta la probabilidad pretest de CI para las pruebas diagnósticas posteriores⁸³.

Tabla 9

Ecocardiografía

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda realizar un ecocardiograma transtorácico en reposo a todos los pacientes para: a) Excluir otras causas de la angina b) Identificar alteraciones de la motilidad parietal regional que apunten a CI c) Medir la FEVI para la estratificación del riesgo d) Evaluar la función diastólica	I	B	27,79,80
Se debe considerar la exploración por ultrasonidos carotídeos, realizada por médicos adecuadamente entrenados, para detectar un aumento del GIM o presencia de placa en pacientes con sospecha de CI estable sin enfermedad aterosclerótica conocida	IIa	C	—

CI: cardiopatía isquémica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GIM: grosor íntima/media.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias que respaldan las recomendaciones de clase I (A+B) y IIa/IIb (A+B).

La imagen por Doppler tisular y las mediciones de *strain rate* pueden ayudar a detectar insuficiencia cardíaca con la fracción de eyección conservada que podría explicar los síntomas asociados a la actividad física⁸⁴. Las anomalías en el patrón de llenado diastólico son el primer signo de isquemia activa y pueden indicar disfunción microvascular en pacientes que refieren falta de aire como un posible equivalente de la angina^{85,86}.

Si bien el rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía se concentra fundamentalmente en subgrupos específicos, es importante estimar la función ventricular en todos los pacientes para la estratificación del riesgo (véase el epígrafe 6.4). Por ello, debe realizarse un estudio ecocardiográfico (o un método alternativo para la valoración de la función ventricular si la ecocardiografía no tiene suficiente calidad) de todos los pacientes que presentan los primeros síntomas de CIE.

No está indicada la repetición periódica de la ecocardiografía para pacientes con CIE sin complicaciones si no se observan cambios en el estado clínico del paciente.

6.2.1.4. Resonancia magnética cardíaca en reposo

La resonancia magnética cardíaca (RMC) puede utilizarse para definir anomalías de la estructura cardíaca y evaluar la función ventricular⁸⁷. Se recomienda su uso en pacientes sin contraindicaciones para la RMC en los que la ecocardiografía transtorácica, a pesar del uso de agentes de contraste, es incapaz de ofrecer la información diagnóstica requerida (normalmente debido a una ventana acústica restringida).

6.2.1.5. Electrocardiograma ambulatorio

El registro ambulatorio del ECG (Holter) puede revelar la presencia de isquemia miocárdica durante las actividades diarias normales,

Tabla 10

Electrocardiograma ambulatorio para el diagnóstico inicial de la cardiopatía isquémica estable

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda ECG ambulatorio para pacientes con CI estable y sospecha de arritmia	I	C	—
Se debe considerar el ECG ambulatorio para pacientes con sospecha de angina vasospástica	IIa	C	—

CI: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias que apoyan las recomendaciones de clase I (A+B) y IIa/IIb (A+B).

Tabla 11

Radiografía de tórax para el diagnóstico inicial de cardiopatía isquémica estable

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda RT para pacientes con presentación atípica o sospecha de enfermedad pulmonar	I	C	—
Se debe considerar la RT para pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca	Ila	C	—

RT: radiografía de tórax.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias que respaldan las recomendaciones de clase I (A+B) y Ila/Ilb (A+B).

pero en la CIE raras veces ofrece información diagnóstica adicional a la obtenida en la prueba de esfuerzo⁸⁸. Tampoco hay evidencia concluyente sobre el uso sistemático del ECG ambulatorio como una herramienta para mejorar la evaluación del pronóstico.

No obstante, el ECG ambulatorio puede ser útil en pacientes en los que se sospechan arritmias o angina vasospástica (se requiere un equipo con monitorización del segmento ST).

6.2.1.6. Radiografía de tórax

La radiografía de tórax se utiliza frecuentemente para examinar a los pacientes con dolor torácico; sin embargo, en la CIE no proporciona información específica para el diagnóstico ni para la estratificación del riesgo. En algunas ocasiones puede ser útil para evaluar a pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca⁸⁹; puede ser útil también en pacientes con problemas pulmonares, que frecuentemente acompañan a la CIE, o para descartar otras causas del dolor torácico en presentaciones atípicas.

6.2.2. Tres pasos para la toma de decisiones

En la presente guía se recomienda una estrategia gradual para la toma de decisiones en pacientes con sospecha de CIE. El proceso comienza con una evaluación clínica de la probabilidad de la presencia de CIE en un paciente determinado (Paso 1: probabilidad pretest; véase más adelante). A continuación se realizan pruebas no invasivas para establecer el diagnóstico de CIE o aterosclerosis no obstructiva (normalmente mediante ultrasonidos carotídeos) en pacientes con una probabilidad pretest intermedia (Paso 2). Una vez se ha establecido el diagnóstico de CIE, se instaura tratamiento médico óptimo (TMO) y se estratifica el riesgo de eventos ulteriores (referido como «riesgo de eventos» en el texto; Paso 3), normalmente basado en las pruebas no invasivas disponibles para seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse de pruebas invasivas y revascularización. Dependiendo de la gravedad de los síntomas, se puede realizar una angiografía coronaria invasiva (ACI) temprana con evaluación de la importancia de la estenosis (FFR) y proceder a la revascularización, omitiéndose los pasos 2 y 3.

6.2.3. Principios de las pruebas diagnósticas

La interpretación de las pruebas no invasivas requiere un enfoque bayesiano para el diagnóstico. Este enfoque incluye la estimación pretest de la enfermedad realizada por el médico (denominada probabilidad pretest [PPT]) junto a los resultados de las pruebas diagnósticas para generar una estimación posttest de las probabilidades de la enfermedad para un paciente dado. La PPT está influida por la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada y las características clínicas de un individuo (incluida la presencia de factores de riesgo CV)⁹⁰. Otros determinantes importantes de la PPT son la edad, el sexo y la naturaleza de los síntomas⁹⁰.

Los términos sensibilidad y especificidad se utilizan habitualmente para describir el grado de precisión de una prueba diagnóstica,

aunque no pueden describir completamente su rendimiento en el contexto clínico. En primer lugar, algunas pruebas funcionan mejor en unos pacientes que en otros, como la angiografía coronaria por tomografía computarizada (ATC), que es sensible a la frecuencia cardiaca, el peso corporal y la presencia de calcificaciones. En segundo lugar, aunque la sensibilidad y la especificidad son matemáticamente independientes de la PPT, en la práctica clínica algunas pruebas diagnósticas funcionan mejor en poblaciones de bajo riesgo; en el ejemplo anterior, la ATC ofrece mayor precisión cuando se examina a poblaciones con menos probabilidades de enfermedad, es decir, pacientes más jóvenes y con menos calcio coronario.

Debido a la interdependencia de la PPT (probabilidad clínica de la presencia de CI en un paciente dado) y el rendimiento de los métodos diagnósticos de que disponemos (la probabilidad de que un paciente dado tenga la enfermedad si la prueba es positiva o de que no la tenga si la prueba es negativa), las recomendaciones sobre la estrategia diagnóstica deben tener en cuenta la PPT. Una prueba diagnóstica puede ser perjudicial si el número de resultados falsos es superior al número de resultados correctos. Las pruebas de imagen no invasivas para la CI tienen típicamente sensibilidad y especificidad del 85% aproximadamente (tabla 12). De ahí que el 15% de todos los resultados diagnósticos sean falsos y, como consecuencia, no realizar la prueba da menos diagnósticos incorrectos en pacientes con una PPT < 15% (asumiendo que todos los pacientes están sanos) o con una PPT > 85% (asumiendo que todos los pacientes están enfermos); en estos casos solo deben realizarse las pruebas si hay una razón imperiosa. Por estos motivos, el Grupo de Trabajo recomienda que no se realicen este tipo de pruebas: a) en pacientes con una PPT < 15%, y b) en pacientes con una PPT > 85%. En dichos pacientes, es seguro asumir que los pacientes del primer grupo (a) no tienen CI obstructiva y que los del segundo grupo (b) tienen CI obstructiva.

La baja sensibilidad del ECG de esfuerzo (solo del 50%, a pesar de una excelente especificidad del 90%; datos obtenidos de estudios sin sesgos de verificación)⁹¹ es la razón de que el número de resultados falsos sea más alto que el de resultados correctos en poblaciones con PPT > 65%⁹². Por esta razón, el Grupo de Trabajo no recomienda esta prueba para el diagnóstico de poblaciones con un nivel de riesgo alto; no obstante, el ECG de esfuerzo puede proporcionar información pronóstica importante en estas poblaciones⁹³.

Tabla 12

Características de las pruebas utilizadas habitualmente para el diagnóstico de cardiopatía isquémica estable

	Diagnóstico de CI	
	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
ECG de esfuerzo ^{a,91,94,95}	45-50	85-90
Ecocardiografía de esfuerzo con estrés ⁹⁶	80-85	80-88
SPECT de esfuerzo con estrés ⁹⁶⁻⁹⁹	73-92	63-87
Ecocardiografía de estrés con dobutamina ⁹⁶	79-83	82-86
IRM de estrés con dobutamina ^{b,100}	79-88	81-91
Ecocardiografía de estrés con vasodilatación ⁹⁶	72-79	92-95
SPECT de estrés con vasodilatación ^{96,99}	90-91	75-84
IRM de estrés con vasodilatación ^{b,98,100-102}	67-94	61-85
ATC coronaria ^{c,103-105}	95-99	64-83
PET de estrés con vasodilatación ^{97,99,106}	81-97	74-91

ATC: angiografía por tomografía computarizada; CI: cardiopatía isquémica; IRM: imagen por resonancia magnética; ECG: electrocardiograma; PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: tomografía por emisión monofotónica.

^aResultados con/sin sesgos mínimos de referencia.^bResultados obtenidos en poblaciones con prevalencia intermedia-alta de la enfermedad sin compensación por sesgos de referencia.^cResultados obtenidos en poblaciones con prevalencia baja-intermedia de la enfermedad.

Tabla 13
Probabilidades clínicas pretest* en pacientes con síntomas estables de dolor torácico¹⁰⁸

Edad (años)	Angina típica		Angina atípica		Dolor no anginoso	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	68	69	37	54	24
> 80	93	76	78	47	65	32

CI: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma; PPT: probabilidad pretest.

*Las probabilidades de enfermedad coronaria obstructiva que se muestran reflejan las estimaciones para pacientes de 35, 45, 55, 65, 75 y 85 años de edad.

• Los grupos de las celdas blancas tienen PPT < 15%, por lo que su manejo no requiere pruebas adicionales.

• Los grupos de las celdas azules tienen PPT de un 15-65%. Siempre que sea posible, se realizará un ECG de esfuerzo como prueba inicial. Sin embargo, si la experiencia del centro y la disponibilidad lo permiten, es preferible realizar una prueba no invasiva de inducción de isquemia con imagen, por su mayor capacidad de diagnóstico de la isquemia. En pacientes más jóvenes, hay que tener en cuenta el inconveniente de la radiación.

• Los grupos de las celdas de rojo claro tienen PPT de un 66-85%, por lo que se debe evaluarlos mediante una prueba de imagen funcional no invasiva para el diagnóstico de CI estable.

• Los grupos de las celdas rojo oscuro tienen PPT > 85%, por lo que se puede presumir CI estable. Este grupo solo requiere la estratificación del riesgo.

En esta nueva edición de la guía se da más importancia a las pruebas diagnósticas basadas sistemáticamente en la evaluación de las probabilidades pretest¹⁰⁷. El Grupo de Trabajo ha seleccionado las estimaciones más recientes de la prevalencia de la CI como base para el algoritmo clínico que se propone aquí¹⁰⁸, que se trata más ampliamente en el anexo y se describe en la tabla 13. El anexo contiene información adicional sobre los cambios realizados en comparación con las guías previas de la ESC sobre la angina estable y las razones por las que el ECG de esfuerzo debe mantenerse en el algoritmo.

En caso de que el dolor de pecho sea claramente no anginoso, podrían estar indicadas otras pruebas diagnósticas para identificar posibles causas gastrointestinales, pulmonares o reumáticas (fig. 1). Sin embargo, en estos pacientes conviene modificar los factores de riesgo según las tablas de riesgo que se utilizan habitualmente, como el método SCORE (<http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>) o el método Framingham (<http://hp2010.nhlbihin.net/atp/iii/calculator.asp>). Los pacientes con sospecha de CIE, en los que la presencia de comorbilidades no recomienda la revascularización, deben recibir tratamiento farmacológico; sin embargo, si fuera necesario verificar el diagnóstico, se puede utilizar técnicas de imagen cardíaca con estrés farmacológico. Los pacientes con FEVI disminuida (< 50%) y angina típica tienen alto riesgo de eventos cardiovasculares (véase más adelante), y por ello se les debe ofrecer la posibilidad de una angiografía coronaria invasiva y omitir otras pruebas previas (fig. 1).

En pacientes en los que el dolor anginoso sea posible y la probabilidad de CI significativa sea muy baja (< 15%) deben descartarse otras causas cardíacas para el dolor y ajustarse los factores de riesgo CV mediante métodos de evaluación de riesgo³⁷. En estos pacientes no se debe realizar otras pruebas de estrés no invasivas⁹². En pacientes con episodios de dolor torácico repetidos y no provocados que ocurren solamente en reposo, se debe considerar el diagnóstico y el tratamiento adecuado de la angina vasospástica (véase más adelante). Los pacientes con una PPT intermedia (15-85%) deben ser evaluados mediante pruebas no invasivas adicionales. En pacientes con una PPT clínica > 85%, el diagnóstico de CI debe realizarse según la evaluación clínica, ya que la realización de pruebas adicionales no mejora la precisión del diagnóstico. No obstante, podrían estar indicadas otras pruebas adicionales

para la estratificación del riesgo de eventos, especialmente cuando no se logra un control satisfactorio de los síntomas con el tratamiento farmacológico inicial (fig. 1). En pacientes con angina grave a un nivel bajo de ejercicio y en pacientes con una constelación de signos clínicos de alto riesgo de eventos¹⁰⁹, es razonable indicar directamente una coronariografía invasiva. En estos casos, la indicación de revascularización depende del resultado de la reserva fraccional de flujo (RFF) obtenida durante el procedimiento, cuando esté indicado¹¹⁰.

El alto valor predictivo negativo de la ATC en la que se confirma la ausencia de estenosis permite asegurar, tanto al paciente como al médico, que la instauración de tratamiento farmacológico, descartando otras pruebas diagnósticas o intervenciones invasivas, es una buena estrategia. La ATC es, por lo tanto, potencialmente útil, especialmente para pacientes con una PPT intermedia (fig. 2). No obstante, hay que recordar que se puede incurrir en una sobrevaloración de la estenosis en pacientes con un score de calcio de Agatston > 400^{104,105}, y sería prudente considerar que una ATC es ambigua en los casos en que la presencia de calcificaciones focales o difusas impide una clara identificación de la luz del vaso (fig. 2). Para obtener resultados óptimos, es preciso seguir meticulosamente los estándares profesionales publicados¹¹¹. Teniendo presentes estas consideraciones, se puede considerar la ATC como alternativa a las pruebas de detección de isquemia, especialmente en pacientes con síntomas anginosos y una PPT intermedia < 50%¹¹².

6.2.4. Pruebas de estrés para el diagnóstico de isquemia

6.2.4.1. Electrocardiograma de esfuerzo

Debido a su sencillez y su amplia disponibilidad, el ECG de esfuerzo de doce derivaciones en cinta sin fin o bicicleta sigue siendo una opción útil (tabla 14) para pacientes con sospecha de CIE y PPT de un 15-65%, en los que esta prueba tiene un buen rendimiento (véase más arriba). En la versión anterior de esta guía, disponible en la página web de la ESC, se encuentra una descripción detallada del procedimiento para la prueba de esfuerzo, su interpretación, la influencia de fármacos y otros factores en la calidad de la prueba y su utilidad en grupos especiales de pacientes³.

Durante el ECG de esfuerzo, la alteración electrocardiográfica más útil para el diagnóstico es una depresión horizontal o descendente del segmento ST $\geq 0,1$ mV que persiste durante al menos 0,06-0,08 s tras el punto J en una o más derivaciones. Cabe señalar que, en aproximadamente el 15% de los pacientes, los cambios en el segmento ST ocurren durante la fase de recuperación. Además, esta prueba proporciona información adicional, como la respuesta de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, síntomas y carga de trabajo alcanzada, que tienen implicaciones tanto diagnósticas como pronósticas.

Para obtener la máxima información diagnóstica, el ECG de esfuerzo debe estar limitado por síntomas/signos y debe realizarse sin la influencia de fármacos antiisquémicos. Hay numerosas revisiones y metanálisis sobre la utilidad del ECG de esfuerzo para el diagnóstico de la enfermedad coronaria que muestran un rendimiento variable de la prueba dependiendo de los umbrales utilizados. Según datos publicados, cuando se utiliza una depresión del segmento ST $\geq 0,1$ mV o ≥ 1 mm para definir una prueba positiva, la sensibilidad y la especificidad para la detección de CI significativa (normalmente un diámetro de estenosis $\geq 50\%$) oscilan entre el 23 y el 100% (promedio, 68%) y el 17 y el 100% (promedio, 77%) respectivamente⁹¹.

Cuando se restringe el análisis a los estudios diseñados para evitar sesgos de interpretación, la sensibilidad es de un 45-50% y la especificidad, de un 85-90% (tabla 12)^{94,95}. Además, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar puede mejorar significativamente la sensibilidad¹¹³, pero esta combinación no se utiliza habitualmente.

Es importante recordar que estos datos solamente son válidos en pacientes sin alteraciones electrocardiográficas importantes en el ECG basal. El ECG de esfuerzo no tiene valor diagnóstico en presencia

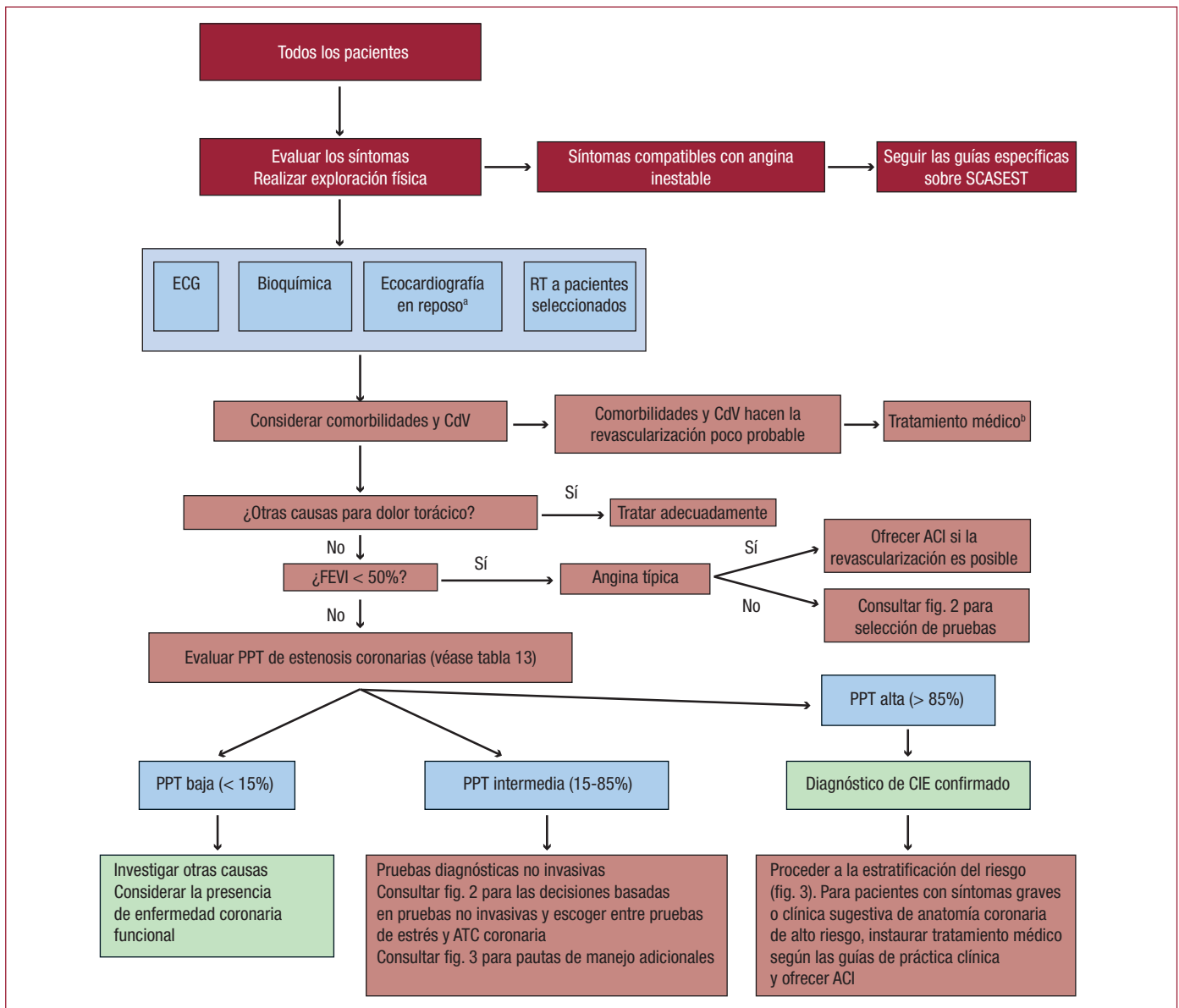


Figura 1. Manejo diagnóstico inicial de los pacientes con sospecha de CIE. ACI: angiografía coronaria invasiva; ATC: angiografía coronaria por tomografía computarizada; CdV: calidad de vida; CIE: cardiopatía isquémica estable; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PPT: probabilidad pretest; RT: radiografía de tórax. ^aSe puede omitir en caso de pacientes muy jóvenes y sanos con sospecha de una causa extracardiaca para el dolor torácico y pacientes con morbilidades múltiples cuya ecocardiografía no tiene consecuencias para el manejo posterior.

^bEn caso de diagnóstico de CIE dudoso, puede ser razonable establecer el diagnóstico mediante pruebas de imagen con estrés farmacológico antes del tratamiento.

de BRI, ritmo de marcapasos o síndrome de Wolff-Parkinson-White, casos en que los cambios electrocardiográficos no son interpretables. Por otra parte, los resultados de tipo «falso positivo» son más frecuentes en pacientes con un ECG anormal en reposo en presencia de HVI, desequilibrio electrolítico, alteraciones de conducción intraventricular, fibrilación auricular^{78,114} y uso de digital.

Asimismo, el ECG de esfuerzo es menos sensible y específico en las mujeres⁹⁵. Sin embargo, en un reciente estudio aleatorizado en el que se comparaba una estrategia diagnóstica inicial con imagen de perfusión miocárdica (IPM) durante el ejercicio y la prueba de esfuerzo convencional en cinta sin fin en mujeres sintomáticas con sospecha de CI, la capacidad funcional conservada y capaces de realizar ejercicio, no se observó un incremento del beneficio de la IPM (técnica más cara) en los resultados clínicos¹¹⁵.

En algunos pacientes, el ECG de esfuerzo puede ser no concluyente, por ejemplo, cuando no se alcanza el 85% de la frecuencia car-

diaca máxima en ausencia de síntomas o signos de isquemia, cuando el ejercicio está limitado por problemas ortopédicos u otros problemas no cardiacos o cuando los cambios electrocardiográficos son ambiguos. Para estos pacientes, se debe seleccionar una técnica de imagen no invasiva alternativa con estrés farmacológico (fig. 2). Para pacientes adecuadamente seleccionados, otra opción es la ATC (fig. 2). Además, un resultado «normal» del ECG de estrés de pacientes en tratamiento antiisquémico no descarta la presencia de enfermedad coronaria significativa.

Las pruebas de esfuerzo con estrés también pueden ser útiles para evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico o de la revascularización y para prescribir ejercicio tras el control de los síntomas. Para estas indicaciones, la prueba de esfuerzo con estrés debe realizarse con tratamiento para evaluar el control de la isquemia o la capacidad de ejercicio. No se ha evaluado formalmente el efecto en resultados clínicos de un control periódico sistemático mediante prueba de esfuerzo.

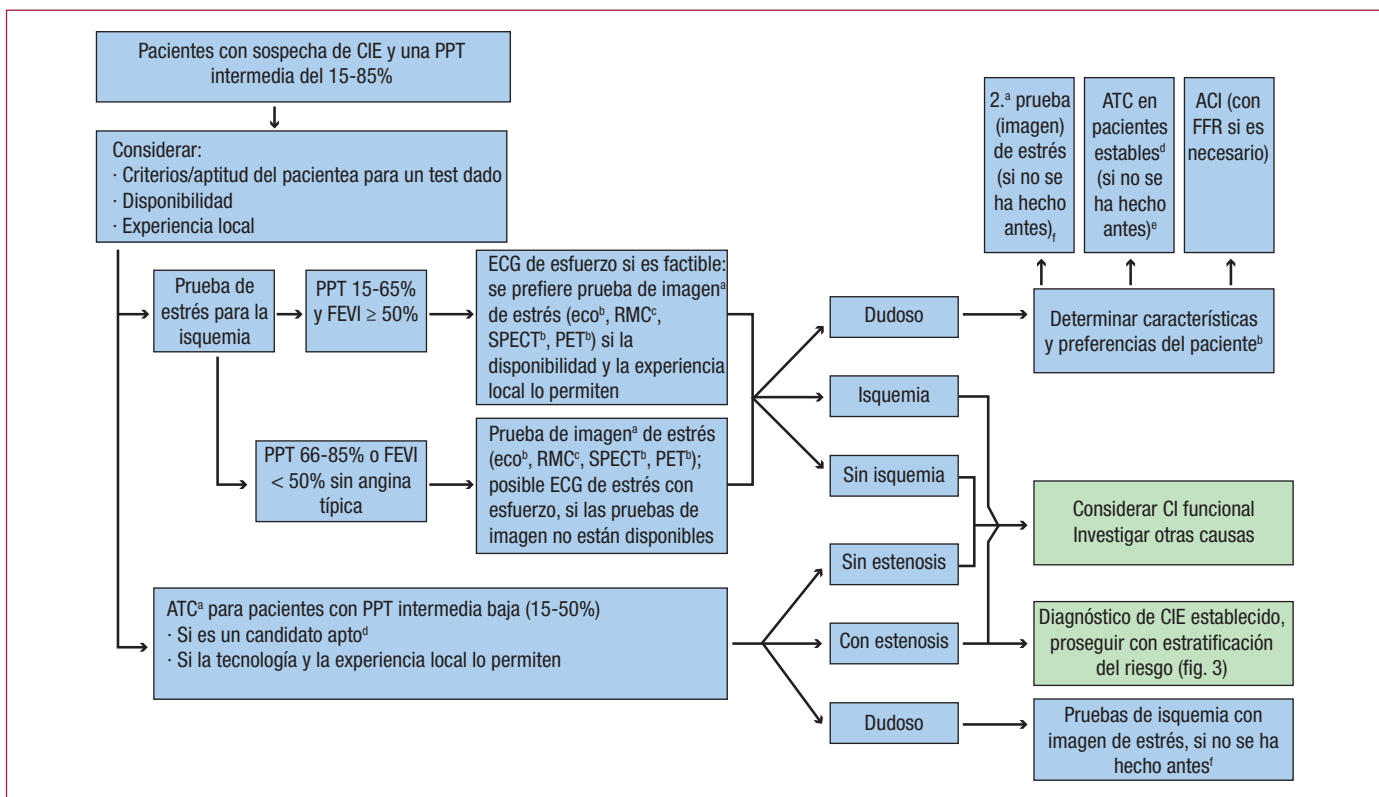


Figura 2. Pruebas no invasivas para pacientes con sospecha de CIE y una probabilidad pretest intermedia. ACI: angiografía coronaria invasiva; ATC: angiografía coronaria por tomografía computarizada; CIE: cardiopatía isquémica estable; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PET: tomografía por emisión de positrones; PPT: probabilidad pretest; RMC: resonancia magnética cardíaca; SPECT: tomografía por emisión monofotónica.

^aConsiderar la edad del paciente frente a la exposición a radiación.

^bPara pacientes incapaces de realizar ejercicio, use ecocardiografía o SPECT/PET con estrés farmacológico.

^cRMC solo se realiza con estrés farmacológico.

^dLas características del paciente hacen que el diagnóstico por ATC sea muy probable (véase la sección 6.2.5.1.2); considere el resultado incierto en pacientes con calcificación grave difusa o focal.

^eProceda como en el cuadro inferior izquierdo de la ATC.

^fProceda como en el cuadro de pruebas de estrés para la isquemia.

6.2.4.2. Pruebas de imagen de estrés (véase el anexo)

6.2.4.2.1. Ecocardiografía de estrés

La ecocardiografía de estrés se realiza con ejercicio (ergometría con cinta sin fin o bicicleta) o con agentes farmacológicos¹²¹. El ejercicio produce una situación más fisiológica que el estrés farmacológico y proporciona datos fisiológicos adicionales, como el tiempo y la carga del ejercicio, información sobre cambios en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y en el ECG. Por ello, siempre que sea posible, es preferible realizar la prueba con ejercicio (tabla 15).

No obstante, el estrés farmacológico es preferible cuando en reposo ya hay una alteración importante del movimiento de la pared (dobutamina para la evaluación de la viabilidad) o cuando el paciente es incapaz de realizar ejercicio adecuadamente. Hasta hace poco, la ecocardiografía de estrés se basaba en las alteraciones inducibles en el grosor de la pared como marcadores de isquemia (desajuste entre suministro y demanda). Debido a que los datos sobre precisión diagnóstica se obtuvieron mediante esa modalidad, hay una limitación en cuanto a que los datos sobre sensibilidad y especificidad utilizados en esta guía proceden fundamentalmente de estudios antiguos, desarrollados en un momento en que el empleo de medios de contraste no estaba ampliamente establecido en la práctica clínica (tabla 12).

El agente farmacológico de elección para producir un desajuste entre el suministro y la demanda es la dobutamina. La ecocardiografía

de contraste, realizada con microburbujas de contraste, permite valorar la perfusión miocárdica y proporciona información añadida al engrosamiento de la pared, tanto con el uso de vasodilatadores como con agentes inotrópicos^{122,123}. Sin embargo, esta técnica no se utiliza ampliamente en la práctica clínica.

Con todos los pacientes a los que se realice cualquier tipo de ecocardiografía de estrés, se debe utilizar medios de contraste si no se puede visualizar correctamente dos o más segmentos continuos durante el reposo (modelo de 17 segmentos)¹²². El uso de contraste durante la ecocardiografía de estrés no solo realza la calidad de la imagen, sino que también aumenta la confianza del operador en la interpretación y mejora la precisión diagnóstica para la detección de CI^{122,124}. El Doppler tisular y la imagen por *strain rate* también pueden mejorar el rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía de estrés porque aumentan su capacidad para la detección de la isquemia más allá de la valoración de la movilidad de la pared¹²⁵.

6.2.4.2.2. Gammagrafía de perfusión miocárdica (tomografía computarizada por emisión monofotónica y tomografía por emisión de positrones)

Los compuestos de ^{99m}Tc son los trazadores más utilizados y se usan en la tomografía computarizada con emisión monofotónica (SPECT) asociada a pruebas de esfuerzo en bicicleta o cinta sin fin limitadas por síntomas (tabla 15). El ²⁰¹Tl conlleva mayor radiación, y hoy se utiliza con menos frecuencia. Las nuevas cámaras de

Tabla 14

Realización de un electrocardiograma de esfuerzo para el diagnóstico inicial de angina o la evaluación de los síntomas

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda ECG de esfuerzo como prueba inicial para establecer el diagnóstico de CI estable en pacientes con síntomas de angina y PPT intermedia (tabla 13, 15-65%), sin tratamiento antiisquémico, excepto cuando tengan limitaciones para el ejercicio o cuando los cambios electrocardiográficos no permitan la evaluación del ECG	I	B	115,116
Se recomiendan pruebas de imagen con estrés como opción inicial si la experiencia del centro y la disponibilidad lo permiten	I	B	117-120
Se debe considerar ECG de esfuerzo para pacientes en tratamiento, para evaluar el control de los síntomas y la isquemia	Ila	C	—
No se recomienda el ECG de esfuerzo con fines diagnósticos para pacientes con depresión del segmento ST \geq 0,1 mV en el ECG en reposo o en tratamiento con digital	III	C	—

CI: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma; PPT: probabilidad pretest.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

SPECT reducen significativamente la radiación y el tiempo de adquisición¹²⁶.

Independientemente del radiofármaco o la cámara utilizados, la gammagrafía de perfusión por SPECT se realiza para producir imágenes de la retención de los trazadores en una región concreta, que refleja el flujo miocárdico relativo. Con esta técnica, la hipoperfusión miocárdica se caracteriza por una retención reducida de los trazadores durante el estrés, comparada con la retención durante el reposo. El aumento de retención del agente de perfusión miocárdica en el territorio pulmonar permite identificar una disfunción ventricular inducida por el estrés en pacientes con CI grave y extensa¹²⁷. Al igual que las demás técnicas de imagen de estrés, la gammagrafía por SPECT ofrece mayor sensibilidad que el ECG de esfuerzo para la predicción de CI (tabla 12). La dilatación transitoria de origen isquémico y la fracción de eyección reducida tras el estrés son importantes predictores (no relacionados con la perfusión) de CI grave.

La prueba de estrés farmacológico con gammagrafía de perfusión está indicada para pacientes incapaces de realizar ejercicio adecuadamente o puede utilizarse como alternativa a la prueba de esfuerzo. La adenosina puede precipitar el broncospasmo en pacientes asmáticos por la activación de los receptores de las adenosinas A₁, A_{2B} y A₃, además del A_{2A}, los cuales producen hiperemia. Esta limitación existe independientemente de la técnica de imagen que se utilice, pero en esos casos puede emplearse dobutamina o regadenosón¹²⁸, un agonista selectivo del receptor A_{2A} como estresante alternativo.

La imagen de perfusión miocárdica mediante tomografía por emisión de positrones (PET) es superior a la imagen por SPECT para la detección de la CIE en cuanto a la calidad de la imagen, la certeza en la interpretación y la precisión diagnóstica¹²⁹. Sin embargo, los equipos de SPECT y los radiotrazadores están más ampliamente disponibles y son menos caros que los equipos de PET y los radiotrazadores emisores de positrones (como el 82Rb y el 13N-amonio)¹³⁰. Por ello, comparada con otras técnicas de imagen, la PET se utiliza menos frecuentemente para el diagnóstico de la CIE. Esta técnica tiene la capacidad singular de cuantificar el flujo sanguíneo en ml/min/g, lo cual permite la detección de la enfermedad microvascular¹³¹.

6.2.4.2.3. Resonancia magnética cardíaca de estrés

La RMC de estrés con infusión de dobutamina puede emplearse para la detección de alteraciones de la motilidad de la pared inducidas

Tabla 15

Uso de pruebas de esfuerzo o pruebas de estrés farmacológico en combinación con técnicas de imagen

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda una prueba de imagen con estrés como prueba inicial para el diagnóstico de CI estable si la PPT es de un 66-85% o la FEVI es < 50% en pacientes sin angina típica	I	B	143,144
Se recomienda una prueba de imagen con estrés para pacientes con alteraciones electrocardiográficas en el ECG en reposo que impiden la adecuada interpretación de los cambios electrocardiográficos durante el estrés	I	B	117,145
Se recomiendan las pruebas de estrés con esfuerzo en lugar de estrés farmacológico siempre que sea posible	I	C	—
Se debe considerar la realización de una prueba de imagen con estrés a pacientes sintomáticos ya tratados previamente con revascularización (ICP o CABG)	Ila	B	146,147
Se debe considerar la realización de una prueba de imagen con estrés para evaluar la importancia funcional de las lesiones intermedias detectadas por angiografía	Ila	B	148,149

CABG: cirugía de revascularización coronaria; CI: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma; PPT: probabilidad pretest.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

por la isquemia¹³². Esta técnica ha demostrado tener un perfil de seguridad comparable al de la ecocardiografía de estrés con dobutamina (EED)^{133,134}. La RMC de estrés con dobutamina puede ser útil en pacientes con una ventana acústica subóptima^{132,135}, especialmente para quienes tienen contraindicado el uso de técnicas de imagen de perfusión con adenosina (tabla 15).

La RMC de perfusión se utiliza más que la RMC de estrés con dobutamina. En recientes estudios se ha confirmado la precisión diagnóstica de la RMC de perfusión a 1,5 T, comparada con las técnicas de imagen nuclear de perfusión^{102,136}.

Recientemente se han revisado los protocolos de las técnicas de imagen y estrés¹³⁷. El análisis puede ser visual, cuando se quiere identificar áreas de intensidad baja de señal con perfusión disminuida, o asistido por ordenador, para determinar el aumento de la señal miocárdica en la llamada perfusión de primer paso. La determinación cuantitativa de la perfusión mediante RMC ha mostrado buena correlación con las mediciones de FFR¹³⁸. Aunque no están ampliamente disponibles, los equipos con imanes de alta potencia (3,0 T) ofrecen mayor precisión diagnóstica que los equipos de 1,5 T^{139,140}.

6.2.4.2.4. Técnicas híbridas

Las técnicas híbridas de imagen que combinan SPECT/TC, PET/TC y PET/RMC se utilizan en un escaso número de centros. La imagen híbrida es una técnica nueva que combina aspectos funcionales y anatómicos, cuya aplicación en la práctica clínica tiene un futuro muy prometedor. La escasa evidencia de que hoy disponemos indica que esta modalidad ofrece mayor precisión diagnóstica que las técnicas simples¹⁴¹. Los primeros informes indican también el valor pronóstico de las técnicas híbridas¹⁴².

6.2.5. Técnicas no invasivas para evaluar la anatomía coronaria

6.2.5.1. Tomografía computarizada

La resolución espacial y temporal, además de la cobertura de volumen, de los sistemas modernos de TC permite obtener una buena imagen de las arterias coronarias en un elevado número de pacien-

Tabla 16

Uso de la coronariografía por tomografía computarizada para el diagnóstico de cardiopatía isquémica estable

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar la ATC coronaria como alternativa a las técnicas de imagen con estrés para descartar la CI estable en pacientes en la banda baja de la PPT intermedia, en los que cabe esperar buena calidad de imagen	Ila	C
Se debe considerar la ATC coronaria para pacientes en la banda baja de la PPT intermedia si el ECG de esfuerzo o la prueba de imagen con estrés no son concluyentes, o para pacientes con contraindicaciones a las pruebas de estrés para evitar la realización de una coronariografía invasiva, que de otro modo sería necesaria, siempre que se espere buena calidad de imagen que permita el diagnóstico	Ila	C
No se recomienda la determinación de calcio coronario por TC para identificar a los sujetos con estenosis arteriales coronarias	III	C
No se recomienda la ATC coronaria para pacientes tratados previamente con revascularización coronaria	III	C
No se recomienda la ATC coronaria como método de criba de pacientes asintomáticos si no hay sospecha clínica de CI	III	C

ATC: angiografía coronaria por tomografía computarizada; CI: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma; PPT: probabilidad pretest.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

tes¹⁵⁰. La dosis de radiación es una cuestión preocupante que requiere medidas especiales para evitar dosis de radiación excesivamente altas e innecesarias cuando se emplea la TC para obtener imágenes de las arterias coronarias¹⁵¹. La TC cardiovascular puede realizarse sin inyección de contraste (*score* de calcio coronario) o tras una inyección intravenosa de contraste yodado (coronariografía por TC).

6.2.5.1.1. Score de calcio

La TC con detectores múltiples permite la detección de calcificación coronaria en imágenes adquiridas sin contraste. Según el consenso alcanzado, un número de píxeles superior al umbral de 130 UH se define como presencia de calcio coronario. Se suele cuantificar las lesiones calcificadas mediante el *score* de Agatston¹⁵².

A excepción de los pacientes con insuficiencia renal (que podrían tener calcificación medial), el calcio coronario es una consecuencia exclusiva de la aterosclerosis coronaria. La cantidad de calcio se correlaciona aproximadamente con la cantidad total de aterosclerosis en las arterias coronarias¹⁵³, pero la correlación con el grado de estrechamiento luminal no es buena. Incluso con calcificación extensa, no necesariamente hay estenosis luminal y un *score* de calcio 0 no se puede usar para descartar estenosis coronaria en pacientes sintomáticos (tabla 16), especialmente si son jóvenes y con síntomas agudos¹⁵⁴.

6.2.5.1.2. Coronariografía por tomografía computarizada

Tras la inyección intravenosa de contraste, la TC puede visualizar el lumen coronario. Para ello es necesario disponer de un equipo adecuado (TC de 64 cortes como mínimo) y seleccionar adecuadamente a los pacientes, además de prepararlos meticulosamente. Según el consenso de expertos, solo se debe considerar para ATC a los pacientes con buena capacidad para contener la respiración, sin obesidad acusada, con *score* y distribución de calcio favorables (Agatston < 400), en ritmo sinusal y con una frecuencia cardíaca ≤ 65 lpm (preferiblemente ≤ 60 lpm)¹¹¹. Si fuera necesario, se recomienda la administración de un bloqueador beta de acción corta u otro fármaco para reducir la frecuencia cardíaca.

Dado que la especificidad de la ATC disminuye a mayor cantidad de calcio coronario^{103,155,156} y que la prevalencia de la estenosis coronaria es alta en individuos sintomáticos con un *score* de Agatston > 400¹⁵⁷, es razonable descartar el uso de ATC si el *score* de calcio es > 400¹⁵⁸. Sin embargo, para el paciente individual, la calcificación por segmento tiene mayor influencia que el calcio en la precisión diagnóstica¹⁵⁹, y la influencia del calcio en la precisión de la ATC es menor en pacientes con frecuencia cardíaca baja y con los equipos modernos de TC^{160,161}. En caso de que no se pueda obtener el *score* de calcio y que las calcificaciones sean visibles solo en el escáner completo, una actitud prudente sería abstenerse de cuantificar la estenosis en áreas de calcificación extensa y considerar que el resultado de la prueba es ambiguo (fig. 2).

En pacientes con sospecha de CI, estudios multicéntricos han demostrado que la TC multicorte (64 cortes) tiene una sensibilidad de un 95-99% y especificidad de un 64-83% (tabla 12), además de un

valor predictivo negativo de un 97-99% para la identificación mediante angiografía coronaria invasiva de sujetos con al menos una estenosis coronaria^{103,105}. Los metanálisis de estudios más pequeños confirman la alta sensibilidad (98-99%) y el alto valor predictivo negativo (99-100%), junto con una especificidad (82-89%) y un valor predictivo positivo más bajos (91-93%)¹⁶². En un estudio multicéntrico que incluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca establecida, IM e ICP previos, la precisión diagnóstica fue menor (sensibilidad del 85% y especificidad del 90%)¹⁰⁴. La presencia de una cantidad importante de calcio coronario afecta negativamente a la precisión de la ATC^{155,159}. Además, la ATC es menos fiable en pacientes con *stents* coronarios debido a artefactos causados por el metal y la escasa resolución espacial de la TC. La evaluación de injertos coronarios (CABG) tiene gran precisión, mientras que la evaluación de vasos coronarios nativos en pacientes con *bypass* es complicada y propicia los falsos positivos^{163,164}.

Aunque, al igual que ocurre con otras técnicas de imagen, por el momento no disponemos de los resultados de estudios prospectivos en que se haya distribuido aleatoriamente a los pacientes a usar o no ATC y se evalúen las variables clínicas de los pacientes estables con dolor torácico, los datos de registros confirman que el pronóstico es excelente si la ATC demuestra la ausencia de estenosis coronarias¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Las indicaciones para ATC se resumen en la figura 2.

El rendimiento diagnóstico de la ATC es mayor en pacientes en la banda inferior del nivel intermedio de la PPT^{162,168}. Por ello, la ATC puede ser útil para descartar estenosis coronarias en dichos pacientes si, según las características del paciente descritas anteriormente, se puede obtener una buena calidad de imagen y una exposición a la radiación razonablemente baja, siempre que el centro disponga de la experiencia y la tecnología necesarias. Con estos mismos requisitos, puede considerarse la ATC para pacientes cuyos resultados en la prueba de estrés contradigan el juicio clínico (particularmente una prueba de estrés positiva cuando el juicio clínico no indica que haya estenosis graves o extensas), siempre que la angiografía coronaria invasiva hubiera sido el método alternativo para descartar la presencia de CI (tabla 16).

Dada la tasa de falsos positivos en las pruebas de estrés en algunos grupos de población, como los pacientes con HVI, podría justificarse el uso de la ATC como prueba de primera línea para pacientes seleccionados. No obstante, la ATC no puede descartar la CI funcional en estos pacientes. No hay datos que respalden el cribado de sujetos asintomáticos mediante ATC, por lo que no se debe emplear esta técnica para este propósito. Los nuevos avances en la ATC, como la TC-FFR, todavía tienen que ser validados¹⁶⁹.

6.2.5.2. Coronariografía por resonancia magnética

La coronariografía por RM permite la visualización no invasiva de las arterias coronarias sin exponer al paciente a radiación ionizante. En un análisis basado en la población de un pequeño estudio multicéntrico, se observaron sensibilidad, especificidad y valores predicti-

vos positivos y negativos del 88, el 72, el 71 y el 88% respectivamente¹⁷⁰. Sin embargo, los largos tiempos de adquisición de imagen, la baja resolución espacial y la dependencia del operador siguen siendo limitaciones importantes¹⁷¹. La ventaja de esta técnica es que permite evaluar en la misma prueba la anatomía y la función cardíacas. Sin embargo, por el momento, la coronariografía por RM debe ser considerada fundamentalmente como una herramienta de investigación, y no se recomienda su empleo para la evaluación diagnóstica de la CIE en la práctica clínica.

6.3. Coronariografía invasiva (véase el anexo)

Las pruebas no invasivas permiten establecer con un grado aceptable de certeza la presencia de enfermedad coronaria obstructiva. Por ello, la ACI rara vez es necesaria para pacientes estables con sospecha de CI con el único propósito de establecer o excluir el diagnóstico. Esta situación puede darse en pacientes a los que no se puede examinar mediante técnicas de imagen con estrés¹⁷² o con FEVI disminuida < 50% y angina típica (fig. 1) o con profesiones especiales, como los pilotos, por cuestiones del reglamento. La ACI puede estar indicada tras la estratificación no invasiva del riesgo para determinar las opciones de revascularización. En pacientes con una PPT elevada y síntomas graves, o con una constelación de signos clínicos que indique un riesgo alto de eventos, la ACI temprana, sin previa estratificación no invasiva del riesgo, puede ser una buena estrategia para identificar lesiones potencialmente susceptibles de tratamiento de revascularización (fig. 1). Se recomienda la determinación de la RFF cuando sea apropiado¹⁷².

Los métodos para la realización de ACI han mejorado sustancialmente, lo que ha dado como resultado una reducción de las tasas de complicaciones y la deambulación precoz del paciente, especialmente en los procedimientos por vía radial¹⁷³. La tasa compuesta de complicaciones mayores asociadas al cateterismo diagnóstico habitual por vía femoral (fundamentalmente sangrado que requiere transfusión sanguínea) es de un 0,5-2%¹⁷⁴. La tasa compuesta de muerte, IM o ictus es del orden de un 0,1-0,2%¹⁷⁵.

La ACI no debe realizarse en pacientes con angina que rechazan procedimientos invasivos, prefieren evitar la revascularización, no son candidatos a ICP o CABG o cuando no se espera que la revascularización mejore su estado funcional o su calidad de vida.

Las técnicas intracoronarias para la evaluación diagnóstica de la anatomía coronaria se tratan brevemente en el anexo de este documento.

6.4. Estratificación del riesgo de eventos

El pronóstico a largo plazo de la CIE depende de una serie de factores, entre ellos, las variables clínicas y demográficas, la función del ventrículo izquierdo (VI), el resultado de las pruebas de estrés y la anatomía coronaria determinada por angiografía.

Cuando se habla de estratificación del riesgo de pacientes con CIE, el riesgo de eventos se refiere fundamentalmente a muerte cardiovascular e IM, aunque en algunos estudios se utilizan combinaciones más amplias de objetivos clínicos CV. Como la muerte por cualquier causa está mejor definida que otras variables más débiles (incluido el IM), en la presente guía el riesgo se estratifica según esa variable (*hard endpoint*). El proceso de estratificación del riesgo sirve para identificar a los pacientes con alto riesgo de eventos que se beneficiarán de la revascularización más allá de la mejora de los síntomas.

La definición del grupo de pacientes con alto riesgo de eventos que se beneficiarán de la revascularización ha cambiado desde la edición anterior de esta guía. Anteriormente, la identificación de un alto riesgo de eventos se basaba únicamente en el *score* de la Universidad de Duke (*Duke Treadmill Score*), y un riesgo anual de muerte cardíaca > 2% se consideraba el umbral pasado el cual se recomendaba la coronariografía para determinar la necesidad de revascularización³. Este valor umbral se basaba en la mortalidad CV observada en los grupos asignados a placebo en estudios de poblaciones de «alto riesgo», como el estudio MICRO-HOPE¹⁷⁶ y el estudio IONA¹⁷⁷, en los que las tasas anuales de mortalidad fueron > 2%.

En la presente guía, a los pacientes con mortalidad anual > 3% se los define como pacientes de alto riesgo de eventos. Como se muestra en el anexo, tanto los índices basados en la isquemia como los índices anatómicos llegan a las mismas conclusiones a la hora de identificar a los pacientes que están a un nivel tan alto de riesgo de eventos tratados solo con tratamiento farmacológico que, en cuanto al pronóstico, se beneficiarían de la revascularización. Por lo tanto, en esta guía el objetivo de una estrategia diagnóstica basada en el riesgo de eventos es la identificación de pacientes con una mortalidad anual > 3%.

A los efectos de esta guía, los pacientes con bajo riesgo de eventos son los que tienen una mortalidad anual < 1%, definición similar a la utilizada en la edición previa³. El grupo de riesgo intermedio de eventos tiene una mortalidad anual $\geq 1\%$ pero $\leq 3\%$ (tabla 17).

Tabla 17

Definiciones de riesgo para distintos tipos de pruebas^a

ECG de estrés con esfuerzo ^b	Riesgo alto	Mortalidad CV > 3%/año
	Riesgo intermedio	Mortalidad CV entre el 1 y el 3%/año
	Riesgo bajo	Mortalidad CV < 1%/año
Isquemia detectada por imagen	Riesgo alto	Área de isquemia > 10% (> 10% para SPECT; datos cuantitativos limitados para la RMC: probablemente $\geq 2/16$ segmentos con defectos de perfusión o ≥ 3 segmentos con disfunción inducida por dobutamina; ≥ 3 segmentos con disfunción del VI por ecocardiografía de estrés)
	Riesgo intermedio	Área de isquemia del 1 al 10% o un grado de isquemia inferior a alto riesgo por RMC o ecocardiografía de estrés
	Riesgo bajo	Ausencia de isquemia
ATC coronaria ^c	Riesgo alto	Lesiones significativas que corresponden a la categoría de riesgo alto (enfermedad de tres vasos con estenosis proximales, enfermedad de TCI y enfermedad de la DA proximal)
	Riesgo intermedio	Lesión o lesiones significativas en arterias proximales importantes que no corresponden a la categoría de alto riesgo
	Riesgo bajo	Arterias coronarias normales o solo presencia de placa

ATC: angiografía coronaria por tomografía computarizada; CV: cardiovascular; DA: arteria descendente anterior; ECG: electrocardiograma; PPT: probabilidad pretest; RMC: resonancia magnética cardíaca; SPECT: tomografía por emisión monofotónica; TCI: tronco común izquierdo; VI: del ventrículo izquierdo.

^aPara una explicación más detallada del esquema de estratificación de riesgo, véase el anexo.

^bSe puede consultar el nomograma en el anexo (fig. W1) o en la página web: <http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/>

^cConsulte la figura 2 para considerar la posible sobrestimación de la presencia de enfermedad coronaria multivaso por ATC en pacientes en la banda alta ($\geq 50\%$) de la PPT intermedia y calcificaciones coronarias significativas focales o difusas, y considere la realización de pruebas adicionales de estrés en pacientes sin síntomas graves antes de una angiografía coronaria invasiva.

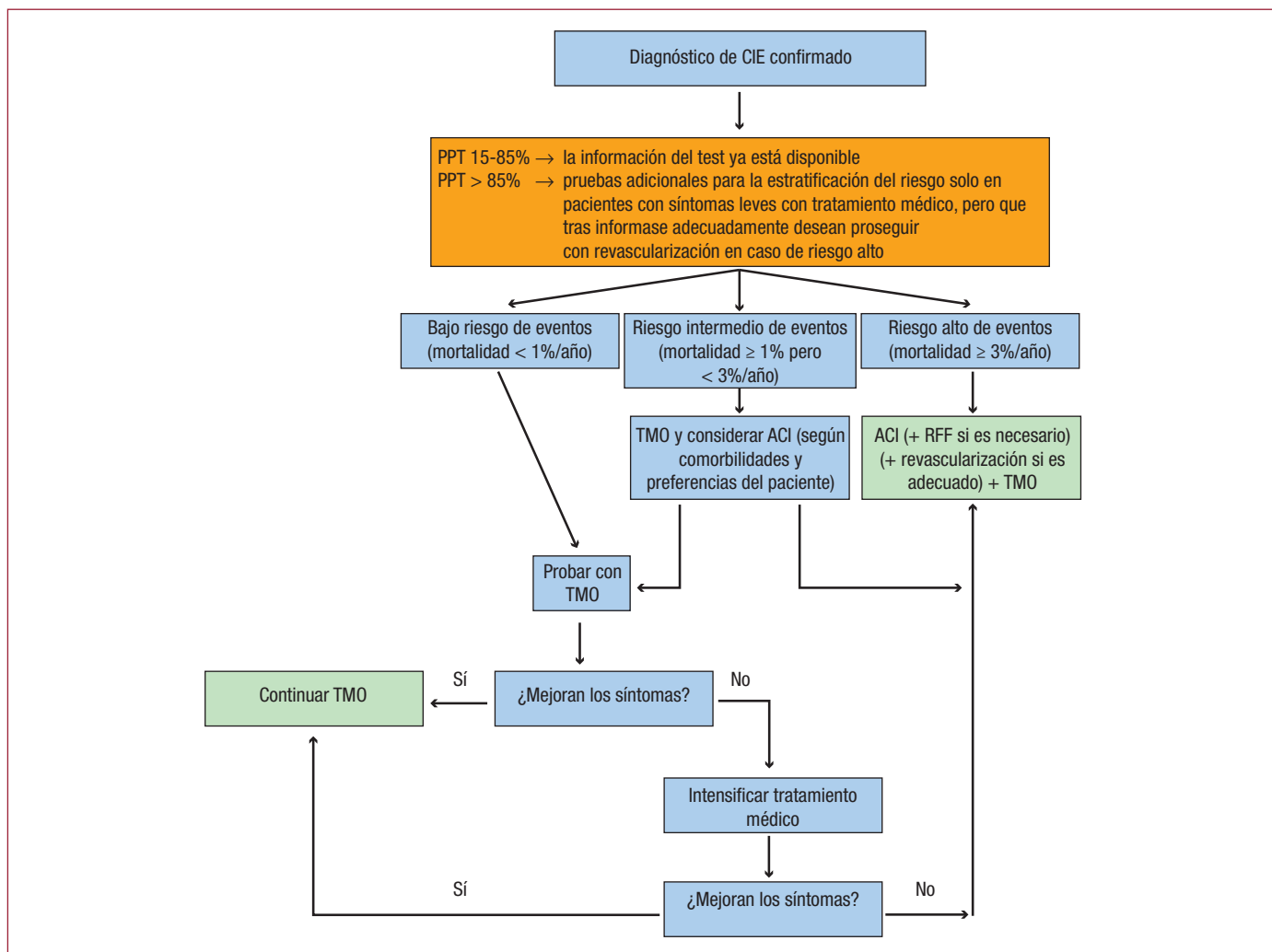


Figura 3. Manejo con base en la determinación del riesgo para el pronóstico de pacientes con dolor torácico y sospecha de CIE (para la elección de pruebas diagnósticas, consulte la fig. 2; para las definiciones de riesgo de eventos, consulte la tabla 17). ACI: angiografía coronaria invasiva; CIE: cardiopatía isquémica estable; PPT: probabilidad pretest; RFF: reserva fraccional de flujo; TMO: tratamiento médico óptimo.

La secuencia para la evaluación del riesgo se describe como sigue:

1. Estratificación del riesgo por la evaluación clínica.
2. Estratificación del riesgo por la función ventricular.
3. Estratificación del riesgo por la respuesta a las pruebas de estrés.
4. Estratificación del riesgo por la anatomía coronaria.

Generalmente, la estratificación del riesgo sigue una estructura piramidal en la que el riesgo se estratifica en todos los pacientes según la evaluación clínica como requisito básico, seguida de la evaluación de la función ventricular mediante ecocardiografía en reposo para proceder, en la mayoría de los casos, a la evaluación no invasiva de la isquemia/anatomía (que normalmente forma parte del proceso de diagnóstico de la CIE, como ya se ha mencionado). La coronariografía invasiva para la estratificación del riesgo solo es necesaria en un subgrupo de pacientes seleccionados.

6.4.1. Estratificación del riesgo de eventos basada en la evaluación clínica

La historia médica y el examen físico pueden proporcionar información pronóstica importante. En este aspecto, es conveniente incorporar el ECG para la estratificación del riesgo de eventos y, como se ha mencionado anteriormente, los resultados de las pruebas de laboratorio también pueden modificar la estimación del riesgo.

Se ha demostrado que la DM, la hipertensión, el tabaquismo y el CT elevado (sin tratar o elevado a pesar del tratamiento) son predictores de resultados adversos en pacientes con CIE y otras poblaciones con enfermedad coronaria establecida¹⁷⁸. La edad avanzada es un factor importante que tener en cuenta, así como la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) o enfermedad vascular periférica (EVP)^{65,179}, IM previo¹⁸⁰, síntomas y signos de insuficiencia cardíaca^{180,181} y el patrón de aparición (reciente o progresiva) y la gravedad de la angina, particularmente cuando no responde a tratamiento^{45,182}. No obstante, esta información es demasiado compleja para incorporarla a un score de riesgo de eventos de los pacientes con CIE que sea útil en la práctica clínica; por lo tanto, la recomendación es utilizar los datos (especialmente la gravedad de la angina) para matizar las decisiones realizadas según la PPT y la evaluación no invasiva de la isquemia/anatomía para el pronóstico (fig. 3).

6.4.2. Estratificación del riesgo de eventos basado en la función ventricular

El predictor más poderoso de la supervivencia a largo plazo es la función del VI. En pacientes con CIE, al tiempo que disminuye la FEVI aumenta la mortalidad. En el registro CASS, las tasas de supervivencia a 12 años de los pacientes con FEVI $\geq 50\%$, 35–49% y $< 35\%$ fueron del 73, el 54 y el 21% respectivamente ($p < 0,0001$)¹⁸³. De ahí que un paciente con FEVI $< 50\%$ tenga un alto riesgo de muerte CV (morta-

Tabla 18

Estratificación del riesgo basada en la cuantificación de la función ventricular mediante ecocardiografía en reposo en la cardiopatía isquémica estable

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la realización de ecocardiografía en reposo para cuantificar la función del VI de todos los pacientes con sospecha de CI estable	I	C

CI: cardiopatía isquémica; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

alidad anual > 3%), incluso sin contar con otros factores de riesgo de eventos adicionales, como el alcance de la isquemia. Dado que una FEVI < 50% confiere un aumento tan significativo del riesgo de eventos, en estos pacientes es importante detectar los vasos obstruidos que causen la isquemia^{184,185}. Por ello, se debe emplear técnicas de imagen con estrés en lugar del ECG de esfuerzo (fig. 2).

Aunque la probabilidad de tener la función ventricular conservada es alta en pacientes con ECG y radiografía de tórax normales, sin antecedentes de IM¹⁸⁶, la disfunción ventricular asintomática no es infrecuente¹⁸⁷. Por lo tanto, como ya se ha mencionado, se recomienda la ecocardiografía en reposo para todos los pacientes con sospecha de CIE (tabla 18).

6.4.3. Estratificación del riesgo de eventos mediante pruebas de estrés

Los pacientes sintomáticos con CI sospechada o conocida deben ser sometidos a pruebas de estrés para la estratificación del riesgo de eventos, que se empleará como base de las decisiones terapéuticas si el paciente es candidato a revascularización coronaria (tabla 19). Sin embargo, no se han publicado estudios aleatorizados que demuestren mejores resultados en pacientes asignados a la estratificación del riesgo mediante técnicas de imagen con estrés, comparados con los no asignados a esta estrategia, y la evidencia disponible deriva únicamente de estudios observacionales. En cualquier caso, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes se han sometido a algún tipo de prueba diagnóstica, se puede utilizar los resultados de la prueba de estrés para la estratificación del riesgo de eventos. Los pacientes con una PPT alta (> 85%) que no requieren pruebas diagnósticas deben ser examinados mediante pruebas de imagen con estrés para la estratificación del riesgo de eventos y, considerando el riesgo del paciente, se valorará la indicación de revascularización cuando sea pertinente (fig. 3). En pacientes con una PPT > 85% a los que ya se ha examinado

mediante coronariografía invasiva debido a los síntomas, podría ser necesario determinar la RFF para la estratificación del riesgo de eventos cuando sea pertinente (fig. 3). Para más información sobre las técnicas de imagen con estrés para valorar la viabilidad miocárdica, consulte la guía de la ESC sobre insuficiencia cardíaca⁸⁹.

6.4.3.1. Electrocardiograma de estrés

El pronóstico de los pacientes con un ECG de esfuerzo normal y riesgo clínico bajo de CI grave es excelente¹⁰⁹. En un estudio en el que el 37% de los pacientes ambulatorios referidos a pruebas no invasivas cumplían los criterios de bajo riesgo de eventos¹⁸², menos del 1% tenía enfermedad de tronco común izquierdo (TCI) o había fallecido a los 3 años. Por lo tanto, para la estratificación inicial del riesgo, siempre que sea posible, se debe utilizar opciones más económicas, como la prueba de esfuerzo en cinta sin fin, y los pacientes con alto riesgo de eventos deben ser referidos a angiografía coronaria.

Los marcadores pronósticos de la prueba de esfuerzo incluyen la capacidad de ejercicio, la respuesta de la presión arterial y la isquemia inducida por el ejercicio (clínica y electrocardiográfica). La capacidad máxima de ejercicio es un marcador pronóstico consistente. Esta medición está influida, al menos en parte, por el grado de disfunción ventricular en reposo y el aumento del grado de disfunción inducido por el ejercicio¹⁸⁸. Sin embargo, en la capacidad de ejercicio también influyen la edad, el estado físico general, las comorbilidades y el estado psicológico. La capacidad de ejercicio puede medirse por la duración máxima de este, el máximo alcanzado de equivalentes metabólicos (MET), la carga máxima de trabajo alcanzada (en vatios), la frecuencia cardíaca máxima y el doble-producto (frecuencia-presión). La variable específica que se utilice para medir la capacidad de ejercicio es menos importante que la inclusión de este marcador en la evaluación.

El *Duke Treadmill Score* está bien validado y permite calcular el riesgo de eventos del paciente según el tiempo de ejercicio, la desviación del ST y la angina durante el ejercicio (en el anexo se encuentra más información sobre este *score* y la herramienta *web* para calcularlo)¹⁸⁹. Los pacientes con alto riesgo de eventos y una mortalidad anual > 3% pueden ser identificados mediante el calculador de riesgo de la Universidad de Duke (<http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/>).

6.4.3.2. Ecocardiografía de estrés

La ecocardiografía de estrés es efectiva para la estratificación de pacientes según su riesgo de eventos CV futuros^{190,191}; igualmente,

Tabla 19

Estratificación del riesgo mediante pruebas de isquemia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda estratificar el riesgo con base en la evaluación clínica y los resultados de las pruebas de estrés iniciales empleadas para establecer el diagnóstico de CI estable	I	B	109, 206-209
Se recomiendan pruebas de estrés con imagen para la estratificación del riesgo de pacientes con ECG de esfuerzo no concluyente ^d	I	B	210
Se recomienda la estratificación del riesgo mediante ECG de esfuerzo (excepto cuando el paciente tenga limitaciones para el ejercicio o los cambios electrocardiográficos no permitan la evaluación del ECG), preferiblemente, mediante pruebas de estrés con imagen, si la experiencia del centro y la disponibilidad lo permiten, en pacientes con CI estable tras un empeoramiento significativo de los síntomas	I	B	210-212
Se recomiendan las pruebas de estrés con imagen para la estratificación del riesgo de pacientes con CI estable conocida y deterioro de los síntomas si la localización y el área de la isquemia pueden influir en la decisión de tratamiento	I	B	146, 213-215
Se debe considerar las pruebas de estrés farmacológico con ecocardiografía o SPECT para pacientes con BRI	IIa	B	216-218
Se debe considerar la ecocardiografía o la SPECT de estrés para pacientes con ritmo de marcapasos	IIa	B	219,220

BRI: bloqueo de rama izquierda; CI: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma; SPECT: tomografía por emisión monofotónica.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias que respaldan las recomendaciones.^dEn la mayoría de estos pacientes se ha confirmado el diagnóstico de CI estable mediante pruebas de imagen con estrés.

tiene un excelente valor predictivo negativo en pacientes con un test negativo (ausencia de alteraciones inducibles de la motilidad parietal)¹⁹², que tienen una tasa de eventos (muerte o IM) < 0,5% por año. En pacientes con función del VI normal en la fase inicial, el riesgo de futuros eventos aumenta con la extensión y la gravedad de las alteraciones inducibles en la motilidad de la pared. Se debe considerar a los pacientes con alteraciones inducibles de la motilidad de la pared en tres o más segmentos de los 17 del modelo estandarizado como de alto riesgo de eventos (corresponden a una mortalidad anual > 3%), y en estos casos se debe considerar la angiografía coronaria^{118,193,194}.

6.4.3.3. Gammagrafía de perfusión de estrés (tomografía por emisión monofotónica y tomografía por emisión de positrones)

La imagen de perfusión miocárdica mediante SPECT es un método útil para la estratificación no invasiva del riesgo que permite identificar rápidamente a los pacientes con riesgo de muerte o IM. En grandes estudios se ha observado que un test de perfusión normal se asocia a una tasa de muerte cardiaca e IM < 1% por año, que es casi tan baja como en la población general¹⁹⁵. Por el contrario, los defectos de perfusión inducidos por el estrés, los defectos en múltiples territorios coronarios, la dilatación del VI isquémica transitoria tras estrés y el aumento de la retención de ²⁰¹Tl en los pulmones en las imágenes tras estrés son todos indicadores de pronóstico adverso¹⁹⁶. Los pacientes con déficit de perfusión reversibles inducidos por estrés en más del 10% del total del miocardio del VI (al menos dos de los 17 segmentos) representan un subgrupo de alto riesgo^{194,197}. Para estos pacientes hay que considerar una arteriografía coronaria temprana.

La extensión y la intensidad de la isquemia y de las cicatrices determinadas mediante PET en pacientes con CI conocida o sospechada también implica un incremento gradual de la estimación del riesgo de muerte cardiaca y por todas las causas respecto a los factores de riesgo CV tradicionales¹⁹⁸. Además, la disfunción coronaria vasodilatadora cuantificada por PET se correlaciona de manera independiente con la mortalidad cardiaca tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos¹⁹⁹.

6.4.3.4. Resonancia magnética cardiaca de estrés

Hay asociación independiente entre los resultados cardiacos adversos en el análisis multivariable para los pacientes con un resultado anormal en la RMC de estrés con dobutamina y una supervivencia libre de eventos > 99% en pacientes sin evidencia de isquemia en un periodo de seguimiento de más de 36 meses²⁰⁰. Hay datos similares para la RMC de perfusión con adenosina²⁰¹. Asumiendo que los principios biológicos son similares para la ecocardiografía de estrés, la SPECT de estrés y la RMC, se debe considerar indicadores de alto riesgo de eventos las alteraciones de la motilidad de la pared (al menos tres segmentos en el modelo de 17) inducidas por estrés o los déficit reversibles de perfusión inducidos por estrés > 10% (al menos dos segmentos) del miocardio del VI¹⁹⁴. Sin embargo, hasta la fecha no hay datos que confirmen que esta estimación puede hacerse mediante RMC del mismo modo que con SPECT. De hecho, las estimaciones realizadas con RMC del grado de déficit de perfusión como porcentaje del VI completo son imprecisas, comparadas con la SPECT, ya que los equipos estándar de RMC solamente permiten examinar tres cortes del VI.

6.4.4. Estratificación del riesgo de eventos basada en la anatomía coronaria

6.4.4.1. Coronariografía por tomografía computarizada

En un estudio se observó que los pacientes con remodelado positivo de segmentos coronarios y baja atenuación de la placa en la ATC tuvieron un riesgo de SCA más alto que los pacientes con lesiones sin

estas características²⁰². El número de arterias coronarias afectadas por placa no obstructiva parece tener importancia pronóstica, y la presencia de placas en los tres vasos coronarios más importantes visualizada por ATC se asocia a un incremento de la mortalidad (*hazard ratio* [HR] = 1,77 comparado con sujetos sin placa detectable)²⁰³. No obstante, la utilidad clínica de la ATC coronaria para la estratificación del riesgo, aparte de la detección de estenosis coronarias significativas, sigue siendo incierta.

En estudios prospectivos importantes se ha establecido el valor pronóstico de la ATC coronaria tanto para la presencia y el grado de estenosis coronarias como para la presencia de placa aterosclerótica no obstructiva. Se ha demostrado un potente valor predictivo (independiente de los factores de riesgo tradicionales) de la mortalidad y la incidencia de eventos CV mayores^{165,167,203,204}. Lo que es más importante aún, las tasas de eventos son muy bajas cuando no hay placa (tasa anual de muerte de un 0,22-0,28%)¹⁶⁵. En pacientes con placa coronaria pero sin estenosis, la tasa de muerte es más alta pero permanece por debajo del 0,5%, lo cual confirma el excelente pronóstico que confiere la ausencia de estenosis coronarias determinadas por ATC. Por el contrario, los pacientes con estenosis en el TCI o con enfermedad proximal de tres vasos tienen en el análisis univariable de la mortalidad por todas las causas HR = 10,52, lo que indica que la mortalidad anual por estenosis coronaria determinada por ATC es similar a la encontrada con ACI^{44,165}. La mortalidad por enfermedad de 1 y 2 vasos también es similar a la estimada en los estudios con ACI^{44,165}.

Debido a la potencial sobrestimación de la enfermedad coronaria obstructiva mediante ATC^{105,168}, puede ser prudente realizar pruebas de isquemia adicionales al paciente con alto riesgo de eventos que no sufre muchos síntomas antes de referirlo a ACI con base únicamente en la anatomía coronaria visualizada mediante ATC (tabla 20).

6.4.4.2. Coronariografía invasiva

A pesar de las reconocidas limitaciones de la ACI para identificar placas vulnerables, se ha demostrado de forma convincente que el grado y la gravedad de la obstrucción luminal y la localización de la estenosis determinados en la coronariografía son importantes indicadores pronósticos en pacientes con angina (tabla 20)^{41,181,205}.

Se han empleado varios índices pronósticos para relacionar la gravedad de la enfermedad con el riesgo de eventos cardiacos futuros; el índice más sencillo y más utilizado es el que clasifica la enfermedad en de 1, 2 y 3 vasos o enfermedad del TCI. En el registro CASS de pacientes en tratamiento farmacológico, la tasa de supervivencia a 12 años de los pacientes con arterias coronarias normales fue del 91%, comparado con el 74% de los pacientes con enfermedad de 1 vaso, el 59% de los de 2 vasos y el 50% de los de 3 vasos ($p < 0,001$)¹⁸³. Los pacientes con estenosis grave en el TCI tienen un mal pronóstico cuando reciben solamente tratamiento farmacológico. La presencia de estenosis proximal grave en la arteria descendente anterior (DA) también reduce significativamente la tasa de supervivencia. Se ha publicado que la tasa de supervivencia a 5 años de la enfermedad de 3 vasos más una estenosis proximal >95% en la DA fue del 59%, comparada con el 79% de los pacientes con enfermedad de 3 vasos sin estenosis en la DA⁴⁴. Sin embargo, debemos tener en cuenta que en los estudios «más antiguos», los tratamientos preventivos no tenían el mismo nivel que los recomendados hoy en lo que se refiere a estilo de vida y tratamiento farmacológico. Consecuentemente, las estimaciones absolutas del riesgo de eventos derivadas de dichos estudios probablemente sobrestimen el riesgo de eventos futuros. Las tasas de mortalidad anual correspondientes a distintos grados de enfermedad coronaria determinados por angiografía se encuentran en la figura W3 del anexo.

Para más información sobre la estratificación del riesgo de eventos mediante ultrasonidos intravasculares o tomografía de coherencia óptica (OTC) y la evaluación invasiva de la gravedad funcional de las lesiones coronarias, consulte el anexo de este documento.

Tabla 20

Estratificación del riesgo mediante coronariografía invasiva y no invasiva en pacientes con cardiopatía isquémica estable

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la realización de ACI (y RFF cuando sea necesario) para estratificar el riesgo de pacientes con angina estable grave (clase III de la CCS) o un perfil clínico que marque alto riesgo de eventos, particularmente si los síntomas no responden adecuadamente al tratamiento médico	I	C
Se recomienda la realización de ACI (y RFF cuando sea necesario) a pacientes sintomáticos leves o asintomáticos por el tratamiento médico cuya estratificación no invasiva del riesgo marque riesgo alto de eventos y se considere indicar revascularización para mejorar el pronóstico	I	C
Se debe considerar la realización de ACI (y RFF cuando sea necesario) para la estratificación del riesgo de eventos de pacientes con un diagnóstico no concluyente mediante pruebas no invasivas o con resultados conflictivos en diferentes pruebas no invasivas	IIa	C
Si la ATC está disponible para la estratificación del riesgo, se debe considerar la posible sobrestimación de la importancia de las estenosis en segmentos con calcificación grave, especialmente en pacientes en la banda alta de la PPT intermedia. Podrían ser necesarias nuevas pruebas de imagen antes de indicarse una ACI para pacientes con síntomas leves o asintomáticos	IIa	C

ACI: angiografía coronaria invasiva; ATC: angiografía coronaria por tomografía computarizada; CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; CI: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma; PPT: probabilidad pretest; RFF: reserva fraccional de flujo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.5. Aspectos diagnósticos del sujeto asintomático sin cardiopatía isquémica conocida (véase el anexo)

En un esfuerzo por reducir la alta incidencia de muertes CV de adultos asintomáticos, se realizan numerosas mediciones de los factores y marcadores de riesgo, así como pruebas de estrés, para el cribado de la población. En la nueva guía europea sobre prevención, se encuentra más información sobre la utilidad de los distintos intentos para lograr este fin³⁷. Los mensajes clave de la guía sobre prevención con respecto a la evaluación de sujetos asintomáticos sin CI conocida se resumen en el anexo de este documento. Las recomendaciones de la guía más reciente de la ACCF/AHA para la evaluación del riesgo CV de adultos asintomáticos son prácticamente idénticas a las propuestas en la nueva guía europea^{2,37}. Estas recomendaciones se han adaptado para la presente edición (tabla 21).

Aparte de las recomendaciones incluidas en esta guía, no hay más datos sobre el manejo de pacientes asintomáticos examinados mediante prueba de estrés con resultado positivo. No obstante, los principios para la estratificación del riesgo, como se describen para pacientes sintomáticos, se aplican igualmente a sujetos asintomáticos²³⁰. Por lo tanto, los pacientes con riesgo bajo o intermedio deben recibir tratamiento preventivo de acuerdo con la guía europea sobre prevención de la enfermedad CV en la práctica clínica³⁷. Se debe con-

siderar para ACI solo a los pacientes con riesgo alto de eventos, según la prueba de estrés realizada sin una indicación adecuada (definiciones en la tabla 17). Es importante recordar que todavía no disponemos de datos que demuestren que el pronóstico del paciente mejora tras un manejo adecuado.

Las personas cuya profesión tiene un impacto en la seguridad pública (como pilotos de aerolíneas, conductores de camión o autobús) y los atletas profesionales o de alto nivel suelen someterse periódicamente a pruebas de esfuerzo para evaluar la capacidad de ejercicio y la posible presencia de enfermedad cardíaca, incluida la CI. Aunque no hay datos suficientes para justificar esta estrategia, en algunos casos estas evaluaciones se hacen por una cuestión medicolegal. En este tipo de personas, el umbral para añadir una prueba de imagen al ECG de esfuerzo convencional podría ser más bajo que en el paciente medio. Por otra parte, las mismas consideraciones tratadas anteriormente para las personas asintomáticas se aplican a estos sujetos.

6.6. Manejo del paciente con cardiopatía isquémica conocida

El curso clínico de los pacientes con CIE puede continuar estable o complicarse con periodos de inestabilidad, IM e insuficiencia car-

Tabla 21

Pruebas para pacientes asintomáticos con riesgo de cardiopatía isquémica estable

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
En adultos asintomáticos con hipertensión o DM, se debe considerar el ECG en reposo para la evaluación del riesgo CV	IIa	C	—
En adultos asintomáticos con riesgo intermedio (véase SCORE para la definición de riesgo intermedio en: www.hearscore.org), se debe considerar la determinación del GIM para la detección de placas ateroscleróticas mediante ultrasonidos carotídeos, el índice tobillo-brazo o la medición de calcio coronario mediante TC para la evaluación del riesgo CV	IIa	B	221-225
En adultos asintomáticos con DM y edad ≥ 40 años, se debe considerar la determinación de calcio coronario mediante TC para la evaluación del riesgo CV	IIb	B	226,227
En adultos asintomáticos sin hipertensión ni DM, se puede considerar la realización de un ECG en reposo	IIb	C	—
En adultos asintomáticos con riesgo intermedio (véase SCORE para la definición de riesgo intermedio en: www.hearscore.org), incluidos los adultos sedentarios que planean comenzar un programa de ejercicio intenso, se puede considerar el ECG de esfuerzo para la evaluación del riesgo CV, particularmente si se presta atención a marcadores no electrocardiográficos, como la capacidad de ejercicio	IIb	B	228,229
En adultos asintomáticos con DM o historia familiar de CI o cuando en una evaluación previa del riesgo se advierta alto riesgo de CI por un score de calcio ≥ 400 , se debe considerar otras pruebas de imagen con estrés (IPM, ecocardiografía de estrés, perfusión por RMC) para la evaluación exhaustiva del riesgo CV	IIb	C	—
En adultos asintomáticos de riesgo bajo o intermedio (véase el método SCORE), no están indicadas las pruebas de imagen con estrés para reevaluar el riesgo CV	III	C	—

CV: cardiovascular; CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; GIM: grosor íntima/media; IPM: imagen de perfusión miocárdica; RMC: resonancia magnética cardíaca; SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

diaca. La revascularización, o revascularizaciones, puede ser necesaria durante el curso de la enfermedad. Las recomendaciones para el manejo de los pacientes con estos cuadros clínicos se encuentran en las guías de práctica clínica correspondientes^{1,89,172,231}.

No hay estudios aleatorizados que evalúen el impacto en los resultados de las distintas estrategias de seguimiento de los pacientes con CIE. Concretamente, hasta la fecha no hay datos que indiquen que alguna modalidad de prueba de estrés de seguimiento mejore los resultados en pacientes asintomáticos²³². Sin embargo, la reevaluación del pronóstico tras la evaluación inicial en que se documenta un nivel bajo de riesgo de eventos (fig. 3) puede estar indicada tras expirar el periodo de validez de la prueba, cuando el pronóstico del paciente está menos establecido y es potencialmente menos favorable (tabla 22). En guías anteriores se proponía un periodo de 3 años⁹¹, aunque el periodo medio de validez de un estudio de perfusión miocárdica por SPECT es aún mayor en pacientes sin CI conocida (aproximadamente, 5,5 años)^{233,234}. Por el contrario, el periodo de validez en pacientes con CI conocida es más corto y lo modulan a la baja factores de riesgo clínicos, como la edad, ser mujer y sufrir DM²³³. Por todo ello, el juicio clínico es necesario para determinar la necesidad de repetir las pruebas de estrés, que deben realizarse con las mismas técnicas utilizadas anteriormente⁹¹.

Las siguientes recomendaciones se han establecido por consenso.

6.7. Consideraciones diagnósticas en situaciones especiales: angina con coronarias «normales» (véase el anexo)

Desde el comienzo de la ACI, se sabe que muchos pacientes, especialmente mujeres, sometidos a estos procedimientos debido a dolor torácico o falta de aire relacionados con el ejercicio y considerados inadecuados por el paciente o el médico no tienen enfermedad coronaria obstructiva significativa^{235,236}. Estos pacientes suelen referir uno de los siguientes tipos de dolor torácico, cada uno de ellos relacionado con una enfermedad distinta:

1. Angina con características prácticamente típicas (aunque la duración puede ser larga y la relación con el ejercicio, algo inconsistente) que suele asociarse con resultados anormales de la prueba de estrés y normalmente representa la angina causada por enfermedad microvascular (angina microvascular).

2. Dolor con las características típicas de la angina en cuanto a la localización y la duración, pero que ocurre predominantemente en reposo (angina atípica) y puede tener causa en un espasmo coronario (angina vasospástica).

3. Dolor que afecta a una pequeña parte del hemitórax izquierdo, dura varias horas o incluso días, no se alivia con nitroglicerina y se puede provocar con palpación (dolor no anginoso, normalmente de origen osteomuscular).

Para la correlación clínico-patológica de los síntomas con la anatomía coronaria, consulte el anexo de este documento. Los pacientes con angina microvascular habitualmente presentan una constelación típica de factores de riesgo aterosclerótico y constituyen un grupo numeroso que se somete a distintos tipos de pruebas de estrés no invasivas, o incluso ACI repetidas, con la intención de revascularizar.

La enfermedad microvascular puede concurrir con estenosis angiográficamente significativas ($\geq 70\%$). Estos pacientes probablemente pertenecen al grupo del 20% cuyos síntomas persisten invariables o solo mejoran ligeramente tras un procedimiento de revascularización con éxito^{237,238}.

En cambio, los pacientes con angina vasospástica sufren angina fundamentalmente en reposo, que incluso puede llevar a una angiografía coronaria de urgencia. La justificación del angiograma es descubrir o identificar una lesión oclusiva, o casi oclusiva, potencialmente

Tabla 22
Reevaluación de pacientes con cardiopatía isquémica estable

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomiendan consultas de seguimiento cada 4-6 meses durante el primer año de instauración de tratamiento para CI estable, las cuales podrían prolongarse durante 1 año más. El médico de atención primaria se encarga de estas consultas, y deriva al paciente al cardiólogo en caso de incertidumbre. Estas consultas incluyen la elaboración cuidadosa de la historia médica y las pruebas bioquímicas que sean apropiadas	I	C
Se recomienda realizar anualmente un ECG en reposo y un ECG adicional en caso de cambios en el estado de la angina o síntomas que indiquen aparición de una arritmia o cambios en la medicación que pudieran alterar la conducción eléctrica	I	C
Se recomienda realizar un ECG de esfuerzo o una prueba de imagen con estrés, cuando sea apropiado, en presencia de síntomas nuevos o recurrentes cuando se haya descartado la inestabilidad	I	C
Se puede considerar la reevaluación del pronóstico mediante pruebas de estrés en pacientes asintomáticos cuando expire el plazo para el que se consideraba válida la prueba anterior («periodo de garantía»)	IIb	C
La repetición del ECG de esfuerzo solo debe considerarse transcurridos 2 años del anterior, excepto cuando haya cambios en la presentación clínica	IIb	C

CI: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia

tratable en estos pacientes que pueden presentar SCA con elevación del ST, IM sin elevación del ST o angina inestable.

Obviamente, el dolor torácico puede tener su causa en reflujo gastroesofágico, problemas osteomusculares o enfermedad aórtica o pericárdica. La discusión sobre el manejo de este grupo de pacientes con dolor no anginoso está fuera del alcance de la presente guía.

6.7.1. Angina microvascular

6.7.1.1. Cuadro clínico (véase el anexo)

La enfermedad microvascular coronaria primaria debe sospecharse por exclusión en pacientes con dolor torácico prácticamente típico en los que, a pesar de las alteraciones del ECG o de resultados anormales de las pruebas de estrés que indiquen isquemia miocárdica, la angiografía coronaria no demuestra la existencia de obstrucciones fijas o dinámicas en las arterias coronarias epicárdicas⁵². La enfermedad microvascular también puede ocurrir en el contexto de otras enfermedades específicas²³⁹, como la miocardiopatía hipertrófica o la estenosis aórtica, en cuyo caso se define como enfermedad coronaria microvascular secundaria (no se trata en esta guía).

La hipertensión arterial, con o sin hipertrofia ventricular asociada, es frecuente en la población con dolor torácico y «arterias coronarias normales». La consecuencia de la enfermedad microvascular coronaria —que se suele llamar «cardiopatía hipertensiva», aunque también se encuentra en pacientes diabéticos o con historia familiar de enfermedad vascular— es la reducción de la reserva de flujo coronario (RFC) seguida de fibrosis intersticial y perivascular que resultan en disfunción diastólica⁸⁶. Más tarde en el curso de la enfermedad, incluso se pueden desarrollar placas y estenosis epicárdicas que dominan finalmente el cuadro clínico⁸⁶.

6.7.1.2. Patogenia y pronóstico (véase el anexo)

En el anexo de esta guía se tratan en más detalle la presentación clínica, la patogenia y el pronóstico de la enfermedad coronaria microvascular.

6.7.1.3. Diagnóstico y manejo de la enfermedad coronaria microvascular (véase el anexo)

El diagnóstico y el manejo de los pacientes con angina microvascular suponen un desafío complejo. Puede establecerse el diagnóstico si un paciente con angina inducida por el ejercicio tiene arterias coronarias normales o no obstruidas según la arteriografía (ATC o ACI), pero tiene signos objetivos de isquemia inducida por el ejercicio (depresión del ST en el ECG de esfuerzo, cambios isquémicos) en las pruebas de IPM. Normalmente no se puede inducir alteraciones en la motilidad de la pared en la EED (tabla 23)²⁴⁰. Es necesario diferenciar el dolor anginoso del dolor torácico no cardíaco. En un porcentaje elevado de pacientes con enfermedad microvascular típica, la administración intracoronaria de acetilcolina puede provocar un espasmo coronario difuso, acentuado en las arterias epicárdicas distales y que probablemente se extienda a la microvasculatura²⁴¹. La presentación clínica de los pacientes con enfermedad microvascular se diferencia de los que tienen angina puramente vasospástica en que los primeros normalmente presentan síntomas relacionados con el ejercicio, además de síntomas en reposo.

Las pruebas invasivas y no invasivas para establecer el diagnóstico de enfermedad microvascular (y que algunas de las recomendaciones que se describen a continuación respaldan) se tratan en el anexo de este documento.

Tabla 23

Evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria microvascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar una ecocardiografía de esfuerzo o de estrés con dobutamina al objeto de establecer si las alteraciones de la motilidad regional parietal ocurren conjuntamente con la angina y cambios en el segmento ST	IIa	C
Se puede considerar la ecocardiografía transtorácica con Doppler de la DA con determinación de flujo coronario diastólico tras inyección de adenosina intravenosa y en reposo para la determinación no invasiva de la reserva de flujo coronario	IIb	C
Se puede considerar la administración intracoronaria de acetilcolina o adenosina con mediciones con Doppler durante la coronariografía si el angiograma parece visualmente normal, para determinar la reserva de flujo coronario dependiente y no dependiente del endotelio y detectar vasospasmo microvascular/epicárdico	IIb	C

DA: arteria descendente anterior.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.7.2. Angina vasospástica

6.7.2.1. Cuadro clínico

Los pacientes con angina vasospástica sufren dolor anginoso con localización típica, que ocurre en reposo pero no durante el ejercicio (o solo ocasionalmente). Este dolor se presenta típicamente por la noche o en las primeras horas de la mañana. Si el dolor torácico es muy intenso puede llevar al ingreso del paciente. Los nitratos suelen aliviar el dolor en unos minutos. La angina en reposo causada por espasmo suele observarse en pacientes con aterosclerosis obstructiva estable, mientras que la angina de esfuerzo inducida por espasmo puede ocurrir algunas veces en pacientes con aterosclerosis no obstructiva²⁴².

6.7.2.2. Patogenia y pronóstico (véase el anexo)

Estos aspectos de la angina vasospástica se tratan en el anexo de este documento.

6.7.2.3. Diagnóstico de la angina vasospástica

6.7.2.3.1. Electrocardiografía

Durante el vasospasmo, el ECG muestra típicamente la elevación del segmento ST. Angiográficamente, estos pacientes muestran espasmo focal oclusivo (angina de Prinzmetal o angina variante)²⁴³. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con vasospasmo coronario, la angiografía muestra vasospasmo difuso distal que no llega a ser oclusivo, lo que se asocia normalmente con la depresión del segmento ST. Esta forma de vasospasmo se asocia normalmente con el espasmo microvascular y se encuentra en pacientes que presentan angina microvascular o angina en reposo. En otros pacientes no se observan cambios en el segmento ST durante el vasospasmo provocado^{244,245}. Dado que los episodios de vasospasmo tienden a resolverse por sí solos rápidamente, es difícil documentarlos en un ECG de 12 derivaciones. En estos pacientes el ECG de 24 h podría captar los cambios del segmento ST asociados a síntomas anginosos.

6.7.2.3.2. Coronariografía

Aunque la demostración de elevación del segmento ST durante la angina y una coronariografía normal hacen que el diagnóstico de angina variante sea muy probable, el diagnóstico suele ser más incierto en pacientes menos documentados o con un cuadro clínico menos claro.

El espasmo espontáneo durante la coronariografía se observa rara vez en pacientes con síntomas compatibles con angina vasospástica. De ahí que se utilicen pruebas de provocación para demostrar la presencia e incluso el tipo de vasospasmo. La hiperventilación y la prueba de vasoconstricción por frío tienen una sensibilidad limitada para la detección del espasmo coronario. Por ello, en la mayoría de los centros hoy se utiliza la inyección de acetilcolina en la arteria coronaria para provocar el espasmo coronario (tabla 24). La acetilcolina se inyecta en dosis que aumentan gradualmente hasta 200 µg, separadas por ciertos intervalos²⁴⁶. La ergonovina intracoronaria en dosis progresivas de hasta 60 µg ofrece resultados similares²⁴⁶.

El espasmo coronario puede ser focal o difuso. Las reducciones lumbales de un 75-99%, comparadas con el diámetro del vaso tras la inyección de nitroglicerina, se definen como espasmo en la literatura²⁴⁷, pero el dolor torácico intenso con depresión del segmento ST también puede ocurrir sin espasmo epicárdico²⁴⁸. Este fenómeno, que se ha denominado espasmo microvascular, se observa frecuentemente en pacientes con historia de angina microvascular. Las reducciones del lumen < 30% son comunes en segmentos coronarios

Tabla 24

Pruebas diagnósticas ante la sospecha de angina vasospástica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la realización de un ECG durante el episodio de angina siempre que sea posible	I	C
Se recomienda la realización de coronariografía a los pacientes con dolor torácico episódico característico y cambios en el segmento ST que se resuelven con nitratos o antagonistas del calcio para determinar el grado de enfermedad coronaria subyacente	I	C
Se debe considerar la monitorización electrocardiográfica ambulatoria para identificar desviaciones del segmento ST en ausencia de una frecuencia cardíaca aumentada	IIa	C
Se debe considerar la realización de pruebas de provocación intracoronarias para la identificación del espasmo coronario en pacientes con resultados normales o enfermedad no obstructiva en la coronariografía y con un cuadro clínico indicativo de vasospasmo para identificar la zona y el modo del vasospasmo	IIa	C

ECG: electrocardiograma.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

no espásticos y pueden representar la respuesta vasoconstrictora «fisiológica» a la provocación con ergonovina o con dosis altas de acetilcolina.

La provocación del espasmo coronario con acetilcolina o ergonovina es una prueba segura^{249,250} siempre que la infusión del agente se realice selectivamente en la arteria coronaria izquierda o en la derecha. Se ha descrito también la prueba de provocación no invasiva con ergonovina intravenosa, en la que la ecocardiografía o la gammagrafía de perfusión complementan la monitorización electrocardiográfica, con lo que se logran mayores sensibilidad y especificidad²⁵¹. Sin embargo, debido a que pueden ocurrir complicaciones mortales con la inyección intravenosa de ergonovina por el espasmo prolongado que puede afectar a varios vasos²⁵², es preferible emplear la ruta intracoronaria. No se recomienda la prueba de provocación con ergonovina intravenosa para pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce ni para pacientes con lesiones obstructivas de alto grado documentadas en la coronariografía.

7. ESTILO DE VIDA Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

7.1. Manejo de los factores de riesgo y la isquemia

7.1.1. Manejo general de los pacientes con cardiopatía isquémica estable

Los objetivos del manejo de la CIE son reducir los síntomas y mejorar el pronóstico. El manejo de los pacientes con CI engloba la modificación del estilo de vida, el control de los factores de riesgo de enfermedad coronaria, el tratamiento farmacológico basado en la evidencia y la educación del paciente. Las recomendaciones sobre el estilo de vida se describen en las guías de la ESC recientemente publicadas^{37,62}.

7.1.2. Modificaciones en el estilo de vida y control de los factores de riesgo

7.1.2.1. Tabaquismo

El tabaquismo es un potente factor independiente de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), y todos los pacientes con ECV deben evitar fumar o exponerse al humo del tabaco²⁵³. Los beneficios de dejar de fumar se han documentado extensamente²⁵⁴, y dejar este hábito puede ser una de las medidas preventivas más efectivas, asociada a una reducción del 36% de la mortalidad tras IM²⁵⁵. Los médicos responsables de pacientes con CI pueden aprovechar esta situación e insistir en que el riesgo de futuros eventos relacionados con la enfermedad se puede reducir drásticamente si se abandona el tabaco. El estado de fumador debe evaluarse sistemáticamente (incluidos los fumadores pasivos) y todos los fumadores han de recibir consejo y ayuda para dejar de fumar³⁷. El abandono del tabaquismo no es fácil porque el tabaco es altamente adictivo tanto farmacológica como psicológicamente. Los consejos, la motivación y la ayuda farmacológica mejoran consistentemente las tasas de éxito. La terapia de sustitución nicotínica es segura en pacientes con CI y se debe ofrecerla sistemáticamente^{256,257}. En algunos estudios se ha observado que el uso de bupropión y vareniclina es seguro en pacientes con CIE²⁵⁸⁻²⁶⁰, aunque la seguridad de la vareniclina se ha cuestionado recientemente en un metanálisis²⁶¹ por estar asociada con un aumento de ECV pequeño pero estadísticamente significativo.

7.1.2.2. Dieta (tabla 25)

Una dieta saludable reduce el riesgo de ECV. Los elementos fundamentales de una dieta sana se resumen más adelante. La ingesta energética debe limitarse a la cantidad de energía necesaria para mantener o conseguir un peso corporal adecuado (IMC < 25). Por lo general,

Tabla 25
Recomendaciones sobre la dieta

• Ácidos grasos saturados que sumen < 10% de la ingesta total de energía sustituyéndolos por ácidos grasos poliinsaturados
• Ácidos grasos insaturados trans < 1% de la ingesta total de energía
• < 5 g diarios de sal
• 30-45 g diarios de fibra contenida en productos integrales, frutas y verduras
• 200 g diarios de fruta (2-3 raciones)
• 200 g diarios de verduras (2-3 raciones)
• Pescado al menos dos veces por semana; una de ellas debe ser pescado graso
• El consumo de alcohol debe limitarse a 2 copas al día (20 g de alcohol/día) los varones y 1 copa al día (10 g de alcohol/día) las mujeres (que no estén en periodo de gestación)

cuando se siguen las reglas de una dieta saludable no son necesarios los suplementos alimenticios. El consumo de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) Ω -3, procedentes fundamentalmente de aceite de pescado, se asocian con potenciales efectos beneficiosos en los factores de riesgo CV, particularmente la reducción de triglicéridos, aunque no todos los estudios controlados y aleatorizados han demostrado una reducción de los eventos CV²⁶²⁻²⁶⁵. Actualmente se recomienda el aumento de la ingesta de PUFA consumiendo pescado, más que con suplementos³⁷. Recientemente, en el estudio más grande realizado hasta la fecha, la llamada «dieta mediterránea» suplementada con aceite de oliva virgen extra o frutos secos redujo la incidencia de eventos CV mayores en pacientes con alto riesgo de eventos CV pero sin ECV previa²⁶⁶.

7.1.2.3. Actividad física

La actividad física regular se asocia a una disminución de la mortalidad CV en pacientes con CI establecida; por ello la actividad física debe formar parte de las actividades diarias. Debe ofrecerse ejercicio aeróbico a los pacientes con CI conocida, normalmente como parte de un programa estructurado de rehabilitación cardíaca para el que es necesario evaluar la capacidad de ejercicio y el riesgo que este conlleva. Los pacientes que previamente han tenido IAM, CABG, ICP, angina estable o insuficiencia cardíaca estable crónica deben realizar ejercicio aeróbico de intensidad moderada a vigorosa al menos tres veces por semana en sesiones de 30 min de entrenamiento. A los pacientes sedentarios se les recomendará encarecidamente que inicien un programa de ejercicio de intensidad baja, tras una evaluación adecuada del riesgo relacionado con el ejercicio³⁷. En pacientes con CI significativa que no son candidatos a revascularización, el ejercicio puede ser una forma alternativa de aliviar los síntomas y mejorar el pronóstico.

7.1.2.4. Actividad sexual

La actividad sexual se asocia a una carga de trabajo de hasta 6 MET (1 MET = 3,5 ml de consumo de oxígeno/kg/min, aproximadamente) dependiendo del tipo de actividad. La activación del sistema simpático es intrínseca a la estimulación sexual y la repuesta de la frecuencia cardíaca y la presión arterial (PA) puede ser más alta que la esperada por el nivel de ejercicio. Por ello, la actividad sexual puede desencadenar un episodio de isquemia, y el empleo de nitroglicerina antes de la relación sexual puede ser de utilidad, al igual que en otras actividades físicas.

Los pacientes con angina leve revascularizados adecuadamente e insuficiencia cardíaca de clase funcional I de la *New York Heart Association* (NYHA) generalmente no requieren una evaluación específica antes de reanudar la actividad sexual. En pacientes con enfermedad cardíaca más sintomática, incluida la angina moderada, se puede realizar una prueba de esfuerzo para evaluar el riesgo y tranquilizar al

paciente. Debe promoverse el ejercicio físico para mejorar la capacidad de ejercicio y reducir el consumo de oxígeno durante la actividad sexual.

La disfunción eréctil se asocia a los factores de riesgo CV y tiene mayor prevalencia entre los pacientes con CI. El denominador común entre la disfunción eréctil y la CI es la disfunción endotelial y la medicación antihipertensiva, particularmente bloqueadores beta y tiacidas, aumenta el riesgo de disfunción eréctil.

Las intervenciones farmacológicas y las modificaciones del estilo de vida, incluida la pérdida de peso, el ejercicio regular, dejar de fumar y el tratamiento con estatinas, mejoran la disfunción eréctil²⁶⁷. El tratamiento farmacológico con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), sildenafil, tadalafil y vardenafil, es eficaz, seguro y bien tolerado por los varones con CIE²⁶⁸. Como ya se ha mencionado, los pacientes de bajo riesgo pueden recibir inhibidores de la PDE5 sin una evaluación cardíaca previa. Sin embargo, el uso de donadores de óxido nítrico, como todos los preparados de nitroglicerina, mononitrato de isosorbida y dinitrato de isosorbida, es una contraindicación absoluta al uso de inhibidores de la PDE5 por el riesgo de efectos sinérgicos en la vasodilatación que causan hipotensión y colapso hemodinámico. Los inhibidores de la PDE5 no están recomendados en pacientes con PA baja, insuficiencia cardíaca grave (NYHA III-IV) o angina refractaria o que hayan sufrido un evento CV reciente^{269,270}. Los pacientes deben recibir información sobre las interacciones potencialmente perjudiciales de los inhibidores de la PDE5 y los nitratos. Si un paciente tratado con inhibidores de la PDE5 sufre dolor torácico, no se debe administrar nitratos en las primeras 24 (sildenafil, vardenafil) o 48 h (tadalafil).

7.1.2.5. Control del peso

El sobrepeso y la obesidad se asocian a un aumento del riesgo de muerte en la CI. Para personas obesas o con sobrepeso, se recomienda la reducción del peso corporal, por su efecto beneficioso para la PA, la dislipemia y el metabolismo de la glucosa³⁷. La presencia de síntomas de apnea del sueño se ha asociado a un aumento de la morbimortalidad CV²⁷¹.

7.1.2.6. Control lipídico

Según las guías de práctica clínica, se debe controlar la dislipemia mediante intervenciones farmacológicas y sobre el estilo de vida⁶². A los pacientes con CI establecida se los considera pacientes de alto riesgo de eventos CV para quienes se debe considerar el tratamiento con estatinas, independientemente de las cifras de cLDL. Los objetivos del tratamiento son cLDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o una reducción del cLDL > 50% cuando no se pueda alcanzar los objetivos. En la mayoría de los pacientes los objetivos se alcanzan con monoterapia de estatinas. El cLDL se puede reducir también con otras intervenciones (fibratos, resinas, ácido nicotínico, ezetimiba), pero la literatura no ha confirmado ningún beneficio de estas alternativas en los resultados clínicos. Aunque los títulos elevados de triglicéridos y títulos bajos de cHDL se asocian a un aumento del riesgo de ECV, la evidencia recabada en ensayos clínicos es insuficiente para establecer objetivos de tratamiento, que se debe considerar como no indicado.

En pacientes referidos a ICP por CIE, se ha demostrado que la atorvastatina a dosis altas reduce la frecuencia del IM periprocedimiento, tanto en pacientes que reciben indefinidamente tratamiento con estatinas como los que lo reciben por primera vez^{62,272}. Por ello, se debe considerar la administración de una carga de estatinas a dosis altas antes del procedimiento de ICP⁶².

7.1.2.7. Hipertensión arterial

Se debe prestar una atención especial al control de la PA elevada, aunque hay que recordar que los umbrales establecidos para definir la

Tabla 26

Valores umbral de presión arterial para la definición de hipertensión determinados mediante diferentes tipos de mediciones

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
PA en consulta	140	90
PA en domicilio	135	85
PA ambulatoria		
PA de 24 h	130	80
PA diurna (o en vigilia)	135	85
PA nocturna (o durante el sueño)	120	70

PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Adaptada de Umpierrez et al²⁷³.

hipertensión son distintos para la PA medida en registro ambulatorio de 24 h y en el domicilio, o la PA medida en consulta y en el hospital (tabla 26). La PA elevada es un importante factor de riesgo de CI, al igual que sucede con la insuficiencia cardíaca, la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia renal. Hay suficiente evidencia para recomendar una reducción de la PA sistólica (PAS) a < 140 mmHg y la PA diastólica (PAD) a < 90 mmHg en pacientes con CIE e hipertensión. Según los datos disponibles actualmente, sería prudente recomendar una reducción de PAS/PAD a las franjas de 130-139/80-85 mmHg. Para los pacientes diabéticos, se recomiendan objetivos de < 140/85 mmHg (véase más adelante)^{37,273}.

7.1.2.8. Diabetes y otros trastornos (véase también la sección 9 y el anexo)

La DM es un potente factor de riesgo de complicaciones CV, aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad coronaria y requiere un cuidadoso manejo que incluye el control adecuado de la HbA_{1c}, con un objetivo general < 7,0% (53 mmol/mol) y un objetivo individualizado < 6,5%-6,9% (48-52 mmol/mol). El control de la glucosa debe basarse en consideraciones individuales que incluyen las características del paciente como la edad, la presencia de complicaciones y la duración de la DM.

Al igual que en otras enfermedades, se recomienda prestar atención al manejo de los factores de riesgo, incluido el control del peso corporal, recomendaciones sobre el ejercicio y tratamiento con estatinas, con un objetivo de cLDL de 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) para pacientes diabéticos con CI documentada angiográficamente⁶². El objetivo tradicional de tratamiento para la PA (< 130 mmHg) no tiene respaldo en la evidencia recabada en ensayos clínicos y ha sido difícil de alcanzar en la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, los objetivos de PA para pacientes con CI y DM debe ser < 140/85 mmHg. El tratamiento debe incluir siempre un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueador de los receptores de la renina-angiotensina por su efecto protector renal^{37,274,275}.

Los pacientes con ERC tienen un riesgo alto, requieren un control cuidadoso de los factores de riesgo y deben alcanzar los objetivos de tratamiento para la PA y los lípidos. Las estatinas generalmente se toleran bien en los estadios 1 y 2 de la ERC (TFG > 60-89 ml/min/1,73 m²), mientras que en los estadios 3-5 se debe emplear estatinas con mínima excreción renal (atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina)⁶².

7.1.2.9. Factores psicosociales

La depresión, la ansiedad y la angustia son comunes en los pacientes con CI. Es necesario evaluar los trastornos psicosociales y ofrecer al paciente la atención adecuada. En caso de síntomas clínicos importantes de depresión, ansiedad y hostilidad, se debe referir al paciente a psicoterapia, medicación o atención multidisciplinaria (colabora-

tiva). Esta estrategia puede mejorar los síntomas y la calidad de vida, aunque la evidencia del efecto beneficioso en las variables clínicas cardíacas no es concluyente³⁷.

7.1.2.10. Rehabilitación cardíaca

Para los pacientes con CI, está recomendado un régimen integral de reducción del riesgo que incluya un programa completo de rehabilitación cardíaca^{37,276}. Si bien la rehabilitación cardíaca se suele ofrecer a pacientes tras un IM o una intervención coronaria reciente, se debería considerar ante todo paciente con CI, incluidos los pacientes con angina crónica. La rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio es efectiva para la reducción de la mortalidad total y CV, además de reducir los ingresos hospitalarios²⁷⁶, mientras que su efecto en el IM o la revascularización (CABG o ICP) es menos claro, particularmente a largo plazo^{277,278}.

La evidencia también indica un efecto beneficioso en la calidad de vida relacionada con la salud. En algunos subgrupos de pacientes, la rehabilitación cardíaca en el ámbito hospitalario puede sustituirse por rehabilitación en el domicilio, la cual no es inferior. La participación de pacientes en rehabilitación cardíaca sigue siendo excesivamente baja, especialmente las mujeres, los ancianos y las personas socioeconómicamente desfavorecidas, y su indicación sistemática podría ser beneficiosa.

7.1.2.11. Vacunación antigripal

La vacunación anual contra la gripe está recomendada para los pacientes con CI, particularmente los ancianos^{279,280}.

7.1.2.12. Terapia de sustitución hormonal

Durante décadas, la evidencia de estudios epidemiológicos y de laboratorio nos ha hecho pensar que los estrógenos circulantes tenían un efecto beneficioso en el riesgo de ECV y que se podía transferir a los beneficios de la terapia de sustitución hormonal (TSH). Sin embargo, los resultados de grandes estudios aleatorizados no respaldan esta teoría; por el contrario, la TSH aumenta el riesgo de ECV de las mujeres de más de 60 años²⁸¹.

Los mecanismos subyacentes no están claramente establecidos y, si se instaura a una edad más temprana (p. ej., al inicio de la menopausia) a mujeres con el endotelio vascular intacto y pocos factores de riesgo, el efecto de la TSH sigue siendo una cuestión de debate²⁸². En cualquier caso, la TSH actualmente no está recomendada para la prevención primaria o secundaria de la ECV.

7.1.3. Tratamiento farmacológico de los pacientes con cardiopatía isquémica estable

7.1.3.1. Objetivos del tratamiento

Los dos objetivos del tratamiento farmacológico de los pacientes con CIE son el alivio de los síntomas y la prevención de eventos CV.

Alivio de los síntomas anginosos. Las formulaciones de nitroglicerina de acción rápida proporcionan alivio inmediato de los síntomas de angina una vez que ha comenzado el episodio o antes de que el posible síntoma ocurra (tratamiento inmediato o prevención de la angina). Los fármacos antiisquémicos —pero también los cambios en el estilo de vida, el ejercicio regular, la educación del paciente y la revascularización— tienen un papel en suprimir o minimizar los síntomas en el largo plazo (prevención a largo plazo).

Prevención de eventos cardiovasculares. Las medidas para prevenir el IM y la muerte en la enfermedad coronaria se centran fundamentalmente en reducir la incidencia de eventos trombóticos agudos y la

aparición de disfunción ventricular. Estos objetivos se alcanzan mediante las intervenciones farmacológicas y en el estilo de vida que: a) reducen la progresión de la placa; b) estabilizan la placa mediante la reducción de la inflamación, y c) previenen la trombosis en caso de rotura o erosión de la placa. Para los pacientes con estenosis graves en las arterias coronarias que riegan un área importante de miocardio en peligro, la combinación de tratamiento farmacológico y revascularización ofrece más posibilidades de mejorar el pronóstico, bien porque mejora la perfusión miocárdica, bien porque proporciona rutas alternativas de perfusión.

7.1.3.2. Fármacos

La evidencia sobre el TMO en la CIE se ha revisado y descrito en otro documento²⁸³, y se resume a continuación. En la tabla 27 se indican los efectos secundarios, las contraindicaciones y las interacciones más importantes de cada clase de fármaco. En la tabla 28 se presentan las recomendaciones para el tratamiento farmacológico.

7.1.3.3. Fármacos antiisquémicos

7.1.3.3.1. Nitratos

Los nitratos inducen la vasodilatación arteriolar y venosa, que es la base del alivio sintomático de la angina de esfuerzo, por medio de su componente activo, el NO, y por la reducción de la precarga.

Nitratos de acción corta para la angina aguda de esfuerzo

La nitroglicerina sublingual es el tratamiento inicial estándar para la angina de esfuerzo. Cuando se presenta la angina, el paciente debe descansar sentado (estar de pie promueve el síncope y estar tumbado aumenta el retorno venoso y la carga de trabajo) y tomar nitroglicerina sublingual (0,3-0,6 mg) cada 5 min hasta que desaparezca el dolor o un máximo de 1,2 mg durante 15 min. La nitroglicerina en aerosol actúa más rápidamente. La nitroglicerina puede emplearse profilácticamente cuando se prevea la posible aparición de un episodio de angina, como actividad después de una comida, estrés emocional, actividad sexual y temperaturas más frías²⁸³.

Dinitrato de isosorbida (5 mg sublingual). Este fármaco ayuda a cortar los ataques de angina durante 1 h aproximadamente. Debido a que el dinitrato requiere la conversión hepática a mononitrato, el comienzo de la acción antianginosa (en 3-4 min) es más lento que el de la nitroglicerina. Tras la ingestión, los efectos hemodinámicos y antianginosos permanecen varias horas, de modo que ofrece una protección contra la angina más duradera que la de la nitroglicerina sublingual²⁸⁴.

Nitratos de acción prolongada para la profilaxis de la angina

Los nitratos de acción prolongada no son eficaces de manera continua si se toman durante periodos largos sin intervalos libres de nitratos (o a dosis bajas) de 8-10 h aproximadamente (tolerancia). El deterioro de la disfunción endotelial es una de las complicaciones potenciales del uso de nitratos de acción prolongada, por lo cual es necesario reevaluar el uso sistemático y habitual de nitratos de acción prolongada como tratamiento de primera línea para pacientes con angina de esfuerzo²⁸³.

Dinitrato de isosorbida (formulación oral). Este fármaco se emplea frecuentemente para la profilaxis de la angina. En un decisivo estudio controlado por placebo, la duración del ejercicio mejoró significativamente durante 6-8 h tras una dosis oral de 15-120 mg de dinitrato de isosorbida, pero solo 2 h cuando se repetía la misma dosis cuatro veces al día, a pesar de las altas concentraciones plasmáticas de dinitrato de isosorbida durante el tratamiento mantenido comparado con el tratamiento agudo²⁸⁴. En un estudio multicéntrico importante, la formulación de dinitrato de isosorbida de liberación prolongada

administrada dos veces al día de forma asimétrica, con una dosis de 40 mg por la mañana repetida 7 h más tarde, no fue superior al placebo²⁸⁴. Por lo tanto, el tratamiento prolongado con dinitrato de isosorbida no está basado en la evidencia.

Mononitratos. Los mononitratos tienen dosificación y efectos similares que el dinitrato de isosorbida. La tolerancia a los nitratos, un problema potencial, puede prevenirse con cambios en las dosis y las horas de administración, o también con preparados de liberación lenta^{285,286}. Los preparados de liberación rápida dos veces al día o los mononitratos de liberación prolongada a dosis muy altas, también dos veces al día, tienen un efecto antianginoso constante.

Parches de nitroglicerina transdérmica. Los efectos de la nitroglicerina transdérmica no se mantienen durante 24 h cuando su uso es prolongado. La administración discontinua en intervalos de 12 h, que produce un efecto de activación/desactivación, permite que el fármaco actúe en unos minutos y su efecto perdure 3-5 h. No hay datos sobre la eficacia de la nitroglicerina transdérmica de segundas o terceras dosis en el tratamiento crónico.

Efectos secundarios de los nitratos. La hipotensión es el efecto secundario más grave y la cefalea, el más frecuente. Las cefaleas (suelen responder al ácido acetilsalicílico) pueden ser la causa de la falta de adherencia al tratamiento, aunque suelen desaparecer con el tiempo.

Fracaso del tratamiento. Aparte de la falta de adherencia, el fracaso del tratamiento incluye la resistencia al NO y la tolerancia a los nitratos.

Interacción de los nitratos con otros fármacos. En la mayoría de los casos, se trata de interacciones farmacodinámicas, como la potenciación de los efectos vasodilatadores con los bloqueadores de los canales del calcio (BCC). Es importante recordar que puede aparecer hipotensión grave con inhibidores selectivos de la PDE5 (sildenafil y otros) para la disfunción eréctil o para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. El sildenafil reduce la PA en 8,4/5,5 mmHg, aproximadamente, pero combinado con nitratos la reducción es mucho mayor. En caso de administrarse inadvertidamente una combinación de inhibidores de la PDE5 con nitratos, puede ser necesario administrar de urgencia alfaadrenérgicos o incluso norepinefrina. No se debe administrar nitratos con bloqueadores alfaadrenérgicos. A los varones con problemas de próstata tratados con tamsulosina (bloqueador α_{1A} y α_{1D}), se les puede administrar nitratos.

7.1.3.3.2. Bloqueadores beta

Los bloqueadores beta actúan directamente sobre el corazón para reducir la frecuencia cardíaca, la contractilidad, la conducción auriculoventricular (AV) y la actividad ectópica. Además, pueden aumentar la perfusión de zonas isquémicas al prolongar la diástole y aumentar la resistencia vascular en zonas sin isquemia. En pacientes con IM previo, los bloqueadores beta lograron una reducción del 30% del riesgo de muerte CV e IM²⁸⁷. Por todo ello, los bloqueadores beta podrían tener un efecto protector en pacientes con CIE, pero no hay evidencia definitiva de ensayos clínicos controlados por placebo. En un reciente análisis retrospectivo del registro REACH, se observó que, en pacientes con factores de riesgo de CI solamente, con IM previo conocido o con CI conocida sin IM, el uso de bloqueadores beta no se asoció a menor riesgo de eventos CV²⁸⁸. Aunque en el análisis se utilizó el ajuste por *score* de propensión (*propensity score matching*), la demostración carecía de la fuerza de un estudio aleatorizado. Entre otras limitaciones, la mayoría de los estudios sobre bloqueadores beta en pacientes tras un IM se realizaron antes de que se implementaran otros tratamientos de prevención secundaria, como las estatinas y los IECA, por lo que no hay certeza de su eficacia cuando se combinan con

otras estrategias terapéuticas más modernas. Los bloqueadores beta son eficaces para controlar la angina inducida por el ejercicio, mejorar la capacidad de ejercicio y limitar los episodios de isquemia tanto sintomática como asintomática. En cuanto al control de la angina, los bloqueadores beta son similares a los BCC²⁸⁹⁻²⁹² y se pueden combinar con dihidropiridinas (DHP)²⁹³⁻²⁹⁷. Debe evitarse la combinación de bloqueadores beta con verapamilo o diltiazem, por el riesgo de bradicardia o bloqueo AV (tabla 27).

Los bloqueadores beta más utilizados en Europa son los que actúan predominantemente sobre los receptores beta 1, como el metoprolol²⁹⁸, bisoprolol, atenolol o nebivolol. El carvedilol, un bloqueador beta-alfa 1 no selectivo, también se emplea frecuentemente. Todos ellos reducen la incidencia de eventos cardíacos en pacientes con insuficiencia cardíaca²⁹⁹⁻³⁰². En resumen, hay evidencia de los beneficios pronósticos del tratamiento con bloqueadores beta en pacientes tras un IM o con insuficiencia cardíaca. La extrapolación de estos datos indica que los bloqueadores beta pueden ser el tratamiento antianginoso de primera línea para pacientes con CIE que no tengan contraindicaciones. El nebivolol y el bisoprolol se eliminan parcialmente por el riñón, mientras que el carvedilol y el metoprolol se metabolizan en el hígado, de ahí que sean más seguros en pacientes con afección renal.

7.1.3.3.3. Bloqueadores de los canales del calcio

Los antagonistas del calcio (como los BCC) actúan fundamentalmente mediante la vasodilatación y la reducción de la resistencia vascular periférica. Los BCC son un grupo heterogéneo de fármacos, que pueden clasificarse en dihidropiridínicos (DHP) y no dihidropiridínicos (no-DHP), cuya propiedad farmacológica común es la inhibición selectiva del canal de calcio de tipo L que se abre en las células de músculo liso y en el miocardio. La diferencia entre los agentes DHP y no-DHP se refleja en los distintos puntos de enlace de los poros de los canales de calcio y en la mayor selectividad vascular de los agentes DHP (amlodipino, nifedipino, felodipino).

Por su acción de inhibición nodal, los bloqueadores no-DHP tienden a reducir la frecuencia cardíaca (fármacos reductores de la frecuencia cardíaca, verapamilo y diltiazem), lo cual explica sus propiedades antianginosas.

Bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos (reductores de la frecuencia cardíaca)

Verapamilo. Entre los BCC, el verapamilo tiene una amplia gama de indicaciones, como todos los tipos de angina (de esfuerzo, vasospástica, inestable), las taquicardias supraventriculares y la hipertensión. La evidencia indirecta indica que tiene buen perfil de seguridad, pero no sin riesgos de bloqueo cardíaco, bradicardia e insuficiencia cardíaca. Comparado con metoprolol, su acción antianginosa es similar²⁹⁸. Comparado con atenolol en la hipertensión con CI, el verapamilo se asoció a menos DM de nueva aparición, menos ataques anginosos³⁰³ y menos depresión psicológica³⁰⁴. No se aconseja la combinación de bloqueadores beta con verapamilo (debido al riesgo de bloqueo cardíaco); en su lugar, se emplearán bloqueadores beta DHP.

Diltiazem. Comparado con el verapamilo y por sus escasos efectos secundarios, el diltiazem tiene ventajas para el tratamiento de la angina de esfuerzo²⁹⁵. De modo similar que el verapamilo, el diltiazem actúa mediante vasodilatación periférica aliviando la constricción coronaria inducida por el ejercicio, con un discreto efecto inotrópico e inhibición del nódulo sinusal. No hay datos de estudios comparativos sobre el uso de diltiazem y verapamilo. Al igual que con este, no se aconseja la combinación de diltiazem con bloqueadores beta ni administrarlo a pacientes con CI y disfunción ventricular izquierda.

Dihidropiridinas

Nifedipino de acción prolongada. Este agente es un potente vasodilatador arterial con escasos efectos secundarios. Nifedipino de

Tabla 27

Efectos secundarios, contraindicaciones, interacciones fármaco-fármaco y precauciones para el uso de fármacos antiisquémicos (esta lista no es exhaustiva: consulte el resumen de características de los fármacos para más detalles)

Clase de fármaco	Efectos secundarios ^a	Contraindicaciones	Interacción fármaco-fármaco	Precauciones
Nitratos de acción corta y prolongada ³²⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Rubor • Hipotensión • Síncope e hipotensión postural • Taquicardia refleja • Metahemoglobinemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Miocardiopatía hipertrófica obstructiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la PDE5 (sildenafil o similar) • Bloqueadores alfaadrenérgicos • BCC 	—
Bloqueadores beta ^{b,291,293,302}	<ul style="list-style-type: none"> • Fatiga, depresión³⁰⁴ • Bradicardia • Bloqueo cardiaco • Broncospasmo • Vasoconstricción periférica • Hipotensión postural • Impotencia • Signos de hipoglucemia/hipoglucemia enmascarada 	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia cardiaca baja o alteraciones de la conducción • Shock cardiogénico • Asma • Precaución en la EPOC; se puede emplear bloqueadores beta cardioselectivos si el paciente recibe tratamiento con esteroides inhalados y antagonistas beta de acción prolongada³³⁰ • EVP grave • Insuficiencia cardiaca descompensada • Angina vasospástica 	<ul style="list-style-type: none"> • BCC reductores de la frecuencia cardiaca • Depresores del nódulo sinusal o de la conducción AV 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabéticos • EPOC³³⁰
BCC: reductores de la frecuencia cardiaca ^{303,304,331}	<ul style="list-style-type: none"> • Bradicardia • Defecto de conducción • Fracción de eyección baja • Estreñimiento • Hiperplasia gingival 	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia cardiaca baja o alteraciones del ritmo cardiaco • Síndrome de seno enfermo • Insuficiencia cardiaca congestiva • Presión arterial baja 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiodepresor (bloqueadores beta, flecainida) • Sustratos CYP3A4 	—
BCC: dihidropiridinas ^{c27,305,331}	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Inflamación de tobillos • Fatiga • Rubor • Taquicardia refleja 	<ul style="list-style-type: none"> • Shock cardiogénico • Estenosis aórtica grave • Miocardiopatía obstructiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustratos CYP3A4 	—
Ivabradina ³⁰⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones de la visión • Cefalea, mareo • Bradicardia • Fibrilación auricular • Bloqueo cardiaco 	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia cardiaca baja o alteraciones de la frecuencia cardiaca • Alergia • Enfermedad hepática grave 	<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos que alargan el intervalo QT • Antibióticos macrólidos • Anti-VIH • Antifúngicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 75 años • Insuficiencia renal grave
Nicorandil ¹⁷⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Rubor • Mareo, debilidad • Náusea • Hipotensión • Ulceración oral, anal, gastrointestinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Shock cardiogénico • Insuficiencia cardiaca • Presión arterial baja 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores PDE5 (sildenafil o similar) 	—
Trimetazidina ^{a15,316}	<ul style="list-style-type: none"> • Malestar gástrico • Náusea • Cefalea • Alteraciones motoras 	<ul style="list-style-type: none"> • Alergia • Enfermedad de Parkinson • Temblores y alteraciones motoras • Afección renal grave 	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguna descrita 	<ul style="list-style-type: none"> • Afección renal moderada • Ancianos
Ranolazina ^{218,317,318}	<ul style="list-style-type: none"> • Mareo • Estreñimiento • Náusea • Prolongación QT 	<ul style="list-style-type: none"> • Cirrosis hepática 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustratos CYP450 (digoxina, simvastatina, ciclosporina) • Fármacos que alargan el QT 	—
Alopurinol ³²³	<ul style="list-style-type: none"> • Erupción • Malestar gástrico 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Mercaptopurina/azatioprina 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal grave

AV: auriculoventricular; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVP: enfermedad vascular periférica; PDE5: fosfodiesterasa tipo 5; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

^aFrecuente o muy frecuente; puede variar dependiendo del fármaco específico dentro de la misma clase terapéutica.

^bAtenolol, metoprolol CR, bisoprolol, carvedilol.

acción prolongada combinado con bloqueadores beta está ampliamente probado en pacientes anginosos hipertensos²⁷. El estudio ACTION, un estudio grande y controlado por placebo sobre los efectos de nifedipino de acción prolongada en la CIE, demostró la seguridad de este fármaco y su asociación con menos necesidad de angiografías coronarias e intervenciones CV²⁷. Nifedipino tiene pocas contraindicaciones (estenosis aórtica grave, miocardiopatía obstructiva o insuficiencia cardiaca) y una combinación cuidadosa de este fármaco con bloqueadores beta normalmente es factible y deseable. Los efectos secundarios de la vasodilatación incluyen cefalea y edema de tobillo.

Amlodipino. Por su vida media muy larga y su buena tolerabilidad, amlodipino es un agente antianginoso y antihipertensivo eficaz, de una toma diaria, lo cual lo diferencia de otros fármacos que requieren dos o tres dosis diarias. Tiene pocos efectos secundarios, fundamentalmente el edema de tobillo. En un estudio de 24 meses, amlodipino redujo la incidencia de eventos CV en pacientes con CI y PA normal³⁰⁵. Amlodipino reduce más eficazmente que los bloqueadores beta la isquemia inducida por el ejercicio, aunque la combinación de ambos fármacos es incluso mejor³⁰⁶. Sin embargo, la combinación de BCC y bloqueadores beta habitualmente está infrautilizada, incluso en algunos estudios sobre el «tratamiento óptimo» de la angina estable de esfuerzo.

Tabla 28

Tratamientos farmacológicos para pacientes con cardiopatía isquémica estable

Indicaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
<i>Consideraciones generales</i>			
El tratamiento médico óptimo incluye al menos un fármaco para aliviar la angina/isquemia, además de fármacos para la prevención de eventos	I	C	—
Se recomienda instruir al paciente sobre la enfermedad, los factores de riesgo y la estrategia de tratamiento	I	C	—
Está indicado el seguimiento de la respuesta del paciente al tratamiento poco tiempo después de su instauración	I	C	—
<i>Alivio de la angina/isquemia^d</i>			
Se recomiendan los nitratos de acción corta	I	B	3,329
Está indicado el tratamiento de primera línea que incluye bloqueadores beta y bloqueadores de los canales de calcio para controlar la frecuencia cardíaca y los síntomas	I	A	3,331
Para el tratamiento de segunda línea, se recomienda añadir nitratos de acción prolongada o ivabradina o nicorandil o ranolazina, dependiendo de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la tolerancia	IIa	B	177,307, 3, 199,284, 286,308, 319-321, 328, 364
Para el tratamiento de segunda línea, se puede considerar la administración de trimetazidina	IIb	B	313,315
Dependiendo de la presencia de comorbilidades y de la tolerancia, está indicado emplear tratamientos de segunda línea como tratamiento de primera línea para pacientes seleccionados	I	C	—
Para pacientes asintomáticos con áreas extensas de isquemia (> 10%), se debe considerar el uso de bloqueadores beta	IIa	C	—
Para pacientes con angina vasospástica, se debe considerar el uso de bloqueadores de los canales de calcio y nitratos y evitar los bloqueadores beta	IIa	B	3,365
<i>Prevención de eventos</i>			
Se recomienda la administración de ácido acetilsalicílico a dosis bajas diarias a todos los pacientes con CI estable	I	A	333,334, 366
El clopidogrel está indicado como alternativa en caso de intolerancia al ácido acetilsalicílico	I	B	335
Las estatinas están recomendadas para todos los pacientes con CI estable	I	A	62
Está recomendado el uso de IECA (o ARA-II) en presencia de otras entidades (como insuficiencia cardíaca, hipertensión o DM)	I	A	348,349, 351,352

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cReferencias que apoyan las recomendaciones.^dNo se ha demostrado beneficio en el pronóstico.

Otros. Felodipino, lacidipino y lercanidipino comparten las propiedades estándar de otras DHP de acción prolongada.

7.1.3.3.4. Ivabradina

La ivabradina es un reductor de la frecuencia cardíaca que inhibe selectivamente la corriente I_f del nódulo sinusal, por lo que disminuye la demanda miocárdica de oxígeno sin inotropismo negativo ni efectos en la PA³⁰⁷. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó su uso para el tratamiento de la angina estable crónica en pacientes con intolerancia a bloqueadores beta (o control inadecuado), con una frecuencia cardíaca > 60 lpm (en ritmo sinusal)^{220,307}. La ivabradina tiene una eficacia similar que atenolol o amlodipino en pacientes con CIE; la adición de 7,5 mg de ivabradina dos veces al día al tratamiento con atenolol mejoró el control de la frecuencia cardíaca y los síntomas anginosos³⁰⁷⁻³⁰⁹. En 1.507 pacientes con angina previa reclutados en el estudio BEAUTIFUL, la ivabradina redujo la variable primaria compuesta de muerte CV, hospitalización por IM e IC o IM solo. El efecto fue predominante en pacientes con frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm³¹⁰. Por lo tanto, la ivabradina es un agente antianginoso eficaz, sola o combinada con bloqueadores beta.

7.1.3.3.5. Nicorandil

El nicorandil es un nitrato derivado de la nicotinamida que se emplea para la prevención y el tratamiento crónico de la angina¹⁷⁷, y se puede combinar con bloqueadores beta y BCC. Su uso está apro-

bado por la EMA, pero no por la FDA. El nicorandil dilata las arterias coronarias epicárdicas y estimula los canales de potasio sensibles a la adenosina trifosfato (K_{ATP}) en el músculo liso vascular. En el estudio prospectivo IONA, en un promedio de 1,6 años y 5.126 pacientes con CIE, la tasa de eventos se redujo en el 14% (riesgo relativo = 0,86; $p = 0,027$); sin embargo, no se observó una mejoría de los síntomas¹⁷⁷. El uso a largo plazo de nicorandil oral puede estabilizar la placa coronaria de pacientes con angina estable³¹¹. Los efectos secundarios ocasionales incluyen la ulceración oral, intestinal y perianal.

7.1.3.3.6. Trimetazidina

La trimetazidina es un modulador metabólico antiisquémico³¹², con un efecto antianginoso similar al de propranolol en dosis de 20 mg tres veces al día. Se ha observado que la frecuencia cardíaca y el producto frecuencia \times presión permaneció sin cambios en el grupo asignado a trimetazidina, lo cual indica una acción antiisquémica no mecánica^{313,314}.

La trimetazidina (35 mg dos veces al día) añadida a un bloqueador beta (atenolol) mejoró la isquemia miocárdica inducida por el esfuerzo, como muestra la revisión³¹⁵ realizada por la EMA en junio de 2012, y sigue estando contraindicada en la enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores (temblor, rigidez muscular, trastornos de la marcha y síndrome de piernas inquietas). En diabéticos la trimetazidina mejoró la HbA_{1c} y la glucemia, mientras que aumentó la glucosa medida en antebrazo³¹⁶. La trimetazidina no se ha evaluado en grandes estudios de resultados en pacientes con CIE.

7.1.3.3.7. Ranolazina

La ranolazina es un inhibidor selectivo de la corriente tardía de sodio que tiene propiedades antiisquémicas y metabólicas^{317,318}. Se ha observado que, a dosis diarias de 500-2.000 mg, la ranolazina reduce la angina y aumenta la capacidad de ejercicio sin cambios en la frecuencia cardiaca o la PA³¹⁸. En 2009, la EMEA aprobó su uso como tratamiento adicional en la angina estable para pacientes con un control inadecuado o con intolerancia a fármacos de primera línea (bloqueadores beta o antagonistas del calcio)³¹⁰. En los 6.560 pacientes del estudio MERLIN-TIMI 36 con un SCASEST reciente³¹⁹, el tratamiento con ranolazina no ofreció beneficio en general. En los pacientes con angina crónica reclutados en el estudio MERLIN, la ranolazina redujo la isquemia recurrente (HR = 0,78; p = 0,002)^{320,321}. En pacientes con un evento coronario previo, la ranolazina redujo la incidencia de nuevos incrementos de HbA_{1c} en un 32%³²⁰. En el reciente estudio TERISA, la ranolazina redujo el número de episodios de angina estable en 949 pacientes diabéticos que recibían tratamiento con uno o dos fármacos antianginosos, se asoció a menos uso de nitroglicerina sublingual y los beneficios fueron más prominentes en los pacientes con cifras más altas de HbA_{1c} que en los que las presentaban más bajas. Estos resultados indican que este fármaco puede añadirse a otros fármacos antianginosos de uso bien establecido, particularmente para pacientes con las concentraciones de HbA_{1c} más altas, que pueden depender un manejo farmacológico más frecuente³²².

Las concentraciones plasmáticas de ranolazina aumentan con los inhibidores del citocromo P3A (CYP3A) como diltiazem, verapamilo, los antibióticos macrólidos y el zumo de pomelo. El aclaramiento de ranolazina se reduce si hay afección renal y hepática³¹⁷. La ranolazina aumenta el intervalo QT corregido (QTc) y, por ello, debe emplearse con cuidado en pacientes con intervalo QT largo o tratados con fármacos que pudieran prolongar el intervalo QT³¹⁷.

7.1.3.3.8. Alopurinol

El alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa que reduce el ácido úrico en personas con gota, tiene también propiedades antianginosas. Si bien la evidencia clínica es escasa, en un estudio cruzado y aleatorizado que incluyó a 65 pacientes con CIE, una dosis diaria de 600 mg de alopurinol aumentó el tiempo hasta la depresión del segmento ST y el dolor torácico³²³. En presencia de afección renal, esta dosis alta puede producir efectos secundarios tóxicos. En pacientes con CIE y TMO, el alopurinol redujo el estrés oxidativo vascular²⁰⁶, mientras que en pacientes con insuficiencia cardiaca conservó la ATP³²⁴.

7.1.3.3.9. Molsidomina

Este donador directo de NO tiene efectos antiisquémicos similares a los del dinitrato de isosorbida³²⁵. El preparado de acción prolongada de 16 mg una vez al día es tan efectivo como el de 8 mg dos veces al día³²⁵.

7.1.3.4. Pacientes con presión arterial baja

El tratamiento antianginoso debe instaurarse a dosis muy bajas, preferentemente con fármacos que no tengan efectos en la PA, o con poco efecto, como ivabradina (en pacientes en ritmo sinusal), ranolazina o trimetazidina.

7.1.3.5. Pacientes con frecuencia cardiaca baja

Varios estudios han demostrado que el aumento de la frecuencia cardiaca en reposo es un factor de riesgo potente e independiente de resultados adversos en pacientes con CIE. Hay una relación lineal entre la frecuencia cardiaca en reposo y los eventos CV mayores, con un descenso constante del riesgo CV a frecuencias cardiacas más bajas^{43,326-328}. Se ha demostrado el beneficio clínico de la reducción de la frecuencia cardiaca mediante distintos fármacos. Aunque la reduc-

ción de la frecuencia cardiaca a < 60 lpm es un objetivo importante del tratamiento en la CIE, los pacientes que presentan frecuencias cardiacas bajas deben ser tratados de manera distinta. Se debe evitar los fármacos reductores de la frecuencia (bloqueadores beta, ivabradina, BCC con efecto reductor de la frecuencia) y de ser necesarios, se iniciará el tratamiento a dosis muy bajas. Son preferibles los fármacos antianginosos sin efecto reductor de la frecuencia cardiaca.

7.2. Prevención de eventos

7.2.1. Antiagregantes plaquetarios

Estos compuestos reducen la agregación plaquetaria y pueden prevenir la formación de trombos coronarios. Por su favorable relación entre beneficios y riesgos en pacientes con CIE y su bajo coste, el ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas es el fármaco de elección en la mayoría de los casos y se puede considerar el clopidogrel para algunos pacientes. El uso de fármacos antiagregantes se asocia a mayor riesgo de sangrado.

7.2.1.1. Ácido acetilsalicílico a dosis bajas

El AAS sigue siendo la piedra angular de la prevención farmacológica de la trombosis arterial. Actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 plaquetaria (COX-1) y, por lo tanto, de la producción de tromboxano, que normalmente es completa a dosis mantenidas \geq 75 mg/día. Al contrario que los efectos antiagregantes, los efectos secundarios gastrointestinales aumentan con dosis más altas. La óptima razón riesgo/beneficio parece lograrse con dosis de AAS de 75-150 mg/día³³²⁻³³⁴.

7.2.1.2. Inhibidores del P2Y₁₂

Los inhibidores del P2Y₁₂, incluidas las tienopiridinas, actúan como antagonistas del receptor P2Y₁₂ de adenosina difosfato (ADP) plaquetaria, por lo que inhiben la agregación plaquetaria. El estudio más importante que respalda el uso de la tienopiridina en pacientes con enfermedad coronaria estable es el estudio CAPRIE, que mostró un beneficio total del clopidogrel comparado con AAS (incluido un perfil de seguridad favorable) para la prevención de eventos CV en tres categorías de pacientes (pacientes con IM previo, con ictus previo o con EVP)³³⁵. El beneficio del clopidogrel se basó fundamentalmente en el subgrupo de pacientes con EVP y la dosis de AAS utilizada para la comparación (325 mg/día) probablemente no sea la más segura. Por lo tanto, el clopidogrel se debe proponer como tratamiento de segunda línea, particularmente para pacientes con ECV e intolerancia al AAS. El prasugrel y el ticagrelor son nuevos antagonistas del P2Y₁₂ con mayor poder de inhibición plaquetaria que clopidogrel^{336,337}. Estos dos fármacos, comparados con clopidogrel, se asocian a una reducción significativa de los eventos CV en pacientes con SCA^{338,339}, pero hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos para evaluar su beneficio en pacientes con CIE. No hay datos que respalden la intensificación del tratamiento antiagregante tras la angina inestable o el IM sin elevación del ST una vez que el paciente se ha estabilizado y recibe tratamiento farmacológico³⁴⁰.

7.2.1.3. Combinación de fármacos antiagregantes

El tratamiento antiagregante doble que combina AAS con una tienopiridina es el tratamiento estándar para pacientes con SCA tras la fase aguda cuando el paciente se ha estabilizado o para pacientes con CIE sometidos a ICP electiva^{1,338,339,341,342}. Sin embargo, en el estudio CHARISMA³⁴³, el tratamiento antiagregante doble no otorgó beneficio alguno a los pacientes con enfermedad vascular estable o con riesgo de eventos aterotrombóticos, si bien en un análisis *a posteriori* se observó un beneficio significativo en pacientes con enfermedad ate-

rotrombótica confirmada y, particularmente, en pacientes con enfermedad coronaria y antecedente de IM³⁴⁴. Recientemente se ha evaluado el tratamiento antiagregante doble con un antagonista del receptor activado por proteasas tipo 1 (PAR-1)³⁴¹. La variable primaria de eficacia (variable compuesta de muerte CV, IM o ictus) se redujo significativamente con voraxapar añadido al tratamiento antiagregante estándar en pacientes con aterosclerosis estable, y su beneficio fue particularmente evidente en el grupo de pacientes con IM previo³⁴⁵. No obstante, este tratamiento aumentó el riesgo de sangrado moderado o grave, incluida la hemorragia intracraneal. En términos generales y basándose en análisis *a posteriori*, el tratamiento antiagregante doble puede ser beneficioso para algunos pacientes seleccionados con alto riesgo de eventos isquémicos, pero no se puede recomendar sistemáticamente para pacientes con CIE.

7.2.1.4. Respuesta inadecuada al tratamiento antiagregante

La respuesta al tratamiento antiagregante es muy variada, y actualmente el uso de pruebas funcionales y genéticas para guiar el tratamiento ha despertado gran interés. El alto grado de reactividad al tratamiento con AAS y clopidogrel es el resultado de varios factores, entre ellos la falta de adherencia al tratamiento, el recambio plaquetario acelerado, las interacciones de los fármacos, las características del paciente (como edad, sexo, DM) y polimorfismos de un solo nucleótido (citocromo P450 2C19 [CYP2C19*2], miembro 1 de la subfamilia B de los transportadores de ATP [ABCB1] para clopidogrel). La influencia de las variables genéticas en la respuesta al tratamiento antiagregante, particularmente al clopidogrel, se ha establecido claramente en pacientes con SCA e ICP programada, pero no en pacientes con CIE³⁴⁶. No obstante, actualmente no existe una recomendación sobre la realización de pruebas genéticas en pacientes con CIE. No se recomienda la práctica sistemática de pruebas de la función plaquetaria para pacientes con CIE que van someterse a ICP (véase la sección 8)³⁴⁷.

7.2.2. Fármacos hipolipemiantes (véase «Control lipídico»)

A los pacientes con CI confirmada se los considera de riesgo muy alto y se debe tratarlos con estatinas, de acuerdo con las recomendaciones de la guía de la ESC/EAS para el diagnóstico y el tratamiento de las dislipemias⁶². El objetivo del tratamiento es cLDL < 1,8 mmol/l o una reducción > 50% cuando no se alcance el objetivo del tratamiento.

7.2.3. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los IECA reducen la mortalidad total y la incidencia de IM, ictus e insuficiencia cardiaca en subgrupos específicos de pacientes, incluidos los pacientes con insuficiencia cardiaca³⁴⁸⁻³⁵⁰, con enfermedad vascular previa no acompañada de otras entidades o un riesgo muy alto de DM³⁵⁴. Por ello, es apropiado considerar la administración de IECA para el tratamiento de los pacientes con CIE, particularmente en presencia de hipertensión, FEVI ≤ 40%, DM o ERC, excepto cuando su uso esté contraindicado.

Sin embargo, no se ha demostrado en todos los estudios que el tratamiento con IECA reduzca la mortalidad por todas las causas, la mortalidad CV, el IM no mortal, el ictus y la insuficiencia cardiaca en pacientes con aterosclerosis y función del VI conservada^{351,352,355}. En pacientes con hipertensión es preferible la combinación de un IECA y un BCC DHP, como perindopril/amlodipino según el estudio ASCOT o benazepril/amlodipino según el estudio ACCOMPLISH^{356,357}. En cambio, la combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y un IECA se asoció a mayor número de eventos adversos sin un aumento de los beneficios^{358,359}.

Por lo tanto, el tratamiento con ARA-II puede ser una alternativa para pacientes con CIE cuando el tratamiento con IECA está indicado pero no se tolera. No obstante, no hay datos de estudios clínicos que confirmen el efecto beneficioso del tratamiento con ARA-II en la CIE.

El empleo de bloqueadores de la aldosterona, como la espironolactona o la eplerenona, está recomendado para pacientes con IM previo sin afección renal significativa o hiperpotasemia tratados con dosis terapéuticas de un IECA y un bloqueador beta, con FEVI ≤ 40% y DM o insuficiencia cardiaca³⁶⁰.

7.3. Otros fármacos

7.3.1. Analgésicos

El uso de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no selectivos se ha asociado con aumento del riesgo de eventos CV en recientes estudios clínicos sobre la artritis y la prevención del cáncer, por lo cual no están recomendados³⁶¹⁻³⁶³. Para los pacientes con riesgo CV aumentado que requieren tratamiento para el dolor, por lo tanto, se recomienda comenzar con acetaminofeno o AAS a las dosis eficaces más bajas, especialmente para tratamientos a corto plazo.

Si para aliviar el dolor es necesario el uso de AINE, estos fármacos se administrarán en las dosis eficaces más bajas y durante el tiempo mínimo imprescindible. Para los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica, particularmente la CIE, el tratamiento con AINE, cuando esté indicado por otras razones, debe combinarse con AAS a dosis bajas para asegurar una adecuada inhibición plaquetaria.

7.4. Estrategia terapéutica

En la figura 4 se resume la estrategia de diagnóstico y tratamiento para los pacientes con CIE. Esta estrategia común debe adaptarse a las comorbilidades del paciente, las contraindicaciones, sus preferencias personales y el coste del tratamiento. El tratamiento médico consiste en una combinación de al menos un fármaco para el alivio de la angina y fármacos para mejorar el pronóstico, además de nitroglicerina sublingual para el manejo del dolor torácico. Se recomienda combinar un bloqueador beta o un BCC con un nitrato de acción corta como tratamiento de primera línea para controlar la frecuencia cardiaca y los síntomas. Si no se controlan los síntomas, se aconseja cambiar a la otra combinación de tratamiento (BCC o bloqueador beta) o la combinación de un bloqueador beta y un BCC DHP. No se recomienda la combinación de un BCC reductor de la frecuencia cardiaca y un bloqueador beta. Se puede emplear otros fármacos antianginosos como tratamiento de segunda línea si los síntomas no se controlan satisfactoriamente. En pacientes seleccionados con intolerancia o contraindicaciones a bloqueadores beta o BCC, los fármacos de segunda línea pueden emplearse como primera opción. Para la prevención de eventos, la prescripción de agentes antiagregantes y estatinas es el tratamiento óptimo. Para pacientes seleccionados se puede considerar el uso de IECA o ARA-II.

7.5. Tratamiento de formas especiales de cardiopatía isquémica

7.5.1. Angina microvascular

En todos los pacientes con angina microvascular debe lograrse un control óptimo de los factores de riesgo coronario. El tratamiento sintomático es empírico, ya que el conocimiento de sus causas es muy escaso. Además, no se puede aceptar como concluyentes los resultados de los estudios terapéuticos realizados hasta la fecha, debido a la variabilidad en la selección de pacientes, el pequeño tamaño de la muestra, el diseño inadecuado y la falta de demostración de la mejoría clínica de la enfermedad microvascular.

El uso de fármacos antiisquémicos es el primer paso del tratamiento farmacológico⁵². Los nitratos de acción corta pueden emplearse para el tratamiento de los ataques anginosos, aunque suelen ser parcialmente eficaces. El uso de bloqueadores beta puede considerarse como una

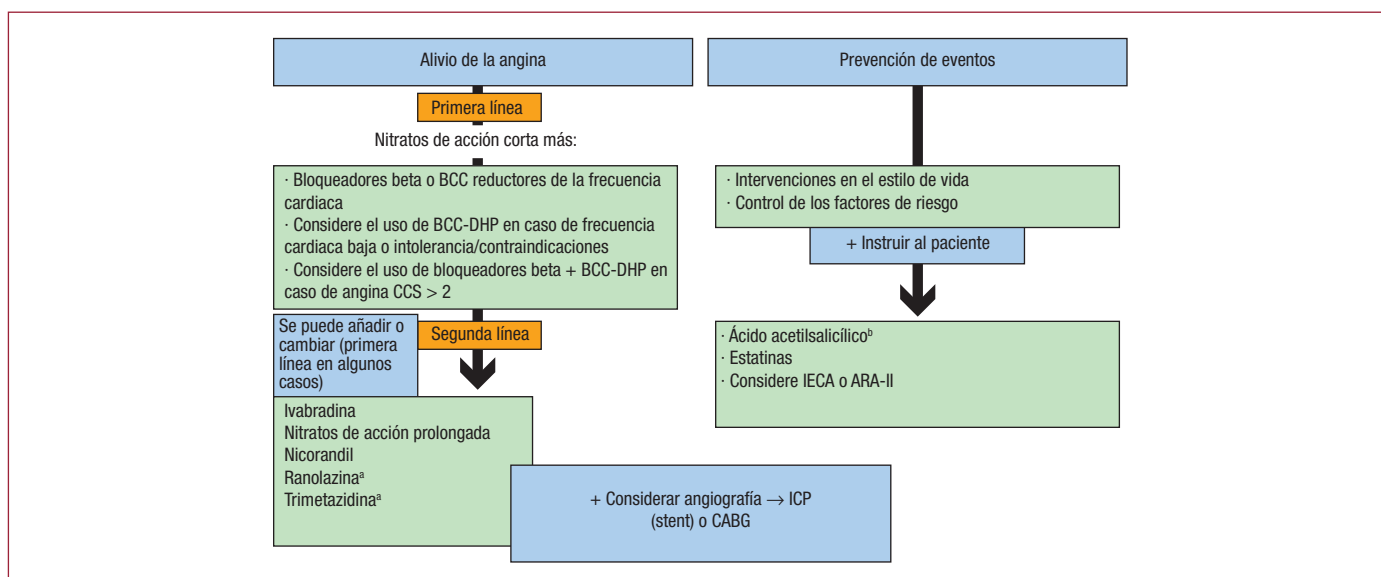


Figura 4. Manejo médico de los pacientes con cardiopatía isquémica estable. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; DHP: dihidropiridina; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

^aDatos para diabéticos.

^bEn caso de intolerancia, considere el uso de clopidogrel.

estrategia racional, ya que el síntoma predominante es la angina relacionada con el esfuerzo y, de hecho, varios estudios demostraron su eficacia en el alivio de los síntomas, por lo que deben ser el tratamiento de primera línea, particularmente para pacientes con evidencia de aumento de la actividad adrenérgica (frecuencia cardiaca elevada en reposo o durante ejercicio con poca carga).

Los antagonistas del calcio y los nitratos de acción prolongada han tenido resultados variables en estudios clínicos y son más útiles cuando se combinan con bloqueadores beta en caso de insuficiente control de los síntomas. No obstante, los antagonistas del calcio pueden ser el tratamiento de primera línea para pacientes con un umbral muy variable para la angina de esfuerzo³⁶⁷. Para pacientes con síntomas persistentes a pesar de un tratamiento antiisquémico óptimo, se han propuesto otros tratamientos. Los IECA (y posiblemente los ARA-II) pueden mejorar la función microvascular al contrarrestar los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II; estos fármacos han mejorado los síntomas y la capacidad de ejercicio en varios estudios pequeños y pueden ser de utilidad, especialmente para pacientes con hipertensión o DM. Los antagonistas alfaadrenérgicos pueden disminuir la vasoconstricción mediada por el sistema simpático, y se puede considerar usarlos en pacientes seleccionados, aunque los resultados sobre sus beneficios clínicos han sido, por lo general, decepcionantes. En un pequeño estudio se ha observado que el nicorandil mejora la capacidad de ejercicio³⁶⁸. Se ha publicado que el tratamiento con estatinas y sustitución de estrógenos mejora los síntomas anginosos, probablemente debido sobre todo a la mejoría de la función endotelial^{369,370}. Para pacientes con angina refractaria a distintas combinaciones de fármacos previamente administrados, se puede proponer otras opciones de tratamiento. Los derivados de la xantina (aminofilina, bamifilina) pueden añadirse al tratamiento antiisquémico para reducir la angina mediante su efecto bloqueador de los receptores de la adenosina, que es un importante mediador del dolor isquémico cardiaco (véase la tabla 29). Nuevos fármacos antiisquémicos, como la ranolizina o la ivabradina, han demostrado buenos efectos en algunos pacientes con angina microvascular. Por último, en caso de angina refractaria se puede considerar otras intervenciones adicionales (véase la sección 9 sobre angina refractaria).

En pacientes con angina microvascular, la susceptibilidad de los síntomas al tratamiento médico es extremadamente variable, y por

Tabla 29

Tratamiento para pacientes con angina microvascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda que todos los pacientes reciban tratamiento de prevención secundaria, incluidos AAS y estatinas	I	B	371
Los bloqueadores beta están recomendados como tratamiento de primera línea	I	B	372
Se recomienda el uso de antagonistas del calcio si los bloqueadores beta no logran el adecuado control de los síntomas o no se toleran	I	B	367
Se puede considerar el uso de IECA o nicorandil en pacientes con síntomas refractarios	IIb	B	368
Se puede considerar el uso de derivados de la xantina o tratamientos no farmacológicos, como la estimulación neurológica, para pacientes con síntomas refractarios a los fármacos descritos	IIb	B	373-375

AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

ello suele ser necesario probar distintas combinaciones de fármacos antes de que se pueda establecer un control satisfactorio de los síntomas.

7.5.2. Angina vasospástica

En todos los pacientes con angina vasospástica se debe optimizar el control de los factores de riesgo coronario, concretamente, mediante el abandono del tabaco y el uso de AAS. En todos los casos hay que descartar sistemáticamente que la causa sea el consumo de drogas (como cocaína o anfetaminas) y, en caso afirmativo, tomar las medidas terapéuticas oportunas. El tratamiento crónico preventivo de la angina vasospástica se basa fundamentalmente en el uso de BCC³⁷⁶. La administración de dosis intermedias de estos fármacos (240-360 mg/día de verapamilo o diltiazem, 40-60 mg/día de nifedipino) normalmente previene los episodios de espasmo en alrededor

del 90% de los pacientes. Los nitratos de acción prolongada pueden añadirse al tratamiento de algunos pacientes para mejorar la eficacia del tratamiento, y se debe pautarlos para cubrir los momentos del día en que son más frecuentes los episodios de isquemia, al objeto de prevenir la tolerancia a los nitratos. Debe evitarse el uso de bloqueadores beta, ya que pueden favorecer que se produzca espasmo al dejar la vasoconstricción mediada por actividad alfa sin la protección ofrecida por la vasodilatación mediada por actividad beta.

En aproximadamente el 10% de los casos, el espasmo arterial coronario es refractario al tratamiento vasodilatador estándar, aunque esta refractariedad suele limitarse a periodos breves en la mayoría de los pacientes. La administración de antagonistas del calcio y nitratos a dosis muy altas suele prevenir los episodios isquémicos transitorios en estos periodos críticos. En los casos muy raros de pacientes en que incluso este tratamiento es insuficiente, la adición de fármacos anti-drenérgicos, como la guanetidina o la clonidina, puede ser de utilidad³⁷⁷. Se han publicado datos sobre la ICP con implante de *stent* en la zona del espasmo (incluso aunque no haya estenosis significativa)³⁷⁸ y sobre la simpatectomía química o quirúrgica, pero estas terapias no están recomendadas. Debido a la elevada prevalencia de episodios isquémicos silentes y posibles arritmias, se puede emplear el registro electrocardiográfico ambulatorio (ECG de 24 h) para verificar la eficacia del tratamiento.

Cuando el espasmo coronario responda de manera insatisfactoria o incierta al tratamiento farmacológico, está indicado el implante de un desfibrilador automático implantable o un marcapasos, respectivamente, para los pacientes con taquiarritmias o bradiarritmias potencialmente mortales relacionadas con la isquemia.

8. REVASCULARIZACIÓN

8.1. Intervención coronaria percutánea

Los avances en técnicas, equipos, *stents* y tratamientos coadyuvantes han permitido que las ICP sean un procedimiento seguro y habitual para los pacientes con CIE y anatomía coronaria adecuada. El riesgo de muerte asociado al procedimiento en la CIE es < 0,5%³⁸⁰⁻³⁸². La eficacia de las ICP en la CIE se ha evaluado de manera exhaustiva frente a tratamiento farmacológico y CABG.

8.1.1. Tipo de *stent* y tratamiento antiagregante doble

Los *stents* sin recubrir se asocian a una tasa de recurrencia de la estenosis angiográfica del 20-30% a los 6-9 meses tras la implantación. Los *stents* liberadores de fármacos (SLF) reducen la incidencia de reestenosis y revascularización repetida según la isquemia. En cuanto a la primera generación de SLF, este beneficio se ha demostrado ampliamente a pesar de una incidencia ligeramente superior de trombosis del *stent* tardía o muy tardía³⁸³, que está relacionada con una endotelización más lenta que requiere tratamiento antiagregante doble (DTAP) durante más tiempo para prevenir la trombosis del *stent*. La primera generación de *stents* liberadores de sirolimus (SLS) y liberadores de paclitaxel (SLP) se ha evaluado extensamente en estudios aleatorizados con comparación directa. Los resultados angiográficos fueron superiores con los SLS y se plasmaron en diferencias significativas en las tasas de revascularización repetida³⁸⁴. Los SLS más recientes o «de segunda generación» (con filamentos más finos y polímeros biodegradables o de mayor biocompatibilidad) se demostraron superiores en los resultados clínicos tanto de eficacia como de seguridad, comparados con los SLS de primera generación³⁸⁵. Por lo tanto, los SLF de segunda generación —preferiblemente los probados en estudios representativos, sin criterios de exclusión (diseño *all-comers*) y con resultados demostrados frente a otros SLF— son la opción recomendada para pacientes con CIE sin contraindicaciones para el DTAP (tabla 30).

Un reciente metanálisis ha confirmado que el pretratamiento con clopidogrel de pacientes estables programados para ICP electiva no reduce la mortalidad ni los eventos adversos cardíacos graves (MACE), comparado con la administración de clopidogrel en la sala de cateterismos³⁸⁶. Con base en varios estudios aleatorizados y sus metanálisis, al contrario que la práctica habitual, a los pacientes con CIE que van a someterse a una angiografía coronaria diagnóstica con la posibilidad de ICP *ad-hoc* (revascularización durante el mismo procedimiento) no se los debe tratar con clopidogrel antes de conocerse su anatomía coronaria^{249,386-388}. El riesgo de sangrado asociado al DTAP administrado antes del cateterismo a pacientes que finalmente no van a requerir la implantación de *stents* (ausencia de CI significativa o CI que requiere CABG) no se corresponde con un posible beneficio frente a los eventos isquémicos de los pacientes que sí son tratados con ICP. A pesar de las enormes ventajas demostradas en pacientes con SCA, y

Tabla 30

Implante de *stents* y tratamiento antiagregante periprocedimiento para pacientes con cardiopatía isquémica estable

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Los SLF están recomendados para pacientes con CIE a los que se va a tratar con ICP, siempre que no haya contraindicaciones al DTAP	I	A	172
El AAS está recomendado en caso de implante de <i>stents</i> electivo	I	B	172
El clopidogrel está recomendado en caso de implante de <i>stents</i> electivo	I	A	172
Se debe considerar el uso de prasugrel o ticagrelor para pacientes con trombosis del <i>stent</i> tratados con clopidogrel sin interrupción del tratamiento	IIa	C	—
El uso de antagonistas de la GPIIb/IIIa solo se debe considerar en situaciones de rescate	IIa	C	172
Se puede considerar las pruebas genéticas o de la función plaquetaria en situaciones específicas o de alto riesgo (como antecedentes de trombosis del <i>stent</i> , falta de adherencia al tratamiento, sospecha de resistencia o alto riesgo de sangrado) si los resultados de estas pruebas pueden influir en la estrategia de tratamiento	IIb	C	—
Se puede considerar el uso de prasugrel o ticagrelor en situaciones específicas de alto riesgo para el implante de <i>stents</i> electivo (como <i>stent</i> en TCI, alto riesgo de trombosis del <i>stent</i> , DM)	IIb	C	—
No se recomienda el pretratamiento con clopidogrel (cuando se desconoce la anatomía coronaria)	III	A	386, 387, 249, 388
No se recomienda el uso sistemático de pruebas de la función plaquetaria (clopidogrel o AAS) para ajustar el tratamiento antiagregante antes o después del implante de <i>stents</i> electivo	III	A	347, 398
No se recomienda el uso de prasugrel o ticagrelor para implante de <i>stents</i> electivo	III	C	—

AAS: ácido acetilsalicílico; CIE: cardiopatía isquémica estable; DM: diabetes mellitus; DTAP: doble tratamiento antiagregante plaquetario; SLF: *stents* liberadores de fármacos; TCI: tronco común izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

especialmente en pacientes diabéticos, debido a la falta de estudios aleatorizados, no se puede recomendar el uso de prasugrel o ticagrelor en pacientes con CIE programados para ICP electiva. No obstante, el uso no indicado (*off-label*) de estos fármacos es una práctica común con algunos pacientes de alto riesgo, especialmente en los casos de trombosis del *stent* confirmada. Tras la implantación de *stents*, la suspensión prematura del tratamiento antiagregante es un importante factor de riesgo de trombosis y se debe evitar^{389,390}.

Las guías actuales recomiendan el DTAP durante 6-12 meses tras el implante de *stents* de primera generación¹⁷². Los nuevos SLF se han asociado a tasas más bajas de trombosis del *stent*^{391,392}, y datos recientes procedentes de registros y estudios aleatorizados indican que un DTAP de menor duración podría bastar para pacientes con enfermedad coronaria estable³⁹³⁻³⁹⁶. Considerando el riesgo/beneficio del DTAP durante más de 6 meses, y mientras se espera información adicional de los estudios en curso que evalúan distintas duraciones de tratamiento (incluso de más de 1 año), hemos aprobado la actual recomendación de la ESC sobre el DTAP de 6-12 meses en pacientes con CIE a los que se va a revascularizar mediante ICP con SLF de última generación (véase la sección 9.5 para más información y recomendaciones)¹⁷². El tratamiento de duración más corta (1-3 meses) es razonable en pacientes con alto riesgo de sangrado o que precisan cirugía inaplazable o están en tratamiento anticoagulante concomitante, para quienes las ventajas de usar clopidogrel solo se observaron en el estudio a pequeña escala WOEST³⁹⁷.

8.1.2. Evaluación intracoronaria de la gravedad de la estenosis (reserva fraccional de flujo, ultrasonidos intravasculares y tomografía de coherencia óptica) (véase anexo)

Cuando las pruebas de imagen de estrés están contraindicadas, no son diagnósticas o no están disponibles, la determinación de la RFF durante la infusión de adenosina es de gran utilidad porque permite identificar las estenosis hemodinámicas y funcionalmente significativas, inductoras de isquemia, y confirmar la necesidad de revascularización (tabla 31). En pacientes con RFF > 0,80, estudios realizados en la época de los *stents* sin recubrir demostraron que el tratamiento farmacológico producía mejores resultados que la revascularización inmediata^{110,172,399}. Por consiguiente, un paciente con una estenosis y RFF > 0,80 (en dos determinaciones o durante la infusión de adenosina) no debe ser revascularizado. El reciente estudio FAME-2 confirmó que los pacientes con CIE y estenosis con RFF ≤ 0,80 obtienen beneficios de la revascularización por ICP además de TMO, un beneficio basado solamente en la reducción de la necesidad de revascularización urgente (el comité de seguridad interrumpió prematuramente el estudio por esta razón). Los pacientes sin isquemia tienen excelentes resultados con el tratamiento médico solo⁴⁰⁰. Aunque el estudio tiene algunas limitaciones importantes (su diseño abierto podría haber influido en la decisión de revascularización «urgente»; población de bajo riesgo), la RFF puede servir de guía a la ICP de manera clínicamente eficaz.

La RFF, aunque en términos generales no es útil en las lesiones de grado muy alto (> 90% por angiografía), ya que prácticamente siempre tienen una RFF ≤ 0,8, puede ayudar a tomar la decisión sobre la necesidad de revascularización en los cuadros clínicos que son inciertos. Ese sería el caso de la «enfermedad multivaso», que afecta a una población muy heterogénea. En estos pacientes, la determinación de la RFF puede cambiar la estrategia de revascularización (ICP frente a CABG) y el alcance de la revascularización según la evaluación funcional de las estenosis en zonas coronarias críticas. Otra situación crítica para la revascularización es la estenosis en TCI, porque tiene gran importancia pronóstica y generalmente determina el tipo de tratamiento. Un reciente estudio monocéntrico mostró que la angiografía no siempre es fiable para la determinación de la gravedad de la estenosis en TCI y que el aplazamiento de la revascularización, si la RFF es > 0,80, puede ser una estrategia segura⁴⁰¹.

Tabla 31

Uso de la reserva fraccional de flujo, ultrasonidos intravasculares y tomografía de coherencia óptica en la cardiopatía isquémica estable

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda determinar la RFF para identificar lesiones coronarias hemodinámicamente significativas cuando no se dispone de evidencia de isquemia	I	A	399,401, 405
La revascularización de estenosis con RFF < 0,80 está recomendada para pacientes con síntomas de angina o una prueba de estrés positiva	I	B	400
Se puede considerar el uso de IVUS u OCT para caracterizar las lesiones	IIb	B	404,406
Se puede considerar el uso de IVUS u OCT para mejorar el implante del <i>stent</i>	IIb	B	288,404
No se recomienda la revascularización de estenosis intermedias determinadas por angiografía sin presencia de isquemia relacionada o sin una RFF < 0,80	III	B	399,405

Cl: cardiopatía isquémica; IVUS: ultrasonidos intravasculares; OCT: tomografía de coherencia óptica; RFF: reserva fraccional de flujo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

Otra situación relevante para esta guía es que la RFF puede ser útil en el caso de los pacientes que han sufrido un SCA. Una vez tratada la lesión causal, se puede considerar al paciente como con CIE o estabilizada. Las pruebas no invasivas de estrés/imagen inmediatamente después de la fase aguda pueden ser imposibles, estar contraindicadas o ser peligrosas. En pacientes con un SCA reciente, las estenosis no culpables pueden evaluarse mediante la RFF, determinada durante el procedimiento índice o en un procedimiento programado^{399,402}.

El empleo de ultrasonidos intravasculares (IVUS) se ha investigado ampliamente en la CIE con diferentes subgrupos de lesiones (tabla 31). A diferencia de la RFF, los IVUS son una herramienta diagnóstica por imagen y no permite evaluar la gravedad funcional de la estenosis. Se ha demostrado que los valores de corte previamente aceptados de 3,5 o 4,0 mm² para la estenosis grave en arterias epicárdicas y de 6,0 mm² para la estenosis en TCI⁴⁰³ no son fiables y se correlacionan mal con la RFF, si bien los resultados son ligeramente mejores cuando las mediciones absolutas por IVUS se corrigen con las mediciones del vaso de referencia. Una vez se ha establecido la indicación de tratamiento, cuando se necesita más información, el IVUS es muy superior a la RFF porque proporciona la caracterización anatómica de la lesión en términos de tamaño del vaso y composición de la placa, además de permitir el control de la expansión del *stent* y la aposición de los filamentos. Recientemente se ha desarrollado la OCT, una nueva herramienta de imagen intracoronaria que ofrece una resolución de imagen superior (< 10 μm) y es capaz de determinar detalladamente los componentes superficiales de la placa, incluida la determinación del grosor de la capa fibrosa de las placas lipídicas⁴⁰⁴. La utilidad de la OCT en pacientes con CIE no se ha establecido claramente⁴⁰⁴ y el tratamiento de lesiones que no son funcionalmente críticas con base únicamente en la presencia de elementos de inestabilidad no está recomendado. La técnica facilitada por la adquisición de imagen permite la optimización de la expansión y la aposición del *stent* y la evaluación a largo plazo del proceso de cicatrización⁴⁰⁴.

8.2. Cirugía de revascularización coronaria

8.2.1. Injertos arteriales frente a injertos venosos

Durante los últimos 25 años, la técnica principal que sustenta la cirugía de revascularización coronaria (CABG) es la que conecta una arteria mamaria interna (AMI) a la arteria descendente anterior (DA),

con el uso suplementario de injertos venosos si fuera necesario. Esto surgió a partir de una publicación fundamental de la *Cleveland Clinic* en 1986, en la que se mostraba que la conexión de una AMI a la DA mejoraba la supervivencia y reducía la futura incidencia de IM, angina recurrente y necesidad de revascularización repetida⁴⁰⁷.

Desde entonces, varios estudios angiográficos han confirmado la superioridad de la permeabilidad de los injertos de AMI (único o bilateral), comparados con injertos venosos, tanto a corto como a largo plazo^{408,409} y, lo que es más importante, esta mayor permeabilidad parece traducirse en un beneficio para la supervivencia. En 2001, una revisión sistemática en la que se comparaban los injertos de AMI únicos y bilaterales (AMIB) confirmó que los injertos de AMIB se asocian a un beneficio significativo para la supervivencia (mortalidad, HR = 0,81)⁴¹⁰. Los datos de estudios más recientes confirman que los beneficios de los injertos de AMIB para la supervivencia se extienden hasta la segunda y la tercera década de seguimiento^{411,412}, y especialmente en pacientes con DM¹⁶⁹.

Las dudas que había sobre si el uso de injertos de AMIB pudiera aumentar la morbilidad postoperatoria temprana han quedado despejadas en uno de los estudios más grandes que se han realizado hasta la fecha sobre cirugía cardíaca, el estudio ART, en el que se aleatorizó a 3.102 pacientes a injerto único o injertos bilaterales de AMI, con injertos suplementarios en caso necesario⁴¹³. Si bien el resultado primario de este estudio es la supervivencia a 10 años, un análisis de seguridad intermedio al año mostró una mortalidad similar de alrededor del 2% en ambos grupos del estudio, sin diferencias en la incidencia de IM, muerte o ictus, pero con un ligero aumento de la incidencia de complicaciones en la reconstrucción de la herida esternal en el grupo asignado a injerto bilateral (el 1,9 frente al 0,6%)⁴¹³. Estos datos se están analizando para determinar los factores clave relativos al paciente y al procedimiento que predisponen a la dehiscencia esternal.

Se ha propuesto también el uso de la arteria radial como segundo injerto arterial, en lugar de un segundo injerto de AMI. En dos estudios aleatorizados, los resultados relativos a la permeabilidad de los injertos de arteria radial al año fueron variables, y se la consideró «superior» y «equivalente» a la permeabilidad de los injertos venosos^{414,415}. En otro pequeño estudio aleatorizado, la permeabilidad de los injertos de arteria radial a los 5 años fue significativamente superior a la de injertos venosos cuando se colocaron en el lecho de la arteria circunfleja^{416,417}.

No obstante, y a pesar de la evidencia angiográfica y clínica de la superioridad potencial de los injertos arteriales, la realidad es que la inmensa mayoría de los injertos de revascularización coronaria, a excepción de AMI a DA, se realizan con vena safena. La evidencia disponible indica que la tasa de permeabilidad de los injertos de safena es ligeramente inferior en la cirugía sin circulación extracorpórea (CEC) y cuando el injerto se obtiene mediante técnicas endoscópicas en lugar de cirugía abierta^{418,419}.

8.2.2. Cirugía con circulación extracorpórea frente a cirugía sin circulación extracorpórea (véase el anexo)

La cirugía sin CEC se propuso inicialmente hace casi tres décadas⁴²⁰. Desde entonces, numerosos estudios aleatorizados y metanálisis han demostrado que la cirugía sin CEC no ofrece un beneficio significativo en cuanto a la mortalidad^{421,422}, pero se asocia a reducciones en la incidencia de ictus, necesidad de transfusión, reintervención por sangrado perioperatorio y complicaciones postoperatorias, seguramente con el coste de un exceso de revascularización repetida tras la CABG sin CEC. En los dos estudios aleatorizados más importantes, el ROOBY (n = 2.203)⁴¹⁹ y el CORONARY (n = 4.752)⁴²¹, no se observaron diferencias en la variable clínica primaria compuesta a los 30 días. En el estudio ROOBY se obtuvieron peores resultados (muerte o complicación) en la variable primaria de la cirugía sin CEC al año (el 9,9 frente al 7,4%), mientras que los resultados del estudio CORONARY

están pendientes de publicación al momento de redactar esta guía. Al contrario que los estudios aleatorizados, en varios registros grandes ajustados por tendencia⁴²³⁻⁴²⁵, en los que se suele incluir a pacientes de alto riesgo, se ha comunicado una reducción en la mortalidad de los pacientes tratados con CABG sin CEC, aunque esta modalidad quirúrgica se realiza en una minoría de centros.

8.3. Revascularización frente a tratamiento médico

8.3.1. Normas generales para la revascularización (véase el anexo)

La decisión de revascularizar a un paciente debe basarse en la presencia de estenosis coronaria significativa, el grado de isquemia relacionada y el beneficio esperado para el pronóstico y los síntomas (fig. 5). Hay muchos factores clínicos, anatómicos, técnicos y ambientales que se debe discutir antes de que se pueda anticipar el beneficio de la revascularización (tabla 32, fig. 5). El vasto número de combinaciones posibles hace que sea muy difícil establecer recomendaciones absolutas para cada situación. A este respecto, para un paciente y un hospital dados, debe prevalecer el juicio clínico consensuado del equipo cardiológico (*heart team*), más que las decisiones médicas individuales, aunque aplicado a cada caso individual, en muchas ocasiones las preferencias del paciente marcan un claro punto de corte.

Cuando sea técnicamente factible y se estime un nivel aceptable de riesgo y una buena expectativa de vida, está indicada la revascularización en la angina crónica refractaria al TMO. Puede también considerarse como primera opción de tratamiento en los casos que se tratan a continuación.

8.3.1.1. Tras infarto de miocardio

El SWISSI II, en el que participaron 201 pacientes con IM reciente con o sin elevación del ST, estudió si la revascularización con ICP era superior al tratamiento médico en pacientes estables con isquemia miocárdica silente (véase la descripción más adelante).

Durante el largo periodo de seguimiento de 10 años, la variable clínica primaria (supervivencia libre de muerte cardíaca, IM no mortal o revascularización) fue significativamente mejor en el grupo de ICP. Este tratamiento también redujo las tasas de muerte cardíaca y muerte por todas las causas o IM. Además, la evidencia objetiva de isquemia también se redujo en el grupo asignado a revascularización⁴³¹.

El estudio DANAMI comparó la estrategia invasiva programada (ICP o CABG) con una estrategia conservadora en 503 pacientes con isquemia miocárdica inducible, tratados con trombolisis por un primer IM. Se realizaron pruebas de estrés al alta y en pacientes asignados a tratamiento invasivo; la angiografía se realizó 2 semanas después de las pruebas de estrés. Se excluyó a los pacientes con angina inestable.

La angina acompañada de isquemia estaba presente en el 25%; la angina sola, en el 16%, y el 57% tenía isquemia silente en las pruebas de estrés⁴³². A los 2,5 años de seguimiento, la estrategia invasiva se asoció a una reducción de la incidencia de reinfarcto y menos frecuencia de angina. Estos hallazgos se observaron en pacientes con isquemia tanto sintomática como asintomática⁴³³.

En cambio, en el estudio OAT, en el que se aplicó una estrategia de ICP sistemática a los 3-28 días del infarcto, entre los pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos con oclusión de la arteria relacionada con el infarcto no se observó un beneficio claro en cuanto a muerte, reinfarcto o insuficiencia cardíaca en el seguimiento a 4 años⁴³⁴. Sin embargo, los hallazgos del estudio OAT no se pueden interpretar como si correspondiesen a todos los pacientes con IM con elevación del ST, sino solamente para los pacientes con una oclusión arterial tardía que no tienen angina o tienen síntomas anginosos mínimos. Dos pequeños estudios (TOAT y DECOPI) evaluaron la misma situación en pacientes estables tras un IM con ondas Q, sin

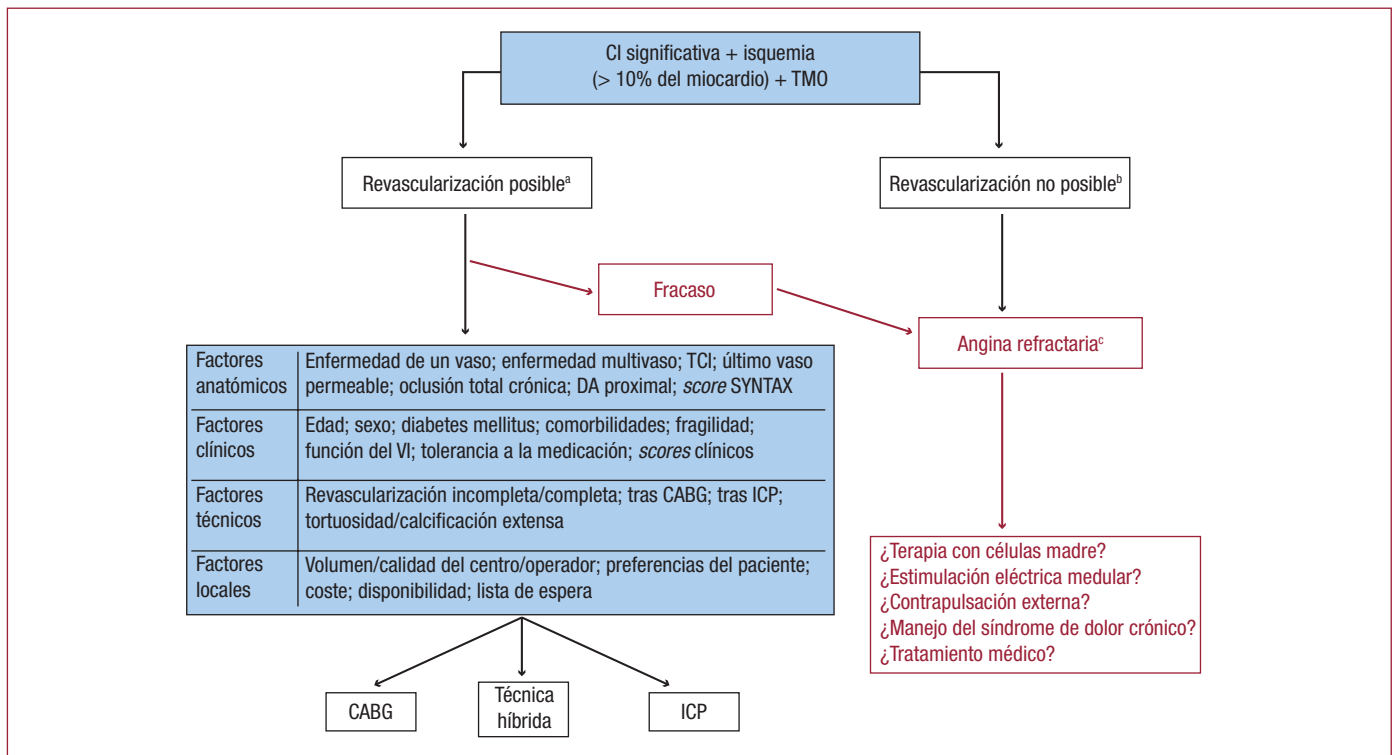


Figura 5. Estrategia general de intervención en la cardiopatía isquémica estable de pacientes con isquemia demostrada. CABG: cirugía de revascularización coronaria; DA: arteria descendente anterior; ICP: intervención coronaria percutánea; TMO: tratamiento médico óptimo; VI: ventrículo izquierdo.

^aIndicación de revascularización para el pronóstico o los síntomas (véase la tabla 32).

^bNo apto para revascularización debido a la anatomía o las condiciones clínicas.

^cVéase la sección 9.

isquemia residual y con oclusión total persistente de la arteria relacionada con el infarto. En ambos estudios, la implantación de *stents* no se asoció a beneficio clínico alguno comparada con el tratamiento médico^{435,436}.

Estudios de revascularización tras la era de la trombolisis

Estudios más antiguos, no tratados en esta guía, en los que se comparó una estrategia invasiva con una estrategia conservadora tras el tratamiento fibrinolítico, no mostraron diferencias en los resultados de los pacientes, aunque estos estudios eran anteriores a la implantación de *stents* y los tratamientos antiagregantes modernos⁴³⁷⁻⁴³⁹. Por el contrario, estudios aleatorizados más recientes, en los que se comparó la ICP sistemática temprana con una estrategia conservadora guiada por la isquemia, han demostrado tendencias favorables con la ICP temprana y una reducción significativa de muertes o IM en un metanálisis^{440,441}.

8.3.1.2. Disfunción ventricular izquierda

En términos generales, la revascularización mejora la supervivencia de los pacientes «más enfermos», especialmente en presencia de disfunción del VI⁴⁴²⁻⁴⁴⁷. Desde los primeros tiempos de la angiografía coronaria, se ha reconocido claramente que la disfunción del VI es uno de los más potentes indicadores de pronóstico adverso⁴⁴⁸. A medida que han mejorado las técnicas de revascularización, la disfunción del VI se ha convertido en un objetivo principal, entendido como opuesto a una contraindicación, de la revascularización coronaria. Algunos estudios antiguos y un metanálisis indicaron mejor supervivencia mediante el tratamiento con CABG, comparada con tratamiento médico, en pacientes con disfunción sistólica leve o moderada^{445,449-452}. En el estudio aleatorizado CASS, que comparó la cirugía de revascularización coronaria con el tratamiento médico, se demostró que no había diferencias generales en cuanto a la supervivencia, excepto en el subgrupo de pacientes con fracción de eyección del 35%-

49% asociada a enfermedad de tres vasos⁴⁵³. Más recientemente, el estudio STICH, que incluyó a sujetos con una alteración más grave de la función del VI (FEVI < 35%) demostró que no había diferencias en la supervivencia a 5 años entre los grupos de CABG y TMO⁴³⁰, aunque la mortalidad CV se redujo, así como las tasas de hospitalización por causas CV graves, en el grupo asignado a CABG. Además, si los datos se analizan por tratamiento recibido y por protocolo, debido al gran número de pacientes cruzados (*crossovers*) en ambas terapias, las diferencias en la mortalidad por todas las causas alcanzan significación estadística a favor del grupo de CABG; en este sentido, puede considerarse que el estudio ha demostrado un resultado ligeramente positivo a favor de la cirugía, y esto tiene importantes implicaciones clínicas. Los resultados del subgrupo analizado por viabilidad no son concluyentes⁴²⁹.

8.3.1.3. Enfermedad multivaso o territorio isquémico extenso

En estudios observacionales del registro CASS y en un metanálisis de siete estudios aleatorizados (un total de 2.649 pacientes) para la comparación de la CABG con el tratamiento médico se señala que hay ventaja en supervivencia con la cirugía en pacientes con enfermedad de tres vasos (o enfermedad en TCI), pero no se observaron diferencias en pacientes con enfermedad de uno o dos vasos, excepto cuando había afectación de la DA proximal y una arteria coronaria importante^{445,454-458}. Además, estos estudios demostraron mayor eficacia de la CABG comparada con el tratamiento médico en cuanto al alivio de los síntomas, aunque con la salvedad de que los tratamientos médicos y la prevención secundaria utilizados en dichos estudios resultarían obsoletos hoy. Más recientemente, en el estudio MASS II sobre CABG, ICP y tratamiento médico, los pacientes tratados con CABG tuvieron una supervivencia mejor y tasas más bajas de IM ulteriores y necesidad de revascularización repetida en un periodo de seguimiento de 10 años⁴⁵⁹. La importancia de la gravedad de los síntomas se ha seña-

Tabla 32

Indicaciones para la revascularización de pacientes con cardiopatía isquémica estable que reciben tratamiento médico óptimo

Indicación ^a	Para mejorar el pronóstico		Para mejorar síntomas persistentes con TMO		Ref ^d
	Clase ^b	Nivel ^c	Clase ^b	Nivel ^c	
Se recomienda una estrategia de revascularización basada en el consenso del equipo cardiológico (<i>Heart Team</i>) para pacientes con enfermedad de TCI no protegida, enfermedad de 2 o 3 vasos, DM o comorbilidades	I	C	I	C	426-428
Estenosis de diámetro > 50% en TCI ^e	I	A	I	A	172
Cualquier estenosis de diámetro > 50% en DA proximal	I	A	I	A	172
Enfermedad de 2 o 3 vasos con afección de la función del VI/insuficiencia cardiaca congestiva	I	B	Ila	B	172
Único vaso permeable restante (diámetro de estenosis > 50%) ^e	I	C	I	A	172
Área extensa de isquemia probada (> 10% del VI) ^f	I	B	I	B	172
Cualquier estenosis significativa con síntomas limitantes o que no responden o intolerancia a TMO	ND	ND	I	A	172
Disnea/insuficiencia cardiaca con isquemia > 10%/isquemia/viabilidad ^g en territorio irrigado por un vaso con estenosis > 50%	IIfb	B ^{429,430}	Ila	B	172
Sin síntomas limitantes con TMO en un vaso distinto de TCI, DA proximal, único vaso permeable restante o vaso que irriga un área de isquemia < 10% de miocardio o con una RFF ≥ 0,80	III	A	III	C	23,25, 172,400

DA: arteria descendente anterior; CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; ND: no disponible; RFF: reserva fraccional de flujo; TMO: tratamiento médico óptimo; VI: ventrículo izquierdo.

^eCon isquemia documentada o RFF < 0,80 para estenosis angiográficas del 50-90%.

^fDeterminada por pruebas no invasivas (tomografía computarizada por emisión monofotónica, resonancia magnética, ecocardiografía de estrés).

^bClase de recomendación.

^cNivel de evidencia.

^dReferencias que respaldan las recomendaciones.

Se puede encontrar las referencias que respaldan estas recomendaciones en la tabla 8 de la guía original de la ESC sobre revascularización miocárdica¹⁷².

lado en dos estudios del registro CASS, que demostraron que, en pacientes con *angina pectoris* leve y enfermedad de tres vasos, la ventaja en la supervivencia se limitó a los pacientes con disfunción del VI leve-moderada. Por otra parte, entre los pacientes con angina grave, la supervivencia mejoró independientemente de la función del VI. Además, se observó también que, a mayor número de estenosis proximales, mayor era el beneficio quirúrgico^{456,460}. Los estudios observacionales también confirman la ventaja en supervivencia con la CABG en pacientes con enfermedad de dos vasos en presencia de isquemia grave/extensa o angina grave^{197,461-464}. Los beneficios de la revascularización en pacientes con isquemia extensa se están evaluando actualmente en el estudio ISCHEMIA^{197,214,465}.

8.3.1.4. Afección del tronco común coronario izquierdo

Las ventajas de la cirugía de revascularización coronaria para la supervivencia de pacientes con estenosis ≥ 50% en el TCI se establecieron por las marcadas diferencias observadas en el *Veterans Administration Cooperative Study* en un subgrupo de 113 pacientes^{466,467}, y se confirmaron en un metanálisis posterior⁴⁶⁸ y estudios del registro CASS^{469,470}. Estos datos ahora requieren una reinterpretación a la luz de nuevas informaciones sobre la evaluación de la gravedad funcional de las estenosis en TCI y la posibilidad de que se aplase sin peligro la revascularización si la RFF es > 0,80⁴⁰¹.

De cualquier modo, la enfermedad coronaria de TCI (estenosis ≥ 50%) sigue siendo una indicación de clase I para revascularización^{172,471}. No se esperan nuevos estudios aleatorizados y controlados sobre CABG o ICP frente a tratamiento médico en pacientes con enfermedad coronaria en TCI.

8.3.2. Revascularización en poblaciones de bajo riesgo

8.3.2.1. Estudios aleatorizados (véase anexo)

En el anexo de este documento se presenta una revisión selectiva de estudios más antiguos en los que se comparó el tratamiento de revascularización frente al tratamiento médico^{26,41,461,472,473,459,474-477}. Los tres estudios más recientes son también los más grandes y los que

proporcionan más información sobre la comparación entre revascularización y TMO.

El estudio COURAGE (n = 2.287) comparó la ICP+TMO con TMO solo en pacientes con CIE o isquemia y lesiones coronarias aptas para ICP. La población diana de este estudio fueron pacientes con angina de pecho crónica en clase funcional I-III de la CCS, pacientes estables con IM previo y pacientes asintomáticos con evidencia objetiva de isquemia miocárdica. Todos los pacientes presentaban enfermedad coronaria documentada angiográficamente y al menos un vaso cumplía las indicaciones I o II de la AHA/American College of Cardiology (ACC) para ICP. Se aceptó en el estudio a los pacientes con CABG previa. Los pacientes con estenosis > 80% en uno o más vasos que afectara a una zona amplia de miocardio se podían inscribir en el estudio, incluso con ausencia de isquemia objetiva. La variable clínica primaria de muerte por todas las causas o IM no mortal no difirió entre los dos grupos durante un periodo medio de seguimiento de 4,6 años^{23,478}. Sin embargo, en pacientes asignados a tratamiento invasivo, la ausencia de angina fue significativamente mejor hasta el seguimiento a 3 años. En un subestudio, los pacientes con isquemia > 10% en gammagrafía de perfusión miocárdica con estrés tuvieron una tasa más elevada de muerte o IM. Un número más elevado de pacientes asignados a ICP + TMO mostró una reducción significativa de la isquemia (el 33 frente al 19%; p = 0,0004). Los pacientes con reducción de la isquemia tuvieron menor riesgo no ajustado de muerte o IM, particularmente si la isquemia basal era moderada o grave²¹⁴.

El estudio BARI-2D (n = 2.368)²⁵ evaluó si la ICP o la CABG (elección a discreción del médico operador) combinadas con TMO eran mejores que el TMO solo en pacientes con CIE y DM2. La población diana del estudio eran pacientes con diagnóstico de DM2 y enfermedad coronaria documentada por angiografía en los que la revascularización no era necesaria para el control inmediato de la angina grave o inestable. Los pacientes con estenosis > 70% que presentaban síntomas de angina fueron candidatos al proceso de aleatorización, incluso cuando la isquemia no estaba documentada. Sin embargo, aproximadamente el 30% de los pacientes estaban asintomáticos pero tenían pruebas de estrés positivas. La variable clínica primaria de mortalidad por todas las causas en el seguimiento a 5 años no difirió entre los dos grupos de tratamiento, como tampoco las tasas de IM o ictus. Se seleccionó a

los pacientes con enfermedad más grave para CABG, en lugar de ICP, y el grupo de pacientes de alto riesgo fue el que obtuvo el mayor beneficio de la revascularización temprana (reducción de IM respecto al grupo de TMO).

En el estudio FAME-2, se asignó aleatoriamente a un total de 888 pacientes con CIE y estenosis funcionalmente significativa (RFF $\leq 0,80$) a ICP guiada por RFF+TMO o TMO solo⁴⁰⁰. La población diana del estudio eran los pacientes que presentaran al menos una estenosis funcionalmente significativa y, como media, una gran área de miocardio isquémico (RFF media, 0,68), mientras que no se inscribió en el estudio a los pacientes de bajo riesgo, sin valores de RFF indicativos de isquemia, pero se los incluyó para seguimiento en un registro separado. El Comité de Monitorización de Datos de Seguridad interrumpió prematuramente el estudio debido a una reducción muy significativa de las rehospitalizaciones y las revascularizaciones urgentes en el grupo de ICP con RFF $\leq 0,80$, comparado con el grupo de TMO con la misma RFF. No se observaron diferencias en las tasas de muerte o IM entre las dos estrategias. En pacientes sin isquemia (incluidos en el registro) los resultados parecían favorables a la estrategia de TMO solo.

En resumen, en los últimos 10 años se han publicado siete grandes estudios aleatorizados (n = 200) sobre revascularización frente a tratamiento médico en la CIE (tabla 33). Típicamente, las poblaciones de estos estudios se seleccionaban tras un angiograma en el que se documentara al menos una estenosis significativa en una arteria coronaria epicárdica en pacientes con angina típica o con signos de angina (con o sin isquemia miocárdica documentada), con buena función del VI y sin comorbilidades, y se excluía a los pacientes con riesgo angiográfico alto, pacientes con enfermedad de TCI, CABG, enfermedad multivaso o lesiones que, a juicio médico, requerían tratamiento de revascularización sin consideraciones adicionales sobre el TMO solo.

Los resultados de estos estudios en los que se comparó la revascularización miocárdica con TMO han concordado bastante en confirmar que, excepto en lo referente al alivio de los síntomas y la menor frecuencia de revascularización urgente, la estrategia de revascularización no ofrece ventajas sobre el TMO para la reducción de la mortalidad de los pacientes con CIE seleccionados angiográficamente, teniendo en cuenta que existía la posibilidad de cambiar de TMO a intervención (*crossover*) durante el seguimiento. Si bien las técnicas de intervencionismo y cirugía han mejorado en las últimas dos décadas, ha sucedido lo mismo con los tratamientos médicos durante el mismo periodo.

Por consiguiente, el TMO puede mejorar sustancialmente los resultados a largo plazo de los pacientes tratados con estrategias conservadoras, pero también de los tratados con revascularización reduciendo el impacto de la propia revascularización en las tasas de supervivencia de los pacientes sin SCA.

8.3.2.2. Limitaciones de los estudios aleatorizados (véase el anexo)

Todos los estudios mencionados tienen limitaciones que afectan a su aplicación general. Estas limitaciones se tratan en el anexo con más detalle, y se resumen como sigue:

- Algunos subgrupos de pacientes que se encuentran frecuentemente en la práctica clínica no están representados de manera adecuada y la cantidad de evidencia recogida parece insuficiente o, en algunos casos, es contradictoria con los resultados de otros estudios.
- Solo se consideraba a los pacientes para el estudio tras la angiografía coronaria, por lo que no se puede aplicar las conclusiones de estos estudios a pacientes con anatomía coronaria desconocida.
- Las tasas de *crossover* del TMO a revascularización fueron altas; de hecho, mucho más altas de lo que se esperaba inicialmente, lo cual indica que la revascularización simplemente se aplazó en un 33-42% de los pacientes asignados aleatoriamente a la estrategia conservadora.
- La isquemia documentada no era un requisito de inclusión en el estudio COURAGE ni en el BARI-2D. No se incluyó en el estudio a muchos pacientes con isquemia grave y por ello considerados de alto riesgo.
- La rápida evolución de las técnicas de revascularización (como los SLF en ICP y los injertos arteriales en CABG) y de los tratamientos médicos (fármacos antiagregantes, anticoagulantes, hipolipemiantes y antiisquémicos) hacen que muchos de estos estudios sean obsoletos al considerarlos desde los estándares de la medicina moderna o difíciles de interpretar (p. ej., los *stents* utilizados eran sobre todo metálicos.)
- En estos estudios, el TMO se realizaba de manera especialmente minuciosa (no reflejaba la práctica habitual), lo cual señala la importancia de educar al médico sobre la necesidad y el alcance del TMO en la práctica clínica.
- Los estudios COURAGE y BARI-2D no lograron cumplir la variable clínica estadística para la superioridad y, como tal, se los considera

Tabla 33

Características de los siete estudios aleatorizados más recientes

	TIME ⁴⁷⁵	MASS II ⁴⁷⁹	SWISSI II ⁴³¹	COURAGE ²³	BARI-2D ²⁵	JSAP ⁴⁷⁷	FAME-2 ⁴⁰⁰
Reclutamiento (años)	1996-2000	1995-2000	1991-1997	1999-2004	2001-2005	2002-2004	2010-2012
Tamaño del estudio, n	301	611	201	2.287	2.368	384	888
Edad (años), media	80	60	55	61	62	64	64
Angina (CCS)	II-IV	II-III	0	0-III	0-II	0-II	I-IV
Isquemia por estrés (% de pacientes)	69	ND	100	ND	ND	ND	100
IM previo (% de pacientes)	47	44	100	39	38	15	37
FEVI media (%)	52	67	57	62	ND	65	16% con FEVI < 0,50
Selección angiográfica	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Isquemia documentada obligatoria	No	No	Sí	No	No	No	Sí
Revascularización	ICP o CABG	ICP o CABG	ICP	ICP	ICP o CABG	ICP	ICP
Variable primaria	Angina	Muerte/IM/angina refractaria	Muerte/IM/revascularización	Muerte/IM	Muerte	Muerte/SCA	Muerte/IM/revascularización urgente
Revascularización mejor en PEP	Sí	No a 1 año Sí a los 5 años	Sí	No	No	Sí	Sí

CABG: cirugía de revascularización coronaria; CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; ICP: intervención coronaria percutánea; ND: no disponible.

estudios neutrales que demostraron que la estrategia inicial de intervención dio resultados neutrales en cuanto a muerte o IM.

• Varios metanálisis de estudios aleatorizados han mostrado resultados divergentes para los datos objetivos (*hard outcomes*), al igual que los registros con análisis por tendencia.

8.3.2.3. Interpretación general

En pacientes con CIE de bajo riesgo, tras documentar la isquemia y una cuidadosa selección basada en características clínicas y angiográficas, la estrategia de TMO inicial es segura y se debe considerar «por defecto». Cuando no se ha realizado un periodo de TMO adecuado, el cardiólogo y el cirujano deben ser más conservadores a la hora de tomar decisiones sobre la revascularización, especialmente en caso de que haya comorbilidades de alto riesgo o anatomías complejas, en pacientes con síntomas leves o sin isquemia extensa inducible. Los ensayos clínicos han mostrado que, a pesar del cambio relativamente frecuente de pacientes a revascularización (*crossovers*), la mayoría de los pacientes permanecen en el grupo de TMO durante todo el desarrollo del estudio.

Cuando el TMO inicial ha fracasado y el paciente sigue sintomático, o cuando el riesgo isquémico sea importante, se debe considerar distintas opciones terapéuticas (intensificación del TMO o revascularización). Se debe discutir abiertamente con el paciente las ventajas, las limitaciones y los criterios del equipo cardiológico.

Los riesgos inmediatos de la revascularización son bien conocidos: IM periprocedimiento, trombosis del *stent* o reestenosis tardía (que ha disminuido significativamente con el uso de SLF) tras ICP; IM perioperatorio, ictus, disfunción cognitiva, infección de la herida quirúrgica, prolongación de la hospitalización y de la rehabilitación tras CABG. Las ventajas potenciales de una estrategia inicial de revascularización (ICP o CABG) incluyen un mayor alivio de los síntomas sin un exceso significativo de la mortalidad, empleo de menos fármacos, menos consultas hospitalarias y menos revascularización durante el primer año, además de una mejoría general de la calidad de vida. Sin embargo, la ventaja de la revascularización, comparada con TMO, en cuanto al alivio de los síntomas es menor con el paso del tiempo. El TMO es más seguro a corto plazo y tan seguro como la revascularización en cuanto a mortalidad a los 5 años en pacientes que cumplen los criterios de inclusión (de bajo riesgo) de los estudios mencionados. Sin embargo, el TMO requiere dosis mayores y un mayor número de medicamentos, lo que puede tener impacto directo en la adherencia al tratamiento, los efectos secundarios, las interacciones de fármacos, la calidad de vida y los costes a largo plazo para el paciente y los terceros que financien el tratamiento.

8.3.2.4. Estudios en curso sobre el manejo de la cardiopatía isquémica estable en pacientes con isquemia demostrada

Varios estudios han apuntado que los pacientes con isquemia más extensa se benefician de la revascularización, y que este beneficio puede traducirse en beneficio a largo plazo en supervivencia en caso de isquemia grave y una reducción significativa de la isquemia. Esta hipótesis no se ha investigado suficientemente ni de forma prospectiva, aunque los estudios ACIP y SWISSI II, además del análisis de subgrupos de la población asignada a CABG del estudio BARI 2D y de los resultados de la ICP en el estudio FAME 2, indican claramente que la isquemia tiene un papel importante en el beneficio que aporta la revascularización^{25,431,461,480}.

No cabe duda de que es preciso reevaluar la hipótesis que defiende tomar la decisión de revascularizar antes de la angiografía y no después (como en los estudios COURAGE y BARI 2D), según la presencia de isquemia clínicamente significativa documentada en pruebas de estrés o por la evaluación hemodinámica de la estenosis identificada durante la angiografía. Esta hipótesis se está evaluando en estudios aleatorizados, como el ISCHEMIA, en el que antes de la

angiografía coronaria se aleatoriza a los pacientes a una estrategia conservadora con TMO u otra invasiva en caso de tener isquemia miocárdica documentada, con la muerte o el IM como variable clínica primaria.

8.4. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía de revascularización coronaria (véase anexo)

8.4.1. Datos y recomendaciones recientes

Las indicaciones relativas para ICP y CABG en pacientes con CIE se han definido claramente en las recomendaciones recientemente publicadas^{172,217,481,482}. Aumenta el reconocimiento del valor de que el equipo cardiológico alcance un consenso sobre si es necesario y cómo y cuándo revascularizar a un paciente. Las figuras 6 y 7 muestran algoritmos que se han propuesto para ayudar a simplificar el proceso de toma de decisiones, y así evitar en lo posible la necesidad de discutir sistemáticamente cada caso según protocolos establecidos en el centro (consulte en la guía de la ESC sobre revascularización miocárdica la clase de recomendación y el nivel de evidencia para las respectivas indicaciones de ICP y CABG)¹⁷². La guía resalta la importancia del TMO para todos los pacientes y para ambos procedimientos, y el papel fundamental del equipo cardiológico en la mayoría de las decisiones sobre la revascularización de pacientes con enfermedad multi-vaso o enfermedad de TCI. Esto tiene particular relevancia en los pacientes con enfermedad de tres vasos y un *score* SYNTAX ≥ 22 , cuando la revascularización completa no es posible con una técnica de revascularización o cuando el paciente tiene DM. Para estos pacientes, la CABG normalmente debe ser la opción preferida.

En el estudio SYNTAX, se asignó aleatoriamente a un total de 1.800 pacientes con enfermedad de tres vasos o de TCI a tratamiento con CABG o ICP. La publicación de los resultados a 5 años del estudio SYNTAX confirmó los hallazgos iniciales, es decir, una tasa de eventos cardíacos y cerebrovasculares adversos graves a los 12 meses más elevada en el grupo asignado a ICP, en gran parte debido a la mayor incidencia de revascularización repetida^{427,483,484}. A los 5 años, la mortalidad por todas las causas fue del 13,9% con ICP frente al 11,4% con CABG ($p = 0,10$), y la tasa de muerte cardíaca fue del 9,0 frente al 5,3% ($p = 0,003$). La tasa de MACE también se redujo significativamente en el grupo de CABG⁴⁸⁴.

Curiosamente, este beneficio se debió a los dos terciles superiores del *score* SYNTAX; aunque la ICP y la CABG tuvieron resultados similares en las variables clínicas en *scores* SYNTAX ≤ 22 , se observó un beneficio claro de la CABG a los 5 años, especialmente en pacientes con *scores* ≥ 33 . En pacientes con un *score* SYNTAX intermedio o alto, la tasa de MACE aumentó significativamente en el grupo de ICP (*score* intermedio, el 25,8% del grupo de CABG frente al 36,0% del grupo de ICP; $p = 0,008$; *score* alto, el 26,8 frente al 44,0% respectivamente; $p < 0,0001$).

Estos hallazgos concuerdan con el beneficio de la CABG en supervivencia observado en varios registros de grandes dimensiones y ajustados por tendencia, en los que se comparaba la ICP con la CABG⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷. Asimismo, en un estudio recientemente publicado que incluyó 7.235 pares de pacientes, apareados por numerosas características basales, las tasas totales de supervivencia a los 8 años fueron del 78,0% con CABG y el 71,2% con el implante de *stents* (HR = 0,68; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,64-0,74; $p < 0,001$). Para los grupos apareados por características anatómicas, las HR oscilaron entre 0,53 ($p < 0,001$) para pacientes con enfermedad de tres vasos con afección de la DA proximal a 0,78 ($p = 0,05$) para pacientes con enfermedad de dos vasos pero sin afección de la DA. Se observó también menor riesgo de muerte tras la CABG en todos los subgrupos estratificados por factores de riesgo basales⁴⁸⁷. Más recientemente, el estudio ASSERT comunicó la supervivencia de 86.244 pacientes tratados con CABG y 103.549 tratados con ICP en el análisis ajustado por tendencia de pacientes con enfermedad de dos o tres vasos. En el seguimiento a 4 años, aumentó la mortalidad del grupo de ICP respecto al de CABG.

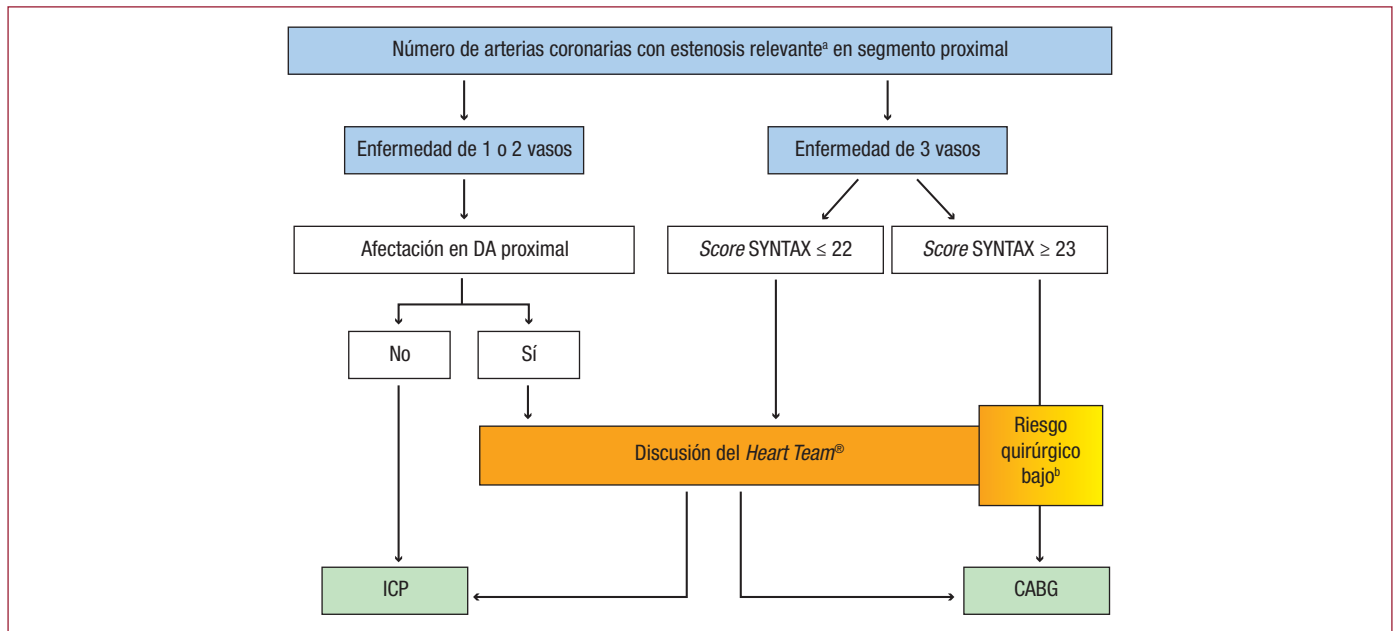


Figura 6. Intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía de revascularización coronaria (CABG) en la cardiopatía isquémica estable sin afectación de tronco común izquierdo. CABG: cirugía de revascularización coronaria; DA: arteria descendente anterior; ICP: intervención coronaria percutánea.

^aEstenosis > 50% e isquemia documentada, estenosis > 90% en dos proyecciones angiográficas o RFF = 0,80.

^bLa CABG es la opción preferida para la mayoría de los pacientes, excepto cuando la presencia de comorbilidades u otras condiciones requieran la valoración del Heart Team. Según la práctica del centro (limitaciones de tiempo, carga de trabajo), la derivación directa a CABG sería posible para estos pacientes de bajo riesgo que no requieren la valoración formal por un equipo multidisciplinario (adaptada de las guía de la ESC/CITS sobre revascularización miocárdica, 2010).

A pesar del ajuste estadístico, este enorme registro no puede eliminar las variables de confusión y el hecho de que probablemente se asignara a ICP a los pacientes con enfermedad más grave⁴⁸⁸.

En el estudio SYNTAX, los resultados de 705 pacientes con enfermedad de TCI difieren de los de los demás pacientes con enfermedad de tres vasos. Para estos, no hubo una diferencia general entre CABG e ICP en cuanto a mortalidad (el 8,4% con CABG frente al 7,3% con ICP; $p = 0,64$) o IM (el 4,1 frente al 6,9%; $p = 0,14$), pero hubo mayor incidencia de ictus con CABG (el 4,0 frente al 1,2%; $p = 0,02$). La ventaja de la CABG fue la reducción de revascularizaciones repetidas (el 12% con CABG frente al 20% con el implante de *stents*; $p = 0,004$).

El estudio aleatorizado PRECOMBAT, de 600 pacientes con enfermedad de TCI, comunicó unas tasas para la variable clínica compuesta de muerte, accidente cerebrovascular e IM del 4,7% con la CABG y el 4,4% con ICP⁴⁸⁹. Además, la incidencia de ictus fue significativamente más baja que en el estudio SYNTAX y similar con ICP (0,4%) y CABG (0,7%). No obstante, hay que mencionar que en el estudio SYNTAX los pacientes con enfermedad de TCI constituían un subgrupo de análisis y que el estudio PRECOMBAT no tenía suficiente potencia estadística para detectar diferencias en los datos objetivos relativos a la variable clínica primaria. Por consiguiente, es necesario que se realicen estudios controlados, aleatorizados y de grandes dimensiones para que se pueda establecer la modalidad óptima de revascularización para pacientes con enfermedad de TCI y este grado de complejidad (como el estudio EXCEL).

Mientras tanto, las características angiográficas de la enfermedad de TCI son la clave para seleccionar la ICP o la CABG como modalidad de revascularización (calcificaciones, lesión ostial/media/distal, tamaño del vaso, lesiones distales, etc.), y la ICP produce beneficios equivalentes, si no superiores, a los de la CABG para al menos disminuir la gravedad de la enfermedad.

El estudio FREEDOM (véase la sección 9.2 sobre DM para más detalles), en el que se demostró una reducción significativa en los resultados primarios de isquemia a los 5 años en pacientes tratados con CABG frente a ICP, y teniendo en cuenta los resultados de estudios anteriores, indica que la cirugía de revascularización coronaria ofrece un beneficio significativo en mortalidad, comparada con la ICP, para

pacientes diabéticos con enfermedad multivaso cuando ambas modalidades de tratamiento son técnicamente factibles⁴²⁶, si bien al precio de un aumento de riesgo de ictus no mortal.

El papel de la revascularización coronaria híbrida (fig. 5), que combina el injerto de arteria mamaria interna izquierda (AMII) a la DA e ICP en al menos una arteria distinta de la DA, está evolucionando y es una opción de tratamiento para pacientes con enfermedad multivaso, con alguna limitación para una de las dos modalidades de revascularización y comorbilidades o antecedente de revascularización con limitaciones en la obtención de conductos para el injerto o para el acceso en la ICP (p. ej., presencia de oclusión). Esta técnica permite la revascularización completa aprovechando las ventajas de ambas modalidades de revascularización. Debido a que, hasta la fecha, solo se han publicado pequeñas series de pacientes y no se dispone de ningún estudio aleatorizado, no es posible establecer una recomendación firme.

8.4.2. Poblaciones evaluadas en los estudios aleatorizados (véase el anexo)

Durante las últimas dos décadas, se han desarrollado aproximadamente 20 estudios sobre ICP comparada con CABG, en los que repetidamente no se observaron diferencias generales en supervivencia entre las dos modalidades de revascularización, probablemente debido a que las poblaciones estudiadas eran de bajo riesgo⁴⁹⁰.

En cambio, varios registros ajustados por tendencia han concordado en demostrar beneficio en supervivencia con la CABG, acompañado de una marcada reducción en la necesidad de nuevas revascularizaciones, aunque probablemente esta observación sea susceptible a factores de confusión⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷.

8.5. Métodos de estratificación del riesgo y la toma de decisiones (véase el anexo)

8.5.1. Métodos de estratificación del riesgo (véase el anexo)

Se han desarrollado métodos de estratificación del riesgo quirúrgico e intervencionista (*scores*) para evaluar el riesgo de las diferentes

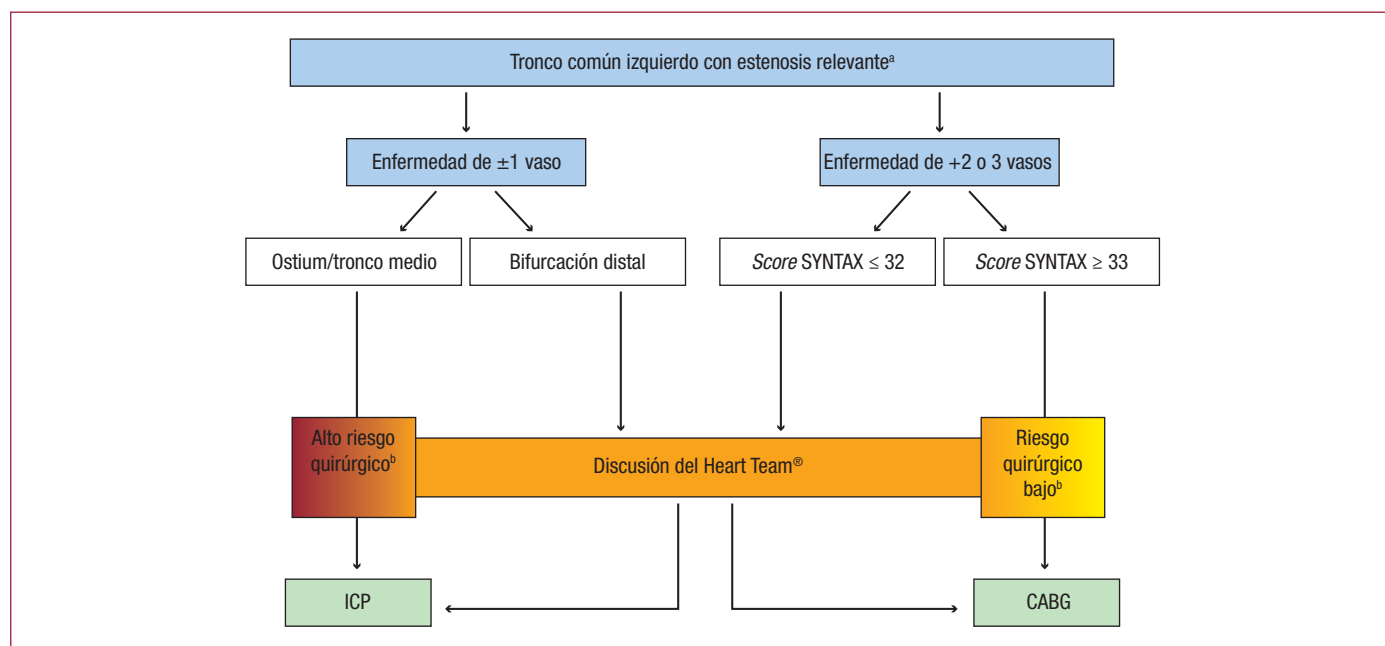


Figura 7. Intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía de revascularización coronaria (CABG) en la cardiopatía isquémica estable con afectación de tronco común izquierdo. CABG: cirugía de revascularización coronaria; DA: arteria descendente anterior; ICP: intervención coronaria percutánea.

^aEstenosis > 50% e isquemia documentada, estenosis > 70% en dos proyecciones angiográficas o RFF = 0,80.

^bLa CABG es la opción preferida para la mayoría de los pacientes, excepto cuando la presencia de comorbilidades u otras condiciones requieran la valoración del Heart Team. Según la práctica del centro (limitaciones de tiempo, carga de trabajo), la derivación directa a CABG sería posible para estos pacientes de bajo riesgo que no requieren la valoración formal de un equipo multidisciplinario (adaptada de la guía de la ESC/CITS sobre revascularización miocárdica, 2010).

estrategias de revascularización^{428,491}. Aunque estos métodos no se han validado prospectivamente en estudios aleatorizados que comparen la CABG con la ICP, las recomendaciones (y ahora también la práctica clínica) se basan en gran medida en estos métodos que se emplean como una herramienta en los procesos de toma de decisiones para pacientes individuales.

8.5.2. Utilización apropiada de la revascularización (véase el anexo)

Los criterios para establecer una indicación de cuándo es adecuado un procedimiento se basan sobre todo en el consenso de expertos⁴⁹². No obstante, este es un tema importante y complejo que causa preocupación, debido a que los costes de las pruebas de imagen y los procedimientos de revascularización son objeto de un escrutinio en aumento, aunque apropiado.

9. GRUPOS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES

9.1. Mujeres (véase el anexo)

La CIE se desarrolla de 5 a 10 años más tarde en las mujeres que en los varones. Recientes estudios indican que la disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica no alcanza a las mujeres más jóvenes, en las que se ha mantenido constante⁴⁹³. Las guías de práctica clínica sobre ECV suelen basarse en estudios realizados sobre todo en varones, con un promedio del 30% de participación de mujeres en ensayos clínicos desde 2006⁴⁹⁴. Los factores de riesgo CV son los mismos para mujeres y varones, aunque difieren en su distribución en el tiempo y por regiones. La angina estable es la presentación inicial más frecuente de la CI en mujeres⁴⁹⁵. Por lo general, se sabe que las mujeres con CI refieren síntomas distintos que los varones. Esto se debe, en parte, a que en las mujeres la enfermedad aparece a edades más avanzadas y que los síntomas a esas edades son menos específicos. Varios estudios han indicado que hay diferencias relacionadas con el sexo en la atención médica de la CI

aguda y crónica, parcialmente debido a las diferencias en presentación y fisiopatología. Comparadas con los varones, las mujeres tienen tasas más altas de complicaciones asociadas al procedimiento, como muerte, ictus y complicaciones vasculares. Las mujeres tienen también tasas más elevadas de complicaciones tras la CABG; sin embargo, aunque el número de mujeres incluidas en estos estudios es pequeño, los resultados indican que esta diferencia no está relacionada con el sexo^{496,497}. No obstante, sería prudente adoptar una actitud más conservadora al considerar la indicación de ICP y CABG en mujeres.

Probablemente, la diferencia más importante entre varones y mujeres con CI es que ellas, que tienen el doble de frecuencia de IM y angina que los varones, no tienen enfermedad coronaria obstructiva significativa^{23,480} (véase la sección 6.7.1 sobre angina microvascular)⁴⁹⁸. Sin embargo, se debe reconsiderar la noción de que estas mujeres tienen arterias coronarias «normales», a la luz de un subestudio realizado con IVUS dentro del estudio WISE, que muestra que, en un grupo de 100 mujeres, aproximadamente el 80% tenía aterosclerosis coronaria confirmada que estaba encubierta por el remodelado positivo⁴⁹⁹. Hasta que se disponga de evidencia basada en ensayos clínicos, las mujeres con dolor torácico y sin enfermedad coronaria obstructiva deben ser examinadas para la evaluación de los riesgos CV y recibir tratamiento acorde a la estratificación del riesgo, como se describe en la guía sobre prevención de las ECV³⁷, complementado con tratamiento individualizado para los síntomas de la angina (véase las secciones 7.5.1 y 7.5.2 sobre el tratamiento de la angina microvascular y la angina vasospástica). Por el momento no se recomienda la TSH para la prevención primaria o secundaria de las ECV.

9.2. Pacientes diabéticos (véase el anexo)

La mortalidad debida a ECV aumenta 3 veces en varones diabéticos y 2-5 veces en mujeres diabéticas respecto a los no diabéticos apareados por edad y sexo. En recientes guías europeas sobre prevención de las ECV, se recomiendan objetivos de HbA_{1c} < 7% (< 53 mmol/mol) y PA < 140/85 mmHg. La elevada prevalencia de la enfermedad corona-

ria y las tasas de mortalidad excesivamente altas indican que el cribado sistemático de pacientes asintomáticos podría ser de utilidad. Debido a la ausencia de resultados de estudios que confirmen un beneficio clínico, esta estrategia no está recomendada. La revascularización coronaria de pacientes diabéticos sigue siendo un reto. La decisión entre ICP o CABG como modalidad preferida de tratamiento debe basarse en los factores anatómicos, conjuntamente con los factores clínicos y otros factores logísticos y locales (véase la sección 8 y la fig. 6). Como norma, la ICP es la opción recomendada para pacientes diabéticos con enfermedad de un vaso. Por el contrario, y según los resultados del estudio FREEDOM, la CABG es la opción recomendada para pacientes diabéticos con enfermedad multivaso, tras la valoración del caso por el equipo cardiológico.

9.3. Pacientes con enfermedad renal crónica (véase el anexo)

La ERC es un factor de riesgo fuertemente asociado a la enfermedad coronaria y tiene un impacto importante en los resultados y las decisiones terapéuticas. El empleo de fármacos y agentes de contraste yodados expone a los pacientes a mayor riesgo de complicaciones. Además, no se ha estudiado en profundidad a este grupo de pacientes en ensayos clínicos, por lo que las recomendaciones basadas en la evidencia son escasas.

9.4. Pacientes ancianos (véase el anexo)

Este grupo de población presenta numerosas características específicas:

1. Mayor prevalencia de comorbilidades.
2. Esta población a menudo recibe tratamiento subóptimo y está insuficientemente representada en los ensayos clínicos.
3. El diagnóstico suele ser complejo debido a la presencia de síntomas atípicos y dificultades para realizar pruebas de esfuerzo.
4. Se deriva a los pacientes a ICP con más frecuencia que a CABG, aunque la edad no debe ser el único criterio para la elección de la modalidad de revascularización.
5. Mayor riesgo de complicaciones durante y después de la revascularización coronaria.

9.5. Seguimiento del paciente tras la revascularización (véase el anexo)

El tratamiento y las estrategias de prevención secundaria deben iniciarse durante la hospitalización, cuando los pacientes están altamente motivados. Las estrategias de seguimiento deben centrarse en los síntomas, el estado funcional y la prevención secundaria, y no solamente en la detección de reestenosis u oclusión del injerto. Las recomendaciones para el seguimiento se encuentran en la tabla 34.

9.6. Revascularización repetida en pacientes con cirugía de revascularización coronaria previa (véase el anexo)

La revascularización repetida en pacientes ya sometidos previamente a CABG supone un desafío clínico⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁸. Las consideraciones que determinan la modalidad preferida de revascularización son la edad, las comorbilidades y las características de la enfermedad coronaria difusa, además del riesgo potencial de daño a injertos permeables,

Tabla 34
Seguimiento de los pacientes con cardiopatía isquémica estable que han sido revascularizados

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
<i>Medidas generales</i>			
Se recomienda que todos los pacientes revascularizados reciban prevención secundaria y se los programe para consultas de seguimiento	I	A	500
Se recomienda instruir al paciente antes del alta sobre cuestiones relacionadas con la vuelta al trabajo y la actividad plena. Se debe aconsejar al paciente que solicite ayuda médica inmediatamente si reaparecen los síntomas	I	C	—
<i>Tratamiento antiagregante</i>			
Se recomienda el tratamiento antiagregante simple (normalmente AAS) crónico	I	A	172,333, 501-503
El DTAP durante al menos 1 mes está indicado tras implante de <i>stents</i> sin recubrir	I	A	501,502, 504,505
El DTAP durante 6-12 meses está indicado tras implante de SLF de segunda generación	I	B	504,505
Se puede indicar DTAP durante más de 1 año a pacientes con riesgo isquémico alto (p. ej., trombosis del <i>stent</i> , SCA recurrente con DTAP, tras IM/CI difusa) y bajo riesgo de sangrado	IIb	B	334, 504, 505
Se puede emplear DTAP durante 1-3 meses para pacientes con alto riesgo de sangrado o con cirugía inaplazable o en tratamiento anticoagulante concomitante	IIb	C	—
<i>Indicaciones para las pruebas de imagen</i>			
Para pacientes sintomáticos, están indicadas las pruebas de imagen con estrés (ecocardiografía de estrés, IRM o gammagrafía de perfusión miocárdica), más que el ECG de estrés	I	C	—
Para pacientes con hallazgos isquémicos de bajo riesgo (< 5% de miocardio) en pruebas de imagen, se recomienda TMO	I	C	—
Para pacientes con hallazgos isquémicos de alto riesgo (> 10% de miocardio) en pruebas de imagen, se recomienda la angiografía coronaria	I	C	—
Se puede considerar el uso tardío de pruebas de imagen (6 meses) tras la revascularización, para detectar a pacientes con reestenosis tras el implante o con oclusión del injerto, independientemente de los síntomas ^d	IIb	C	—
Se puede considerar una angiografía de control 3-12 meses tras una ICP de alto riesgo (p. ej., en TCI), independientemente de los síntomas	IIb	C	—
No se recomienda el control angiográfico sistemático temprano o tardío tras la ICP	III	C	—

AAS: ácido acetilsalicílico; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DTAP: doble tratamiento antiagregante plaquetario; ECG: electrocardiograma; IRM: imagen por resonancia magnética; ICP: intervención coronaria percutánea; IM/CI: infarto de miocardio/cardiopatía isquémica; SCA: síndrome coronario agudo; SLF: *stents* liberadores de fármacos; TCI: tronco común izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dSubgrupos específicos de pacientes para los que está indicada la realización de pruebas de estrés tempranas: pacientes con profesiones en que la seguridad resulta esencial (pilotos, conductores, submarinistas, etc.) y atletas de competición; pacientes que desean emprender actividades que requieren gran consumo de oxígeno.

embolización intraluminal en injertos de vena safena, falta de conductos arteriales y venosos adecuados e inestabilidad de la circulación dependiente del injerto. La ICP puede ser la opción preferida para pacientes con lesión leve del injerto y función del VI conservada o con enfermedad en vaso nativo accesible. La repetición de la CABG puede ser la opción preferida cuando los vasos no son adecuados para ICP y cuando hay vasos distales adecuados para la conexión del injerto.

Se recomienda el uso de dispositivos de protección distal embólica en intervenciones de injerto de vena safena. Cualquier estrategia de revascularización debe ir acompañada de la optimización del tratamiento médico con fármacos antianginosos y del control de los factores de riesgo.

9.7. Oclusión total crónica (véase el anexo)

Las oclusiones totales crónicas (OTC) se detectan en un 15-30% de los pacientes referidos a angiografía coronaria. Las OTC se asocian a peor pronóstico. Ante pacientes con síntomas de oclusión o grandes zonas isquémicas, se debe discutir sobre la revascularización. La revascularización coronaria percutánea de las OTC es técnicamente compleja y requiere estar familiarizado con técnicas avanzadas y equipos especializados. El tratamiento quirúrgico (implante de un injerto distal) también es una opción válida que considerar.

9.8. Angina refractaria (véase el anexo)

El término «angina refractaria» se refiere a «una enfermedad crónica causada por isquemia miocárdica clínicamente reversible en presencia de CIE, que no se puede controlar adecuadamente mediante la combinación de tratamiento médico, angioplastia o cirugía de revascularización coronaria». Para este grupo de pacientes han surgido varias opciones de tratamiento, incluidas algunas opciones de nuevos tratamientos farmacológicos (véase la sección 7.1.3.2 sobre fármacos) y no farmacológicos (tabla 35). Entre las opciones no farmacológicas, la contrapulsación externa potenciada y las técnicas de neuroestimulación han mostrado que pueden mejorar los síntomas y la calidad de vida, aunque todavía no se dispone de evidencia sobre la reducción de la carga isquémica y la mortalidad. Por otra parte, la revascularización miocárdica o transmiodiárdica por láser se ha abandonado por ser ineficaz.

9.9. Atención primaria (véase el anexo)

Los médicos de atención primaria tienen un papel importante en la identificación y el manejo de los pacientes con CIE, particularmente en:

Tabla 35
Opciones de tratamiento en la angina refractaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se debe considerar el uso de EECF para aliviar los síntomas de pacientes con angina incapacitante refractaria a TMO o revascularización	Ila	B	509,510
Se puede considerar el uso de TENS para aliviar los síntomas de pacientes con angina incapacitante refractaria a TMO o revascularización	Iib	C	—
Se puede considerar el uso de EEM para mejorar los síntomas y la calidad de vida de pacientes con angina incapacitante refractaria a TMO o revascularización	Iib	B	511,512, 513
La RTM no está indicada para pacientes con angina incapacitante refractaria a TMO o revascularización	III	A	514

EECF: contrapulsación externa potenciada; EEM: estimulación eléctrica medular; RTM: revascularización transmiodiárdica; TENS: estimulación nerviosa eléctrica transcutánea; TMO: tratamiento médico óptimo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

- Identificar a los pacientes que se presentan con síntomas compatibles con CIE que requieren evaluación y examen.

- Identificar a las personas con mayor riesgo de CIE, asegurándose de que los factores de riesgo modificables se manejan activamente con intervenciones terapéuticas y modificación del estilo de vida, al objeto de reducir el riesgo futuro.

- Asegurarse de que los pacientes con CIE conocen los beneficios del TMO tanto para el control de los síntomas como para el pronóstico y los beneficios de la ICP o CABG cuando sea apropiado.

- Establecer una estrategia sistemática de seguimiento de los pacientes con CIE a intervalos adecuados, para que el médico de atención primaria reevalúe los síntomas clínicos del paciente, la medicación y los factores de riesgo.

9.10. Lagunas en la evidencia (véase el anexo)

Esta guía adolece de algunas limitaciones inherentes a la evidencia disponible y las incertidumbres sobre las modalidades de imagen cardíaca más adecuadas, cuál es la mejor estrategia moderna de tratamiento farmacológico y cuál es el beneficio real de la revascularización miocárdica.

El texto del CME «Guía de la ESC de 2013 sobre estimulación cardíaca y terapia de resincronización cardíaca» está acreditado por la Junta Europea para la Acreditación en Cardiología (EBAC). La EBAC trabaja según las normas de calidad del Consejo Europeo de Acreditación para la Formación Médica Continua (EACCME), que es una institución de los Especialistas Médicos de la Unión Europea (UEMS). En cumplimiento de las guías de la EBAC/EACCME, todos los autores que participaron en este programa han declarado posibles conflictos de intereses que pudieran sesgar el artículo. El comité organizador es responsable de garantizar que todos los posibles conflictos de intereses relevantes para el programa se declaren a los participantes antes de las actividades del CME.

Las preguntas del CME para este artículo están disponibles en: *European Heart Journal* (<http://www.oxford-learning.com/eurheartj>) y Sociedad Europea de Cardiología (<http://www.escardio.org/guidelines>).

BIBLIOGRAFÍA

- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/ AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:e50-e103.

- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-81.
- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al. ACC/AHA/ ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:2092-197.
- Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002;18:371-9.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/ AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-

- ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:e1-e157.
7. Thygesen K, Alpert JS,affe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551-67.
 8. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *Am Heart J.* 2011;161:68-75.
 9. Omland T, De Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2538-47.
 10. Crea F. Chronic ischaemic heart disease. En: ESC textbook of cardiology. Oxford: Oxford University Press; 2010.
 11. Crea F, Pupita G, Galassi AR, El-Tamimi H, Kaski JC, Davies G, et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation.* 1990;81:164-72.
 12. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. Monogr Ser World Health Organ. 1968;56:1-188.
 13. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
 14. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J.* 2001;141:735-41.
 15. Han SH, Bae JH, Holmes DR Jr, Lennon RJ, Eeckhout E, Barsness GW, et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2008;29:1359-69.
 16. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimäki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA.* 2006;295:1404-11.
 17. Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol.* 2001;30:1057-62.
 18. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics: 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;125:e2-e220.
 19. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VASomotioN in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:655-62.
 20. Kita Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:323-30.
 21. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med.* 2009;169:843-50.
 22. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2012;33:734-44.
 23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16.
 24. Chung SC, Hlatky MA, Faxon D, Ramanathan K, Adler D, Mooradian A, et al. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:810-9.
 25. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:2503-15.
 26. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1161-70.
 27. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, Van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:849-57.
 28. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Kaab S, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J.* 2012;33:2831-40.
 29. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro Heart Survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ.* 2006;332:262-7.
 30. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2007;297:1197-206.
 31. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2736-42.
 32. Chhatrwalla AK, Nicholls SJ, Wang TH, Wolski K, Sipahi I, Crowe T, et al. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1110-5.
 33. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2007;115:2722-30.
 34. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, Hu B, Bayturan O, Lavoie A, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2399-407.
 35. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkin BM, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1990;322:1700-7.
 36. Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K, Lavoie AJ, Hu T, Shreevatsa A, et al. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2010;105:1735-9.
 37. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
 38. Frey P, Waters DD, DeMicco DA, Breazna A, Samuels L, Pipe A, et al. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials). *Am J Cardiol.* 2011;107:145-50.
 39. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, Cheng VY, Dey D, Lin FY, et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol.* 2013;111:1081-6.
 40. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365:2078-87.
 41. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation.* 1982;66:562-8.
 42. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation.* 1979;60:1259-69.
 43. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005;26:967-74.
 44. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1007-19.
 45. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:20-6.
 46. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1994;343:20-3.
 47. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA.* 1993;270:1819-25.
 48. Amsterdam EA, Kirk JD, Blumke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:1756-76.
 49. Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, Perera D, De Silva K, Williams R, et al. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. *Circulation.* 2012;126:2565-74.
 50. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1:574-5.
 51. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol.* 2007;118:41-7.
 52. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation.* 2010;121:2317-25.
 53. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976;54:522-3.
 54. Boesner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ.* 2010;182:1295-300.
 55. Boesner S, Becker A, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Haasenritter J, et al. Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care. *Br J Gen Pract.* 2010; 60:e246-57.
 56. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Tex Heart Inst J.* 2013;40:17-29.
 57. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration

- with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035-87.
58. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala K, Standl E, et al. Euro Heart Survey I. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*. 2007;93:72-7.
 59. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte OP, et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2006;27:2969-74.
 60. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010;362:800-11.
 61. Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, et al. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia*. 2010;53:2509-17.
 62. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
 63. Sedlis SP, Jurkowitz CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol*. 2009;104:1647-53.
 64. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2373-80.
 65. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ*. 2010;341:c4986.
 66. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
 67. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
 68. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367:20-9.
 69. Hemingway H, Philipson P, Chen R, Fitzpatrick NK, Damant J, Shipley M, et al. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med*. 2010;7:e1000286.
 70. Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, Omland T, Sloan S, Jarolim P, et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation*. 2012;125:233-40.
 71. Sutaria S, Philipson P, Fitzpatrick NK, Abrams K, Moreno SG, Timmis A, et al. Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease. *Heart*. 2012;98:615-22.
 72. Humphries SE, Drenos F, Ken-Dror G, Talmud PJ. Coronary heart disease risk prediction in the era of genome-wide association studies: current status and what the future holds. *Circulation*. 2010;121:2235-48.
 73. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858-67.
 74. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:868-77.
 75. Da Silva AD, Ribeiro RA, Rossini AP, Stella SF, Ritta HA, Stein R, et al. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2008;19:21-6.
 76. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res*. 2009;41:86-97.
 77. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med*. 2007;4:e270.
 78. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, et al. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1909-11.
 79. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine noninvasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J*. 2003;24:532-40.
 80. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate use criteria for echocardiography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1126-66.
 81. Korcarz CE, Hirsch AT, Bruce C, DeCara JM, Mohler ER, Pogue B, et al. Carotid intima-media thickness testing by non-sonographer clinicians: the office practice assessment of carotid atherosclerosis study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:117-22.
 82. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:93-111.
 83. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis*. 2011;219:917-24.
 84. O'Mahony MS, Sim MF, Ho SF, Steward JA, Buchalter M, Burr M. Diastolic heart failure in older people. *Age Ageing*. 2003;32:519-24.
 85. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation*. 1985;71:889-900.
 86. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1561-75.
 87. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1475-97.
 88. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation*. 2003;108:1263-77.
 89. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
 90. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300:1350-8.
 91. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-58.
 92. Diamond GA, Kaul S. Gone fishing!: on the "real-world" accuracy of computed tomographic coronary angiography: Comment on the "Ontario multidetector computed tomographic coronary angiography study". *Arch Intern Med*. 2011;171:1029-31.
 93. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:793-800.
 94. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med*. 1998;128:965-74.
 95. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J*. 1995;130:741-7.
 96. Heijnenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J*. 2007;154:415-23.
 97. McArdle BA, Dowsley TF, DeKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease? A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1828-37.
 98. De Jong MC, Genders TS, Van Geuns RJ, Moelker A, Hunink MG. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012;22:1881-95.
 99. Higgins JP, Williams G, Nagel JS, Higgins JA. Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *Am Heart J*. 2006;152:619-26.
 100. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1343-53.
 101. Hamon M, Fau G, Nee G, Ehtisham J, Morello R. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:29.

102. Schwitzer J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettler K, et al. MR-IMPACTII: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J.* 2012;34:775-81.
103. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1724-32.
104. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med.* 2008;359:2324-36.
105. Meijboom WB, Meijis MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, Van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2135-44.
106. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1719-28.
107. Chest pain of recent onset: Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin [citado 7 Ago 2013]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010. Clinical guideline 95. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG95>.
108. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J.* 2011;32:1316-30.
109. Miller TD, Roger VL, Hodge DO, Gibbons RJ. A simple clinical score accurately predicts outcome in a community-based population undergoing stress testing. *Am J Med.* 2005;118:866-72.
110. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, Van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213-24.
111. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, Desai MY, Mamuya W, Thomson L, et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2009;3:190-204.
112. Genders TS, Meijboom WB, Meijis MF, Schuijf JD, Mollet NR, Weustink AC, et al. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty. *Radiology.* 2009;253:734-44.
113. Belardinelli R, Lacialaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *Eur Heart J.* 2003;24:1304-13.
114. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med.* 2012;30:1042-7.
115. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation.* 2011;124:1239-49.
116. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation.* 1989;80:87-98.
117. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA.* 1998;280:913-20.
118. Chelliah R, Anantharam B, Burden L, Alhajiri A, Senior R. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:875-82.
119. Marwick TH, Shaw L, Case C, Vasey C, Thomas JD. Clinical and economic impact of exercise electrocardiography and exercise echocardiography in clinical practice. *Eur Heart J.* 2003;24:1153-63.
120. Mathera JA, Arain SA, Sinusas AJ, Finta L, Wackers FJ. Exercise testing with myocardial perfusion imaging in patients with normal baseline electrocardiograms: cost savings with a stepwise diagnostic strategy. *J Nucl Cardiol.* 1998;5:498-506.
121. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2008;9:415-37.
122. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:194-212.
123. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, et al. Comparison of Sulfur Hexafluoride Microbubble (SonoVue)-Enhanced Myocardial Echocardiography to gated Single Photon Emission Computerized Tomography for the Detection of Significant Coronary Artery Disease: a large European multicentre study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1353-61.
124. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease THE OPTIMIZE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1:145-52.
125. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation.* 2003;107:2120-6.
126. Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med.* 2012;53:1897-903.
127. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:521-47.
128. Al Jaroudi W, Iskandrian AE. Regadenoson: a new myocardial stress agent. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1123-30.
129. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, et al. Diagnostic accuracy of rest/ stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2006;13:24-33.
130. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation.* 2007;115:1464-80.
131. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietila M, Ukkonen H, Saraste A, et al. Cardiac positron emission tomography/ computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation.* 2010;122:603-13.
132. Nagel E, Lehmkuhl HB, BockschW, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 1999;99:763-70.
133. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, Roethemeyer S, Foell D, Gebker R, et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J.* 2004;25:1230-6.
134. Secknus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1234-40.
135. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, Salido TB, Kitzman DW, et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation.* 1999;100:1697-702.
136. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet.* 2012;379:453-60.
137. Heydari B, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Assessment of myocardial ischemia with cardiovascular magnetic resonance. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011;54:191-203.
138. Lockie T, Ishida M, Perera D, Chiribiri A, De Silva K, Kozierke S, et al. High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:70-5.
139. Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, Searle N, Jerosch-Herold M, Choudhury RP, et al. Cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging at 3-tesla for the detection of coronary artery disease: a comparison with 1.5-tesla. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2440-9.
140. Bernhardt P, Walcher T, Rottbauer W, Wöhrle J. Quantification of myocardial perfusion reserve at 1.5 and 3.0 Tesla: a comparison to fractional flow reserve. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28:2049-56.
141. Gaemperli O, Bengel FM, Kaufmann PA. Cardiac hybrid imaging. *Eur Heart J.* 2011;32:2100-8.
142. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Kuest SM, et al. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J.* 2011;32:1465-71.
143. Sabharwal NK, Stoykova B, Taneja AK, Lahiri A. A randomized trial of exercise treadmill ECG versus stress SPECT myocardial perfusion imaging as an initial diagnostic strategy in stable patients with chest pain and suspected CAD: cost analysis. *J Nucl Cardiol.* 2007;14:174-86.
144. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M, et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:261-91.
145. Garber AM, Solomon NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1999;130:719-28.
146. Yao SS, Qureshi E, Sherrid MV, Chaudhry FA. Practical applications in stress echocardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1084-90.
147. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:639-47.

148. Doesch C, Seeger A, Doering J, Herdeg C, Burgstahler C, Claussen CD, et al. Risk stratification by adenosine stress cardiac magnetic resonance in patients with coronary artery stenoses of intermediate angiographic severity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:424-33.
149. Yao SS, Bangalore S, Chaudhry FA. Prognostic implications of stress echocardiography and impact on patient outcomes: an effective gatekeeper for coronary angiography and revascularization. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:832-9.
150. Halliburton S, Arbab-Zadeh A, Dey D, Einstein AJ, Gentry R, George RT, et al. State-of-the-art in CT hardware and scan modes for cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6:154-63.
151. Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M, Martuscelli E, Pschierer I, Feuchtnr GM, et al. Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:1113-23.
152. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-32.
153. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:126-40.
154. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart*. 2009;95:1056-60.
155. Brodoefel H, Burgstahler C, Tsiflikas I, Reimann A, Schroeder S, Claussen CD, et al. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology*. 2008;247:346-55.
156. Chen CC, Chen CC, Hsieh IC, Liu YC, Liu CY, Chan T, et al. The effect of calcium score on the diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27 Suppl 1:37-42.
157. Van Werkhoven JM, De Boer SM, Schuijff JD, Cademartiri F, Maffei E, Jukema JW, et al. Impact of clinical presentation and pretest likelihood on the relation between calcium score and computed tomographic coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2010;106:1675-9.
158. Meijls MF, Meijboom WB, Prokop M, Mollet NR, Van Mieghem CA, Doevendans PA, et al. Is there a role for CT coronary angiography in patients with symptomatic angina? Effect of coronary calcium score on identification of stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009;25:847-54.
159. Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Coronary artery stenoses: accuracy of 64-detector row CT angiography in segments with mild, moderate, or severe calcification: a subanalysis of the CORE-64 trial. *Radiology*. 2011;261:100-8.
160. Alkadhi H, Scheffel H, Desbiolles L, Gaemperli O, Stolzmann P, Plass A, et al. Dual source computed tomography coronary angiography: influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy. *Eur Heart J*. 2008;29:766-76.
161. Westwood ME, Raatz HD, Misso K, Burgers L, Redekop K, Lhachimi SK, et al. Systematic review of the accuracy of dual-source cardiac CT for detection of arterial stenosis in difficult to image patient groups. *Radiology*. 2013;267:387-95.
162. Paech DC, Weston AR. A systematic review of the clinical effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:32.
163. Ropers D, Pohle FK, Kuettner A, Pflederer T, Anders K, Daniel WG, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. *Circulation*. 2006;114:2334-41.
164. Weustink AC, Nieman K, Pugliese F, Mollet NR, Meijboom WB, Van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography angiography in patients after bypass grafting: comparison with invasive coronary angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:816-24.
165. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:849-60.
166. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:404-11.
167. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an International Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:463-72.
168. Meijboom WB, Van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, Van Pelt N, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1469-75.
169. Min JK, Leipzig J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, Van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*. 2012;308:1237-45.
170. Kato S, Kitagawa K, Ishida N, Ishida M, Nagata M, Ichikawa Y, et al. Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: a national multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:983-91.
171. Sakuma H. Coronary CT versus MR angiography: the role of MR angiography. *Radiology*. 2011;258:340-9.
172. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.
173. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2009;157:132-40.
174. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J*. 2007;153:606-11.
175. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr, et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Catheterization and Interventions (SCAI). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991;24:75-83.
176. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355:253-9.
177. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1269-75.
178. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, Forslund L, Nasman P, Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Heart*. 2006;92:177-82.
179. Wilson PW, D'Agostino R Sr, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. 2012;125:695-703.
180. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3:772-9.
181. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation*. 1979;59:421-30.
182. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1993;118:81-90.
183. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90:2645-57.
184. Mahmarian JJ, Dakik HA, Filipchuk NG, Shaw LJ, Iskander SS, Ruddy TD, et al. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2458-67.
185. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2011;32:1012-24.
186. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1995;75:220-3.
187. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, Green A, Busch-Sorensen M, Tuxen C, et al. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart*. 2003;89:1422-49.
188. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet*. 2000;356:1592-7.
189. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991;325:849-53.
190. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J*. 2003;24:789-800.
191. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:83-90.
192. Olmos LI, Dakik H, Gordon R, Dunn JK, Verani MS, Quinones MA, et al. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise ²⁰¹Tl, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation*. 1998;98:2679-86.
193. Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation*. 2001;103:2566-71.
194. Lin FY, Dunning AM, Narula J, Shaw LJ, Gransar H, Berman DS, et al. Impact of an automated multimodality point-of-order decision support tool on rates of appropriate testing and clinical decision making for individuals with suspected coronary artery disease: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:308-16.
195. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation*. 1991;83:363-81.
196. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:535-43.
197. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing

- stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-7.
198. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:176-84.
 199. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2012;126:1858-68.
 200. Korosoglou G, Elhmidi Y, Steen H, Schellberg D, Riedle N, Ahrens J, et al. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1225-34.
 201. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007;115:1769-76.
 202. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:49-57.
 203. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1335-43.
 204. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1237-47.
 205. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation*. 1994;89:2015-25.
 206. Christian TF, Miller TD, Bailey KR, Gibbons RJ. Exercise tomographic thallium-201 imaging in patients with severe coronary artery disease and normal electrocardiograms. *Ann Intern Med*. 1994;121:825-32.
 207. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation*. 2002;105:823-9.
 208. Daugherty SL, Magid DJ, Kikla JR, Hokanson JE, Baxter J, Ross CA, et al. Gender differences in the prognostic value of exercise treadmill test characteristics. *Am Heart J*. 2011;161:908-14.
 209. Coelho-Filho OR, Seabra LF, Mongeon FP, Abdullah SM, Francis SA, Blankstein R, et al. Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:850-61.
 210. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:227-37.
 211. Nallamothu N, Ghods M, Heo J, Iskandrian AS. Comparison of thallium-201 singlephoton emission computed tomography and electrocardiographic response during exercise in patients with normal rest electrocardiographic results. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:830-6.
 212. Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H, Ference B, Wang Y, Ager J, et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart*. 2010;96:956-66.
 213. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, Althouse AD, Sansing VV, Beller GA, et al. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *J Nucl Cardiol*. 2012;19:658-69.
 214. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117:1283-91.
 215. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, et al. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Cardiol*. 2000;86:1-7.
 216. America YG, Bax JJ, Boersma E, Stokkel M, Van der Wall EE. Prognostic value of gated SPECT in patients with left bundle branch block. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:75-81.
 217. Tandogan I, Yetkin E, Yanik A, Ulusoy FV, Temizhan A, Cehreli S, et al. Comparison of thallium-201 exercise SPECT and dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2001;17:339-45.
 218. Biagini E, Shaw LJ, Poldermans D, Schinkel AF, Rizzello V, Elhendy A, et al. Accuracy of non-invasive techniques for diagnosis of coronary artery disease and prediction of cardiac events in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:1442-51.
 219. Biagini E, Schinkel AF, Elhendy A, Bax JJ, Rizzello V, Van Domburg RT, et al. Pacemaker stress echocardiography predicts cardiac events in patients with permanent pacemaker. *Am J Med*. 2005;118:1381-6.
 220. Picano E, Alaimo A, Chubuchny V, Plonska E, Baldo V, Baldini U, et al. Noninvasive pacemaker stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1305-10.
 221. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208.
 222. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
 223. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210-5.
 224. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358:1336-45.
 225. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, Cesarone MR, DeSanctis M, Incandela L, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis*. 2001;156:379-87.
 226. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006;27:713-21.
 227. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J*. 2008;29:2244-51.
 228. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003;108:1554-9.
 229. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS Jr, et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA*. 1999;282:1547-53.
 230. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, et al. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:193-200.
 231. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
 232. Harb SC, Cook T, Jaber WA, Marwick TH. Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: are outcomes altered? *Arch Intern Med*. 2012;172:854-61.
 233. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1329-40.
 234. Carryer DJ, Askev JW, Hodge DO, Miller TD, Gibbons RJ. The timing and impact of follow-up studies after normal stress single-photon emission computed tomography sestamibi studies. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:520-6.
 235. Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM Jr. Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation*. 1966;33:901-10.
 236. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362:886-95.
 237. Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, Slater JC, Bourassa MG, Vlachos HA, et al. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J*. 2002;144:826-33.
 238. Venkitchalam L, Kip KE, Mulukutla SR, Selzer F, Laskey W, Slater J, et al. Temporal trends in patient-reported angina at 1 year after percutaneous coronary revascularization in the stent era: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored 1997-2006 dynamic registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:607-15.
 239. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356:830-40.
 240. Panza JA, Laurienzo JM, Curriel RV, Unger EF, Quyyumi AA, Dilsizian V, et al. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:293-301.
 241. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Borgulya G, Sechtem U, Kaski JC. Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Clin Res Cardiol*. 2012;101:673-81.
 242. Yilmaz A, Hill S, Schaufele T, Vohringer M, Geissler A, Sechtem U. Exercise-induced spastic coronary artery occlusion at the site of a moderate stenosis: neither Prinzmetal's angina nor cardiac syndrome X but "Prinzmetal X". *Circulation*. 2010;122:e570-4.
 243. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris: preliminary report. *Am J Med*. 1959;27:375-88.
 244. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Inoue K, Suzuki J, Watanabe K, et al. Clinical and angiographical characteristics of acetylcholine-induced spasm: relationship to dose of intracoronary injection of acetylcholine. *Coron Artery Dis*. 2002;13:231-6.
 245. Matsubara T, Tamura Y, Yamazoe M, Hori T, Konno T, Ida T, et al. Correlation between arteriographic and electrocardiographic features during spasm in the left anterior descending coronary artery. *Coron Artery Dis*. 1997;8:525-35.
 246. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circ J*. 2010;74:1745-62.
 247. Maseri A, Davies G, Hackett D, Kaski JC. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction. *Circulation*. 1990;81:1983-91.

248. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet*. 1998;351:1165-9.
249. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, et al. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J*. 2013;34:258-67.
250. Sueda S, Saeki H, Otani T, Mineoi K, Kondou T, Yano K, et al. Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol*. 2000;85:391-4; A10.
251. Morales MA, Lombardi M, Distante A, Carpeggiani C, Reisenhofer B, L'Abbate A. Ergonovine-echo test to assess the significance of chest pain at rest without ECG changes. *Eur Heart J*. 1995;16:1361-6.
252. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, Wilson J, Mann T, Williams DO, et al. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol*. 1980;46:329-34.
253. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1249-55.
254. Lam T. Reversal of risk after quitting smoking. En: *IARC Handbooks of Cancer Prevention*. Tobacco Control. Vol. 11. Geneva: IARC, World Health Organization; 2007, p. 366.
255. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003041.
256. Hubbard R, Lewis S, Smith C, Godfrey C, Smeeth L, Farrington P, et al. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control*. 2005;14:416-21.
257. Ludvig J, Miner B, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2005;149:565-72.
258. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, McKool K, Pasternak RC, Chang Y, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med*. 2006;119:1080-7.
259. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J*. 2003;24:946-55.
260. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*. 2010;121:221-9.
261. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011;183:1359-66.
262. Filion KB, Elkhoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:24.
263. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2047-67.
264. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:686-94.
265. Frishman WH. Carvedilol. *Indian Heart J*. 1999;51:325-32.
266. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Pharm D, Corella D, et al; the PSL. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90.
267. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, Prokop L, Nehra A, Kopecky SL. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2011;171:1797-803.
268. Kloner R, Padma-Nathan H. Erectile dysfunction in patients with coronary artery disease. *Int J Impot Res*. 2005;17:209-15.
269. Russell ST, Khandheria BK, Nehra A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:782-94.
270. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol*. 2005;96:M85-93.
271. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:677-85.
272. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation*. 2004;110:674-8.
273. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:16-38.
274. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
275. Mancia GFR, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357.
276. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:1-17.
277. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(7):CD001800.
278. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162:571-84.e2.
279. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:1322-32.
280. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*. 2008;29:1350-8.
281. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523-34.
282. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77.
283. Henderson RA, O'Flynn N. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart*. 2012;98:500-7.
284. Thadani U, Fung HL, Darke AC, Parker JO. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol*. 1982;49:411-9.
285. Parker JO. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1993;72:871-6.
286. Chrysant SG, Glasser SP, Bittar N, Shahidi FE, Danisa K, Ibrahim R, et al. Efficacy and safety of extended-release isosorbide mononitrate for stable effort angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1993;72:1249-56.
287. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA*. 1988;260:2888-93.
288. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012;308:1340-9.
289. Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang CS. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1994;73:23-8.
290. De Vries RJ, Van den Heuvel AF, Lok DJ, Claessens RJ, Bernink PJ, Pasteuning WH, et al. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system versus atenolol in stable angina pectoris. The Netherlands Working Group on Cardiovascular Research (WCN). *Int J Cardiol*. 1996;57:143-50.
291. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*. 1996;17:96-103.
292. Van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, Tans AC, Liem KL, Lageweg NC, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol*. 1995;47:217-23.
293. Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:409-17.
294. Meyer TE, Adnams C, Commerford P. Comparison of the efficacy of atenolol and its combination with slow-release nifedipine in chronic stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1993;7:909-13.
295. Steffensen R, Grande P, Pedersen F, Haunso S. Effects of atenolol and diltiazem on exercise tolerance and ambulatory ischaemia. *Int J Cardiol*. 1993;40:143-53.
296. Parameashwar J, Keegan J, Mulcahy D, Phadke K, Sparrow J, Sutton GC, et al. Atenolol or nicardipine alone is as efficacious in stable angina as their combination: a double blind randomised trial. *Int J Cardiol*. 1993;40:135-41.
297. Foale RA. Atenolol versus the fixed combination of atenolol and nifedipine in stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 1993;14:1369-74.
298. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Björkander I, Eriksson SV, Forslund L, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J*. 1996;17:76-81.
299. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group*. *JAMA*. 2000;283:1295-302.
300. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
301. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1349-55.
302. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
303. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-

- Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2805-16.
304. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension treatment strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med*. 2005;67:398-406.
 305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2217-25.
 306. Haasenritter J, Bosner S, Vaucher P, Herzig L, Heinzl-Gutenbrunner M, Baum E, et al. Ruling out coronary heart disease in primary care: external validation of a clinical prediction rule. *Br J Gen Pract*. 2012;62:e415-21.
 307. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26:2529-36.
 308. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2009;30:540-8.
 309. Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, Harwerth RS, Smith EL 3rd. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:1124-36.
 310. Ranexa (Ranolazine) [citado 23 Ago 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000805/WC500045940.pdf
 311. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, Araki S, Usuku H, Matsubara J, et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis*. 2011; 214:415-21.
 312. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Scheinin M, Hesse B, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118:1250-8.
 313. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, Cokkinos D, Dargie H, Mathes P. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;37:279-88.
 314. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5:271-8.
 315. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution) [citado 9 Mar 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf
 316. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, Pallosi A, Setola E, Puccetti P, et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2003;146:e18.
 317. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45:469-91.
 318. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA_{1c} in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J*. 2006;27:42-8.
 319. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1775-83.
 320. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation*. 2009;119:2032-9.
 321. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buros JL, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1510-6.
 322. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2038-45.
 323. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375:2161-7.
 324. Opie LH. Allopurinol for heart failure: novel mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:809-12.
 325. Wagner F, Gohlke-Barwolf C, Trenk D, Jahnchen E, Roskamm H. Differences in the antiischaemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 1991;12:994-9.
 326. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1547-55.
 327. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J*. 2008;29:1327-34.
 328. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:817-21.
 329. Opie LH, Horowitz JD. Nitrates and newer anti-anginals. En: *Drugs for the heart*. 8.^a ed. Elsevier; 2012.
 330. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011;342:d2549.
 331. Lieve MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials*. 2011;12:23.
 332. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308:81-106.
 333. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
 334. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sorensen S, Omblus R. Double blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*. 1992;340:1421-5.
 335. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329-39.
 336. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120:2577-85.
 337. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27:1166-73.
 338. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
 339. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375:283-93.
 340. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-309.
 341. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404-13.
 342. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
 343. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
 344. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1982-8.
 345. Larson DM, Menssen KM, Sharkey SW, Duval S, Schwartz RS, Harris J, et al. "False-positive" cardiac catheterization laboratory activation among patients with suspected ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007;298:2754-60.
 346. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA*. 2010;304:1821-30.
 347. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012;367:2100-9.
 348. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
 349. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
 350. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355:1575-81.
 351. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
 352. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
 353. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons-Sky ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic

- dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006;368:581-8.
354. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
 355. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2058-68.
 356. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906.
 357. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-28.
 358. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
 359. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547-53.
 360. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
 361. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001;286:954-9.
 362. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005;352:1092-102.
 363. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005;352:1071-80.
 364. Salisbury AC, Kosiborod M. Hospital-acquired anemia in patients with cardiovascular disease: incidence, outcomes, and opportunities for prevention. *Rev Cardiovasc Med*. 2012;13:e150-60.
 365. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitchalam L, Jones PG, Van den Berghe G, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA*. 2012;307:157-64.
 366. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994;308:235-46.
 367. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol*. 1985;56:242-6.
 368. Chen JW, Lee WL, Hsu NW, Lin SJ, Ting CT, Wang SP, et al. Effects of short term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina. *Am J Cardiol*. 1997;80:32-8.
 369. Albertsson PA, Emanuelsson H, Milsom I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and STsegment depression in syndrome X. *Int J Cardiol*. 1996;54:13-20.
 370. Amin AP, Salisbury AC, McCullough PA, Gosch K, Spertus JA, Venkitchalam L, et al. Trends in the incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2012;172:246-53.
 371. Fabian E, Varga A, Picano E, Vajo Z, Ronaszeki A, Csanady M. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *Am J Cardiol*. 2004;94:652-5.
 372. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol*. 1999;84:854-6; A8.
 373. Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A. Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1450-3.
 374. Cannon RO 3rd, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 1994;330:1411-7.
 375. Svegliola GA, Sestito A, Spinelli A, Cioni B, Infusino F, Papacci F, et al. Long-term follow-up of patients with cardiac syndrome X treated by spinal cord stimulation. *Heart*. 2007;93:591-7.
 376. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation*. 1988;78:1-9.
 377. Frenneaux M, Kaski JC, Brown N, Maseri A. Refractory variant angina relieved by guanethidine and clonidine. *Am J Cardiol*. 1988;62:832-3.
 378. Gasparone A, Tomai F, Versaci F, Ghini AS, Polisca P, Crea F, et al. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol*. 1999;84:96-8; A8.
 379. Abbate A, Hamza M, Cassano AD, Melchior R, Roberts C, Grizzard J, et al. Sympathectomy as a treatment for refractory coronary artery spasm. *Int J Cardiol*. 2012;161:e7-9.
 380. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355:1006-17.
 381. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289:853-63.
 382. Singh M, Gersh BJ, Lennon RJ, Ting HH, Holmes DR Jr, Doyle BJ, et al. Outcomes of a system-wide protocol for elective and nonelective coronary angioplasty at sites without on-site surgery: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:501-8.
 383. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:937-48.
 384. Schomig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Kaiser C, et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1373-80.
 385. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. 2012;33:606-13.
 386. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:2507-16.
 387. Hung MJ, Cherng WJ, Yang NI, Cheng CW, Li LF. Relation of high-sensitivity C-reactive protein level with coronary vasospastic angina pectoris in patients without hemodynamically significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96:1484-90.
 388. Mori F, Uchida T, Byun T, Tanino S, Imamura K, Oomori H, et al. [Cardiac events in vasospastic angina: site and morphology of coronary artery spasm is related to the long-term prognosis of vasospastic angina]. *J Cardiol*. 1999;33:191-9.
 389. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-30.
 390. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D, Filion KB. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation*. 2009;119:1634-42.
 391. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:1940-8.
 392. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1569-77.
 393. Airolidi F, Colombo A, Morici N, Latib A, Cosgrave J, Buellesfeld L, et al. Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation*. 2007;116:745-54.
 394. Schulz S, Schuster T, Mehilli J, Byrne RA, Ellert J, Massberg S, et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*. 2009;30:2714-21.
 395. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125:2015-26.
 396. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation*. 2012;125:505-13.
 397. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-15.
 398. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26:725-31.
 399. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:177-84.
 400. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991-1001.
 401. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2009;120:1505-12.
 402. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, Tanaka N, Muller O, Trana C, et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1274-81.
 403. Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, Wongpraparat N, Leesar MA. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2004;110:2831-6.
 404. Barlis P, Schmitt JM. Current and future developments in intracoronary optical coherence tomography imaging. *EuroIntervention*. 2009;4:529-33.

405. Pijls NH, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, Van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2105-11.
406. Prati F, Regar E, Mintz GS, Arbustini E, Di Mario C, Jang IK, et al. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2010;31:401-15.
407. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med*. 1986;314:1-6.
408. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Kasanuki H. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2001;104:2164-70.
409. Dion R, Glineur D, Derouck D, Verhelst R, Noirhomme P, El Khoury G, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17:407-14.
410. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet*. 2001;358:870-5.
411. Grau JB, Ferrari G, Mak AW, Shaw RE, Brizzio ME, Mindich BP, et al. Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery versus single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:770-5; discussion 776.
412. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:101-8.
413. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, et al. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J*. 2010;31:2470-81.
414. Athanasiou T, Saso S, Rao C, Vecht J, Grapsa J, Dunning J, et al. Radial artery versus saphenous vein conduits for coronary artery bypass surgery: forty years of competition: which conduit offers better patency? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:208-20.
415. Benedetto U, Angeloni E, Refice S, Sinatra R. Radial artery versus saphenous vein graft patency: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:229-31.
416. Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial: five-year angiographic follow-up. *Circulation*. 2008;117:2859-64.
417. Deb S, Cohen EA, Singh SK, Une D, Laupacis A, Fremes SE. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:28-35.
418. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Kato T, Umemoto T. Off-pump coronary artery bypass sacrifices graft patency: meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:e2-3.
419. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009;361:1827-37.
420. Buffolo E, Andrade JC, Succi JE, Leao LE, Cueva C, Branco JN, et al. [Direct revascularization of the myocardium without extracorporeal circulation. Description of the technic and preliminary results]. *Arq Bras Cardiol*. 1982;38:365-73.
421. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*. 2012;366:1489-97.
422. Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J*. 2012;33:1257-67.
423. Hannan EL, Wu C, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Culliford AT, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation*. 2007;116:1145-52.
424. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, et al. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1142-7.
425. Kuss O, Von Salviati B, Borgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:829-35; 835.e1-13.
426. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome — A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2013;168:915-21.
427. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-72.
428. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, Van den Brand M, Kappetein AP, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention*. 2009;5:50-6.
429. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1617-25.
430. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1607-16.
431. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1985-91.
432. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1997;96:748-55.
433. Madsen JK, Nielsen TT, Grande P, Eriksen UH, Saunamaki K, Thayssen P, et al. Revascularization compared to medical treatment in patients with silent vs. symptomatic residual ischemia after thrombolysed myocardial infarction: the DANAMI study. *Cardiology*. 2007;108:243-51.
434. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:2395-407.
435. Yousef ZR, Redwood SR, Bucknall CA, Sulke AN, Marber MS. Late intervention after anterior myocardial infarction: effects on left ventricular size, function, quality of life, and exercise tolerance: results of the Open Artery Trial (TOAT Study). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:869-76.
436. Steg PG, Thuair C, Himbert D, Carrie D, Champagne S, Coisne D, et al. DECOPI (DESobstruction CORonaire en Post- Infarctus): a randomized multi-centre trial of occluded artery angioplasty after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25:2187-94.
437. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med*. 1989;321:612.
438. SWIFT trial of delayed elective intervention v conservative treatment after thrombolysis with anistreplase in acute myocardial infarction. SWIFT (Should We Intervene Following Thrombolysis?) Trial Study Group. *BMJ*. 1991;302:555-60.
439. Barbash GI, Roth A, Hod H, Modan M, Miller HI, Rath S, et al. Randomized controlled trial of late in-hospital angiography and angioplasty versus conservative management after treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1990;66:538-45.
440. Verheugt FW. Lyse now, stent later: the grace of GRACIA. *Lancet*. 2004;364:1014-5.
441. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1326-35.
442. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet*. 2010;375:763-72.
443. Cassar A, Holmes DR Jr, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:1130-46.
444. Kaiser GC, Davis KB, Fisher LD, Myers WO, Foster ED, Passamani ER, et al. Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89:513-24.
445. Yusuf S, Zucker D, Chalmers TC. Ten-year results of the randomized control trials of coronary artery bypass graft surgery: tabular data compiled by the collaborative effort of the original trial investigators. Part 1 of 2. *Online J Curr Clin Trials*. 1994;(145).
446. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:1013-125.
447. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation*. 2003;108:2439-45.
448. Vlietstra RE, Assad-Morell JL, Frye RL, Elveback LR, Connolly DC, Ritman EL, et al. Survival predictors in coronary artery disease. Medical and surgical comparisons. *Mayo Clin Proc*. 1977;52:85-90.
449. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation*. 1983;68:785-95.
450. O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH, Smith PK, Newman MF, Landolfo KP, et al. Comparison of coronary artery bypass grafting versus medical therapy on long-term outcome in patients with ischemic cardiomyopathy (a 25-year experience from the Duke Cardiovascular Disease Databank). *Am J Cardiol*. 2002;90:101-7.
451. Tarakji KG, Brunken R, McCarthy PM, Al-Chekakie MO, Abdel-Latif A, Pothier CE, et al. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2006;113:230-7.
452. Tsuyuki RT, Shrive FM, Galbraith PD, Knudtson ML, Graham MM. Revascularization in patients with heart failure. *CMAJ*. 2006;175:361-5.
453. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med*. 1985;312:1665-71.
454. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, et al. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J*. 2001;142:119-26.
455. Jones EL, Weintraub WS. The importance of completeness of revascularization during long-term follow-up after coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:227-37.
456. Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, Fisher LD, Kosinski AS, Mock MB, et al. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;97:487-95.

457. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, DeLong ER, et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1420-8; discussion 1428-9.
458. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med*. 1988;319:332-7.
459. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122:949-57.
460. Myers WO, Gersh BJ, Fisher LD, Mock MB, Holmes DR, Schaff HV, et al. Medical versus early surgical therapy in patients with triplevessel disease and mild angina pectoris: a CASS registry study of survival. *Ann Thorac Surg*. 1987;44:471-86.
461. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*. 1997;95:2037-43.
462. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Battles D, Brunken RC, et al. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116:997-1004.
463. Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, Miller TD, Frye RL, Hodge DO, et al. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2005;112:1311-6.
464. Hlatky MA, Cotugno HE, Mark DB, O'Connor C, Califf RM, Pryor DB. Trends in physician management of uncomplicated acute myocardial infarction, 1970 to 1987. *Am J Cardiol*. 1988;61:515-8.
465. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2012;164:243-50.
466. Takaro T, Hultgren HN, Lipton MJ, Detre KM. The VA cooperative randomized study of surgery for coronary arterial occlusive disease II. Subgroup with significant left main lesions. *Circulation*. 1976;54:III107-17.
467. Takaro T, Hultgren HN, Detre KM, Peduzzi P. The Veterans Administration Cooperative Study of stable angina: current status. *Circulation*. 1982;65:60-7.
468. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344:563-70.
469. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Rogers WJ. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation*. 1989;79:1171-9.
470. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation*. 1995;91:2335-44.
471. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:857-81.
472. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med*. 1992;326:10-6.
473. Pitt B, Waters D, Brown WV, Van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:70-6.
474. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet*. 1997;350:461-8.
475. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:951-7.
476. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation*. 2004;110:1213-8.
477. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, et al. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:469-79.
478. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, Kent K, Lago RM, Lezama C, et al. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2011;123:1492-500.
479. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2007;115:1082-9.
480. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005;293:477-84.
481. Taggart DP, Boyle R, De Belder MA, Fox KA. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart*. 2011;97:445-6.
482. Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38 Suppl:S1-52.
483. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stahle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2125-34.
484. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381:629-38.
485. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med*. 2005;352:2174-83.
486. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, et al. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation*. 2005;112:1371-6.
487. Wu C, Zhao S, Wechsler AS, Lahey S, Walford G, Culliford AT, et al. Long-term mortality of coronary artery bypass grafting and bare-metal stenting. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:2132-8.
488. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*. 2012;366:1467-76.
489. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011;364:1718-27.
490. Taggart DP, Thomas B, Ferguson L. Coronary artery bypass grafting is still the best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1966-75.
491. Frishman WH. Silent myocardial ischemia: is it a clinical entity that requires therapy? *Heart Dis*. 1999;1:263.
492. Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K, et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2011;306:53-61.
493. Allender S, Scarborough P, O'Flaherty M, Capewell S. Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: Possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health*. 2008;8:148.
494. Maas AH, Van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J*. 2011;32:1362-8.
495. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyorala K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation*. 2008;117:1526-36.
496. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation*. 1998;98:1279-85.
497. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Maron DJ, Hartigan PM, Sedlis SP, et al. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). *Am J Cardiol*. 2009;104:1-4.
498. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:417-25.
499. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, Bairey Merz CN, Sopko G, Bavry AA, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol*. 2010;23:511-9.
500. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:1-17.
501. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e123-210.
502. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:2574-609.
503. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-

- analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
504. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334:1084-9.
505. Pfisterer M, Kaiser C, Jeger R. No one-size-fits-all: A tailored approach to antithrombotic therapy after stent implantation. *Circulation*. 2012;125:471-3.
506. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2149-56.
507. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:616-26.
508. Riley RF, Don CW, Powell W, Maynard C, Dean LS. Trends in coronary revascularization in the United States from 2001 to 2009: recent declines in percutaneous coronary intervention volumes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:193-7.
509. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1833-40.
510. Warshafsky S, Packard D, Marks SJ, Sachdeva N, Terashita DM, Kaufman G, et al. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke. *J Gen Intern Med*. 1999;14:763-74.
511. Andrell P, Yu W, Gersbach P, Gillberg L, Pehrsson K, Hardy I, et al. Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris: results from the European Angina Registry Link Study (EARL). *Heart*. 2010;96:1132-6.
512. Taylor RS, De Vries J, Buchser E, Dejongste MJ. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2009;9:13.
513. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:807-16.
514. Frishman WH. Recent advances in cardiovascular pharmacology. *Heart Dis*. 1999;1:68-90.

ANEXO

El anexo a la Guía de Práctica Clínica de la ESC sobre cardiopatía isquémica estable 2013 contiene material adicional que puede aclarar algunas cuestiones del texto principal. La numeración de las secciones de este anexo se corresponde con la utilizada en el texto principal.

3. FISIOPATOLOGÍA

3.1. Correlación entre los síntomas y el sustrato anatómico y funcional subyacente

Las presentaciones clínicas sintomáticas más importantes de la cardiopatía isquémica estable incluyen: *a*) la angina estable crónica clásica causada por estenosis epicárdica; *b*) la angina causada por disfunción microvascular (angina microvascular); *c*) la angina causada por vasospasmo (angina vasospástica), y *d*) la miocardiopatía isquémica sintomática (véase más adelante). Además de la angina o en su lugar (equivalentes de angina), pueden producirse disnea, fatiga, palpitaciones o síncope. La angina microvascular (véase la sección 6.7.1 del texto principal) puede ser difícil de distinguir de la angina clásica (véase la sección 6.1 del texto principal) debido a que ambas se relacionan con el ejercicio. La angina vasospástica pura, a diferencia de la angina clásica o la microvascular, se caracteriza por angina en reposo con tolerancia al ejercicio conservada. Debido a que los síntomas no reflejan el alcance de la enfermedad subyacente, los pacientes con cardiopatía isquémica (CI) estable (CIE) pueden estar totalmente asintomáticos pese a la isquemia o sufrir isquemia sintomática y asintomática, o estar asintomáticos después de una fase sintomática, bien espontáneamente, bien por el tratamiento médico o tras una adecuada revascularización¹. En este contexto, las pruebas de estrés miocárdico ayudan a discriminar entre la auténtica ausencia de isquemia y la isquemia silente inducible.

Las relativamente estables alteraciones estructurales y funcionales de los vasos epicárdicos y de la microcirculación coronaria en la CIE se asocian a un patrón de los síntomas bastante regular en el tiempo. Sin embargo, en algunos pacientes, el umbral de los síntomas puede variar considerablemente de un día a otro, e incluso durante el mismo día, debido a la variabilidad de la vasoconstricción en la zona del estrechamiento epicárdico (estenosis dinámica) o de los vasos coronarios distales o colaterales, o debido a que los determinantes de la demanda miocárdica sufren fluctuaciones. Factores como la temperatura ambiente, el estrés mental y las influencias neurohormonales también pueden participar². Por lo tanto, en pacientes con CIE, el dolor torácico puede presentarse ocasionalmente incluso en reposo³, independientemente de si su origen es epicárdico o microvascular. Puede ser difícil distinguir entre este patrón mixto y estable inducido por el esfuerzo y la angina funcional en reposo de un síndrome coronario agudo (SCA) causado por una complicación aterotrombótica de la CI, aunque las elevaciones y descensos típicos de las concentraciones de troponina normalmente permiten identificar este último mecanismo^{4,5}.

3.2. Histología de las lesiones epicárdicas en la enfermedad coronaria estable frente al síndrome coronario agudo

En cuanto a la histología, las lesiones ateroscleróticas epicárdicas de los pacientes con CIE, comparadas con los que sufren un SCA, muestran menos frecuentemente erosión o rotura del recubrimiento endotelial. Estas lesiones son típicamente fibróticas, con pocas células, núcleos pequeños y necróticos, capas fibróticas gruesas y escasez o ausencia de trombos suprayacentes⁶. Por el contrario, las lesiones causantes de SCA muestran típicamente rotura o desgarro de una capa fibrosa fina, con exposición hacia la luz del vaso de material del núcleo necrótico, grande, blando y protrombótico (que

contiene células macrófagas, cristales de colesterol, materiales residuales, infiltrados de monocitos y neutrófilos, neovascularización, hemorragia intraplaca) que pueden desencadenar trombosis oclusiva o suboclusiva⁷.

3.3. Patogenia del vasospasmo

La presencia de constricción focal intensa (espasmo) de una arteria epicárdica normal o aterosclerótica determina la angina vasospástica⁸. El espasmo puede ser también multifocal o difuso, y en este caso suele ser más pronunciado en arterias coronarias distales⁹. Lo causan predominantemente estímulos vasoconstrictores que actúan sobre células vasculares de músculo liso hiperreactivas, aunque también puede haber disfunción endotelial¹⁰. Por el momento, no está claro si el mismo mecanismo causa la forma más común del vasospasmo distal difuso o son otros diferentes¹⁰. Se desconocen las causas de la hiperreactividad de las células de músculo liso, pero se han propuesto varios factores que podrían contribuir¹⁰, como un aumento de la actividad celular de la Rho-cinasa, las alteraciones de los canales de potasio sensibles a adenosina trifosfato (ATP) y el transporte inverso de Na⁺-H⁺. Otros factores que pueden contribuir son los desequilibrios en el sistema nervioso autónomo, el aumento de las concentraciones intracoronarias de sustancias vasoconstrictoras, como la endotelina, y los cambios hormonales, como los que ocurren tras una ooforectomía¹⁰. Mientras que el espasmo focal, y frecuentemente oclusivo, se asocia típicamente con la elevación del segmento ST (angina variante o angina de Prinzmetal) —que, a diferencia de la elevación del ST causada por una oclusión epicárdica trombótica, suele ser transitoria y se resuelve rápidamente con nitratos sublinguales⁸—, la vasoconstricción distal rara vez es oclusiva y normalmente lleva a la depresión del segmento ST⁹. La reacción espástica de tipo difusa distal se encuentra habitualmente en pacientes con un cuadro clínico de angina microvascular⁹, mientras que el espasmo focal se encuentra típicamente en pacientes con angina variante⁸. El espasmo coronario, especialmente de tipo focal oclusivo, en ocasiones puede ser la causa del infarto de miocardio (IM)⁸.

3.4. Miocardiopatía isquémica

El cuadro clínico de la CIE puede estar dominado por síntomas y signos de disfunción ventricular, una entidad que se ha llamado miocardiopatía isquémica y representa una gran proporción de las «miocardiopatías dilatadas» de los países desarrollados, que resultan de un solo infarto previo de gran extensión (que afecta a más del 20% de la masa miocárdica) o de múltiples infartos pequeños. La dilatación ventricular progresiva o la disfunción sistólica (remodelado adverso) pueden desarrollarse con los años. Las causas subyacentes a la presencia de remodelado en algunos pacientes pero no en otros, a pesar de que la extensión de la necrosis sea similar, siguen siendo cuestión de debate. En algunos pacientes, la disfunción resulta de la hibernación miocárdica¹¹. A su vez, la hibernación puede ser el resultado de múltiples episodios de aturdimiento miocárdico repetitivo¹¹. La miocardiopatía isquémica se trata con más detalle en la guía de la ESC sobre insuficiencia cardíaca¹², pero no en el presente documento.

3.5. Disfunción microvascular

La disfunción primaria de pequeñas arterias coronarias de diámetro < 500 μm es la causa subyacente de la angina microvascular. En estos casos, la reserva de flujo coronario (RFC) está afectada sin que haya obstrucción de las arterias epicárdicas, debido a una vasodilatación metabólica no homogénea que puede favorecer el fenómeno de «robo» coronario o por vasoconstricción prearteriolar/arteriolar inadecuada o por otras causas que alteran el área luminal transversal¹³. Entidades como la hipertrofia ventricular, la isquemia miocár-

dica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus (DM) también pueden afectar a la microcirculación y disminuir la RFC en ausencia de estrechamiento en los vasos epicárdicos¹⁴.

3.6. Evaluación de la gravedad de la estenosis mediante la reserva de flujo coronario y la reserva fraccional de flujo

Una consecuencia fisiopatológica de las estenosis epicárdicas críticas es la reducción de la RFC. La RFC se calcula como el cociente entre el flujo coronario absoluto, determinado durante la máxima vasodilatación coronaria, y el flujo en reposo, y es una medición integrada del flujo máximo a través de las grandes arterias epicárdicas y la microcirculación. La liberación de metabolitos isquémicos, como la adenosina, en la zona del miocardio hipoperfundido hacia la arteria estenótica dilata las prearteriolas y arteriolas distales. Esto favorece la perfusión local, pero al precio de «consumir» parte de la reserva de flujo normalmente disponible. La RFC de sujetos sanos es de 3,5-5,15, mientras que los pacientes con una estenosis epicárdica significativa tienen una RFC < 2-2,5¹⁶. Los pacientes con una RFC < 2 tienen un pronóstico adverso, aunque no haya enfermedad de los vasos epicárdicos que indique la presencia de enfermedad microvascular grave¹⁷. Los valores de RFC 2,5-3,5 son difíciles de interpretar, pero podrían indicar formas más leves de disfunción coronaria microvascular, con/sin enfermedad epicárdica asociada.

Una placa aterosclerótica protuberante dentro de una arteria epicárdica no solo puede causar una reducción de la RFC, sino también una caída de la presión trasestenótica desde la aorta proximal al segmento coronario distal a la estenosis. Cuando el cociente entre la presión distal y la presión aórtica durante la máxima vasodilatación coronaria —definido como reserva fraccional de flujo (RFF)— es $\leq 0,8$, la perfusión está limitada y puede llegar a ser inadecuada cuando aumenta la demanda miocárdica de oxígeno¹⁸. Los determinantes más importantes de la demanda miocárdica de oxígeno son la presión arterial (PA), la frecuencia cardíaca, la contractilidad y las condiciones de carga ventricular. La gravedad de la estenosis angiográfica que causa una reducción crítica de la RFF es variable y depende de la configuración y la longitud de la estenosis, la cantidad y la viabilidad del miocardio dependiente, la circulación colateral y la disfunción microvascular. Sin embargo, aunque una estenosis > 50% se considera el umbral típico, solamente un tercio de todas las estenosis con un 50-70% del diámetro reducen la RFF a $\leq 0,80$ ¹⁹. La vasoconstricción epicárdica puede modificar transitoriamente la gravedad hemodinámica de una estenosis excéntrica, y reducir, por lo tanto, el umbral isquémico o anginoso; por este motivo, la RFF se determina después de la inyección intracoronaria de nitratos, para obtener la dilatación máxima de la estenosis. La RFF se trata con más detalle en el texto principal (véase la sección 8.1.2) en el contexto de la revascularización.

6. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

6.1. Síntomas y signos

6.1.1. Diferenciación de los síntomas causados por la enfermedad epicárdica frente a la enfermedad coronaria funcional

La categorización de los tipos de angina, como se muestra en la tabla 4 del texto principal, además de tener utilidad clínica, es una parte fundamental de la estimación de la probabilidad pretest de enfermedad coronaria epicárdica. Sin embargo, no debemos olvidar que las manifestaciones del dolor torácico son tan variables, incluso en el mismo paciente, que no se puede diferenciar con un nivel de certeza razonable los síntomas causados por una estenosis epicárdica de los causados por enfermedad funcional en la microvasculatura o espasmo. Por eso, suele ser inevitable realizar pruebas de isquemia o pruebas de imagen para visualizar la anatomía coronaria. La dificultad de diferenciar la enfermedad coronaria funcional de la anatómica puede explicar que, incluso

en los primeros tiempos de la angiografía coronaria cuando las indicaciones para este procedimiento eran más restrictivas que hoy, cerca del 40% de los pacientes tenían una angiografía coronaria normal o casi normal²⁰, un porcentaje similar al actual²¹.

6.1.2. Angina estable frente a angina inestable

En el momento de realizar la historia clínica del paciente, es importante diferenciar entre la angina estable y la angina inestable (AI); esta aumenta significativamente el riesgo de un SCA a corto plazo. Las características de la AI se han descrito en la reciente guía de la ESC sobre el manejo del SCA en pacientes sin elevación persistente del segmento ST⁴.

La AI puede presentarse de tres maneras: a) como angina en reposo, por ejemplo, dolor de naturaleza y localización características pero que ocurre en reposo y durante periodos de hasta 20 min; b) angina de nueva aparición, es decir, un episodio reciente de angina moderada-grave de nueva aparición (clase II-III de la CCS), o c) angina *in crescendo* o que aumenta rápidamente, por ejemplo, en caso de CIE que aumenta progresivamente de gravedad e intensidad con un umbral más bajo de esfuerzo (como mínimo clase III de la CCS) durante un periodo corto, de 4 semanas o menos. El diagnóstico y el tratamiento de la angina que cumple estos criterios se tratan en la guía de la ESC para el manejo del SCA⁴.

La angina de nueva aparición generalmente se clasifica como AI. Sin embargo, si la angina ocurre por primera vez por un esfuerzo intenso, como correr durante un periodo largo o a paso muy acelerado (clase I de la CCS), esta angina de nueva aparición corresponde a la definición de angina estable, más que a la de AI⁴.

Por otra parte, entre los pacientes con AI, es preciso diferenciar a los pacientes con riesgo alto, medio y bajo^{4,22}. Para los pacientes con AI de bajo riesgo, se recomienda aplicar los algoritmos diagnósticos y pronósticos propuestos en el texto principal de esta guía, una vez que haya remitido el periodo de inestabilidad⁴.

Los pacientes con AI de bajo riesgo se caracterizan por⁴:

- Ausencia de dolor torácico recurrente en reposo.
- Ausencia de signos de insuficiencia cardíaca.
- Ausencia de alteraciones en el electrocardiograma inicial (ECG) o en un segundo ECG (a las 6-9 h).
- Ausencia de elevación de la troponina (a la llegada del paciente y después de 6-9 h).
- El riesgo bajo se define aplicando los siguientes métodos de estratificación del riesgo: un *score* ≤ 108 del método GRACE (*Global Registry of Acute Cardiac Events*) o un grado TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) 0-2.

Según la definición anterior, gran número de pacientes con CIE pasaría por un periodo de AI, por lo que existe una evidente superposición entre la clasificación de la angina estable y la inestable. Por ejemplo, los pacientes con afección microvascular frecuentemente refieren una combinación de disnea por esfuerzo y ataques ocasionales de angina en reposo. No se debe malinterpretar como AI estos ataques de angina en reposo, sino como parte del cuadro clínico de la CIE, especialmente si ocurren en las primeras horas del día o poco después de levantarse³.

Frecuentemente resulta difícil, si no imposible, distinguir entre la CIE (con ataques superpuestos de vasospasmo que causa dolor torácico en reposo) y la auténtica AI, especialmente cuando las alteraciones del segmento ST están presentes en el ECG en reposo. Distinguir entre estas dos entidades resulta incluso más difícil en un servicio de urgencias con excesiva actividad, por lo que en algunas ocasiones se realizan angiografías urgentes que finalmente muestran arterias coronarias normales o sin obstrucción. Este hecho quedó documentado en los primeros tiempos de la angiografía coronaria²³ y no ha cambiado en la actualidad^{24,25}.

6.2.1. Pruebas cardíacas no invasivas

6.2.1.1. Bioquímica

Los títulos elevados de péptidos natriuréticos se asocian fuertemente con un aumento del riesgo de eventos cardíacos adversos en pacientes con CIE. En un estudio de prevención de eventos cardíacos mediante la enzima de conversión de la angiotensina, los títulos plasmáticos elevados del péptido natriurético auricular de región media, proadrenomedulina de región media y proendotelina-1 C-terminal se asociaron independientemente a un aumento del riesgo de muerte cardiovascular o insuficiencia cardíaca en la CIE con la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) conservada²⁶. El tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) redujo significativamente el riesgo de muerte cardiovascular o insuficiencia cardíaca en los pacientes con títulos elevados de uno o dos biomarcadores cardíacos. Por ello, la combinación de biomarcadores podría ser útil para seleccionar a los pacientes con CIE que se beneficiarían del tratamiento con IECA. Sin embargo, no está claro aún si el aumento de riesgo asociado a títulos elevados de péptidos natriuréticos es suficiente para cambiar el manejo del paciente y mejorar los resultados clínicos o la coste-efectividad²⁷. Por lo tanto, hasta la fecha no hay suficiente evidencia para recomendar la determinación sistemática de los títulos de péptidos natriuréticos para el manejo de los pacientes con CIE.

Asimismo, la información disponible no permite establecer con claridad en qué medida la modificación de otros índices bioquímicos adicionales puede mejorar las actuales estrategias de tratamiento para recomendar su uso en todos los pacientes.

No obstante, estas determinaciones pueden ser útiles para algunos pacientes seleccionados, por ejemplo, para identificar alteraciones hemostáticas en pacientes con un IM previo, sin factores de riesgo convencionales ni historia familiar significativa de enfermedad coronaria.

También se debe adoptar una actitud cautelosa respecto a las pruebas genéticas para mejorar la evaluación del riesgo en la cardiopatía isquémica. Actualmente se están desarrollando estudios sobre polimorfismos mononucleótidos conocidos y nuevos, detectados en estudios que valoran la asociación entre genoma y riesgo, para estimar su impacto más allá de los factores coronarios de riesgo convencionales²⁸.

6.2.3. Principios de las pruebas diagnósticas

La angiografía coronaria invasiva (ACI) sigue siendo el patrón de referencia a la hora de visualizar la enfermedad coronaria epicárdica, si bien la información que ofrece esta técnica se refiere solamente a la luz del vaso, y no a la placa. En la mayoría de los pacientes, la ACI no permite evaluar las alteraciones funcionales de las arterias coronarias epicárdicas o de la microvasculatura. Alternativamente, la anatomía coronaria puede visualizarse mediante angiografía coronaria por tomografía computarizada (ATC) o por resonancia magnética cardíaca (RMC). Ambas técnicas proporcionan información adicional sobre la placa que rodea la luz del vaso, pero no sobre la función de las arterias epicárdicas o las condiciones de la microvasculatura.

El diagnóstico de CIE suele apoyarse también en pruebas funcionales, como el ECG de esfuerzo y las pruebas de imagen con estrés. Estas pruebas ofrecen información importante sobre la relación causal entre la isquemia y la presentación de los síntomas. Sin embargo, la distinción entre lesiones epicárdicas y disfunción microvascular es difícil.

La elección entre diferentes técnicas diagnósticas se describe en el texto principal, pero algunos aspectos importantes para la elección de las técnicas propuestas se explican en los siguientes párrafos.

Las guías de práctica clínica sobre diagnóstico del dolor torácico recomiendan pautas pensadas para optimizar el proceso diagnóstico,

de forma que se minimice el número de resultados falsos positivos y falsos negativos²⁹⁻³¹. Las recomendaciones se basan sobre todo en estimaciones de la prevalencia de la enfermedad coronaria en poblaciones caracterizadas por sexo, edad y síntomas. No obstante, las estimaciones obtenidas en los años setenta por Diamond et al³², empleadas en la edición anterior de esta guía³¹, podrían no ser adecuadas para las poblaciones actuales. La disminución de las tasas de muerte por CI son compatibles con una posible disminución de la prevalencia de esta enfermedad por la edad^{33,34}. Esta posibilidad también podría estar relacionada con la reducción de la prevalencia de los factores cardíacos de riesgo típicos³⁴. Estimaciones recientes basadas en registros de ATC³⁵ sobre la prevalencia de la enfermedad coronaria epicárdica en pacientes con angina típica o atípica son, de hecho, sustancialmente más bajas que las realizadas por Diamond et al en 1979. Por el contrario, en pacientes con dolor torácico no anginoso, la prevalencia de enfermedad coronaria obstructiva determinada por ATC podría ser más elevada de lo que se esperaba anteriormente. De hecho, los datos obtenidos por ATC indican que podría haber solo una pequeña diferencia en la prevalencia de la enfermedad coronaria obstructiva entre los tres grupos de dolor torácico³⁶, lo que ha despertado algunas críticas³⁷. Sin embargo, según estos datos basados en la ATC, los varones siguen teniendo prevalencias más altas que las mujeres y el aumento de la prevalencia sigue siendo muy marcado con la edad. Aparte de una auténtica reducción de la incidencia de la enfermedad coronaria, se mencionaron los sesgos de selección y la elaboración subóptima de la historia médica como posibles explicaciones para la falta de correlación entre los síntomas y la presencia de estenosis epicárdicas significativas, aunque, por otra parte, se reconoce que no hay datos de estudios prospectivos aleatorizados que demuestren que esta estrategia superior de diagnóstico se traduzca en resultados superiores³⁹. Para los pacientes que no pueden realizar ejercicio, una prueba de imagen con estrés farmacológico es la mejor opción para los que tienen una PPT en la banda del 15-85%. Se debe examinar mediante pruebas de imagen con estrés a los pacientes con una PPT del 65-85%. Además de la PPT, la elección de la prueba inicial debe basarse en el ECG en reposo, la capacidad física de realizar ejercicio, la experiencia del centro y la tecnología disponible (fig. 2 del texto principal).

6.2.4.1. Electrocardiograma de esfuerzo

En la escala de Duke (*Duke Treadmill Score* [DTS]), se utiliza el tiempo de ejercicio en minutos, la desviación del segmento ST en milímetros y los síntomas clínicos del paciente (sin angina, con angina, con angina que obliga a detener la prueba) para calcular el pronóstico medido como mortalidad cardiovascular anual (fig. W1). En la descripción original de este método de estratificación, en una población con sospecha de CI, dos tercios de los pacientes obtuvieron una puntuación indicativa de riesgo bajo⁴⁰. Estos pacientes tuvieron una tasa de supervivencia a los 4 años del 99% con tratamiento médico (tasa promedio de mortalidad anual del 0,25%). En cambio, el 4% de los pacientes que tuvieron puntuaciones indicativas de riesgo alto tuvieron una tasa de supervivencia a los 4 años de solo el 79% (tasa promedio de mortalidad anual del 5%). Para poder clasificar a los pacientes con una mortalidad anual > 3%, valor que identifica a los pacientes cuyo pronóstico puede mejorar con la realización de coronariografía y posterior revascularización, es necesario incluir los valores de la máxima depresión del ST, los equivalentes metabólicos (MET) alcanzados y los síntomas clínicos en el nomograma que aparece en la figura W1 o en el programa disponible en la página web <http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke/>

Con estos datos, se calcula un valor para la mortalidad anual que ayuda a decidir si un paciente es de alto riesgo (mortalidad anual > 3%) o no. Esta estimación puede utilizarse en el proceso de toma de decisiones como se describe en la figura 3 del texto principal.

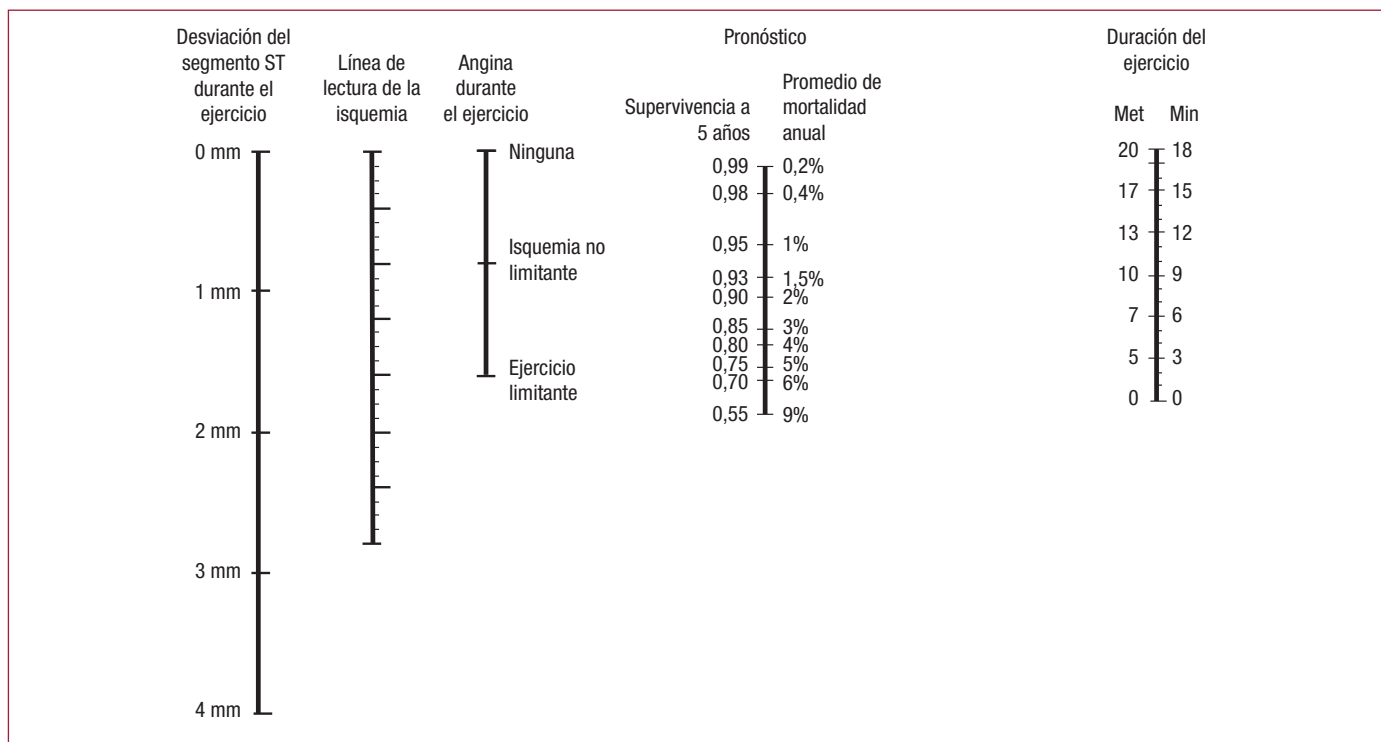


Figura W1. Score de Duke (Duke Treadmill Score [DTS]) para la estratificación del riesgo de pacientes con cardiopatía isquémica estable⁴⁰. Nomograma de las relaciones pronósticas englobadas en el DTS. La determinación del pronóstico se realiza en cinco pasos. Primero, la cantidad observada de la desviación del segmento ST inducida por el ejercicio (la elevación o depresión más grande una vez sustraídos los cambios en reposo) se marca en la línea para la desviación del ST durante el ejercicio. Segundo, el grado observado de angina durante el ejercicio se marca en la línea de la angina. Tercero, las marcas de la desviación del segmento ST y el grado de angina se conectan con una línea recta. Se anota el punto de intersección de esta línea con la línea de lectura de la isquemia. Cuarto, el número total de minutos de ejercicio en cinta continua según el protocolo de Bruce (o el equivalente en múltiplos de consumo de oxígeno en reposo [MET] de un protocolo alternativo) se marca en la línea de duración del ejercicio. En países donde se emplea la ergometría con bicicleta, se puede asumir las siguientes equivalencias: 3 MET ≈ 25 W, 5 MET ≈ 75 W, 6-7 MET ≈ 100 W, 9 MET ≈ 150 W, 13 MET ≈ 200 W. Quinto, la marca de isquemia se conecta con la de la duración del ejercicio. El punto de intersección de esta línea con la línea de pronóstico indica la tasa de supervivencia a 5 años y el promedio de la mortalidad anual para los pacientes con estas características.

6.2.4.2. ¿Pruebas de imagen de estrés o electrocardiograma de esfuerzo? ¿Qué tipo de prueba de imagen de estrés?

Comparadas con el ECG de esfuerzo, las pruebas de imagen de estrés ofrecen varias ventajas, entre las que se incluye un rendimiento diagnóstico superior para la detección de la enfermedad coronaria obstructiva (tabla 12 del texto principal), la capacidad de cuantificar y localizar áreas de isquemia y la capacidad de proporcionar información diagnóstica en presencia de alteraciones en el ECG en reposo.

Además, las pruebas de imagen con estrés pueden emplearse conjuntamente con tests farmacológicos en pacientes con una capacidad de ejercicio inadecuada. Las pruebas de imagen de estrés también se prefieren al ECG de estrés en pacientes con una intervención coronaria (ICP) o cirugía de revascularización coronaria (CABG) previas, que frecuentemente tienen alteraciones electrocardiográficas preexistentes y cuyo diagnóstico de enfermedad coronaria se conoce previamente. La mayor capacidad de las pruebas de estrés, comparadas con el ECG de esfuerzo, para localizar y cuantificar la isquemia podría traducirse en una estratificación del riesgo más eficaz, que evite realizar procedimientos invasivos innecesarios⁴¹. En pacientes con lesiones coronarias intermedias confirmadas por angiografía, la evidencia de isquemia anatómicamente apropiada puede predecir futuros eventos, mientras que una prueba de imagen de estrés negativa puede utilizarse para definir un grado de riesgo bajo, a la vez que se tranquiliza al paciente⁴². Las mediciones de la RFF parecen ser un útil complemento a las técnicas de imagen cuando no se ha confirmado la presencia de isquemia antes del angiograma, aunque su papel sigue siendo objeto de estudio⁴³. Las indicaciones de las pruebas de imagen de estrés en pacientes con sospecha de CIE se han ampliado recientemente a partir de la recomendación del *National Institute for Health and Clinical*

Excellence (NICE) de usar estas pruebas, más que el ECG de esfuerzo, en pacientes con una PPT intermedia, siempre que esté indicada la determinación de isquemia miocárdica²⁹. En la tabla W1 se resumen las ventajas y desventajas de varias técnicas de imagen de estrés y de la ATC.

Las pruebas de esfuerzo, comparadas con las pruebas de estrés farmacológico, reflejan mejor la capacidad física del paciente. En muchos casos se alcanzan niveles más altos de estrés cuando se utiliza el ejercicio para provocar la isquemia. Además, se obtiene una impresión más certera del nivel de ejercicio que causa la angina en las actividades diarias, aparte de la información adicional que aporta el ECG, que siempre se registra en paralelo. Por lo tanto, las pruebas de esfuerzo por ejercicio, combinadas con técnicas de imagen, se prefieren a las pruebas con estrés farmacológico, si bien los grados de sensibilidad y especificidad publicados son similares (véase la tabla 12 del texto principal).

6.3. Ultrasonidos intravasculares y tomografía de coherencia óptica para la evaluación diagnóstica de la anatomía coronaria

Para realizar una prueba con ecocardiografía intravascular (IVUS) o una tomografía de coherencia óptica (OCT) es necesario introducir un pequeño catéter dentro de la arteria a través de una guía de 6 Fr y, en el caso de la OCT, una inyección de contraste durante 3 s para la adquisición de imágenes. La IVUS demuestra el grosor completo de la placa, con la única excepción de placas con calcificación subíntima extensa, pero su resolución es insuficiente para medir el grosor específico de la capa. La caracterización de la placa se basa en la aplicación de la «histología virtual», una técnica que, de momento, carece de una valida-

Tabla W1

Ventajas y desventajas de las técnicas de imagen de estrés y de la angiografía coronaria por tomografía computarizada

Técnica	Ventajas	Desventajas
Ecocardiografía	Amplia disponibilidad Portabilidad No precisa radiación Bajo coste	Es necesaria la ecocardiografía con contraste en pacientes con una ventana inadecuada para ultrasonidos Dependiente de la experiencia del operador
SPECT	Amplia disponibilidad Datos abundantes	Radiación
PET	Cuantificación del flujo	Radiación Escasa disponibilidad Coste alto
RMC	Contraste alto en tejido blando incluida la visualización precisa del tejido cicatricial miocárdico No precisa radiación	Escasa disponibilidad en cardiología Contraindicaciones Análisis funcional limitado en arritmias Limitada cuantificación tridimensional de la isquemia
ATC coronaria	Alto valor predictivo negativo en pacientes con una PPT baja	Disponibilidad escasa Radiación Evaluación limitada en presencia de calcificación coronaria extensa o implante de stents previo Calidad de la imagen limitada por arritmias y frecuencia cardíaca alta que no se puede reducir a menos de 60-65 lpm/min Valor predictivo negativo bajo en pacientes con PPT alta

ATC: angiografía por tomografía computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; PPT: probabilidad pretest; RMC: resonancia magnética cardíaca; SPECT: tomografía por emisión monofotónica.

ción clínica amplia y tiene algunas limitaciones metodológicas. La penetración de la OCT es mucho menor (1 mm) pero, debido a su mayor resolución, permite identificar de manera fiable las placas lipídicas subíntimas y medir con precisión la capa fibrosa, los dos elementos clave que caracterizan la placa vulnerable. Ambas técnicas han contribuido de manera importante a nuestro conocimiento de la historia natural de la aterosclerosis coronaria. Recientemente, un estudio en el que se empleó IVUS con análisis histológico virtual de la composición de la placa en 697 pacientes mostró que las placas ateromatosas con una capa fibrosa fina y los segmentos coronarios con gran carga de placa en vasos con estenosis no críticas en el momento de la ICP se asocian a mayor riesgo de eventos⁴⁴. Sin embargo, aunque son resultados prometedores, su valor práctico es escaso debido a la falta de opciones terapéuticas seguras que se puedan aplicar localmente en el momento de la identificación por IVUS u OCT, para reducir el riesgo de desestabilización y rotura de la placa. Por ello, actualmente estas técnicas solo se emplean en contextos clínicos muy específicos y en investigación, más que como pruebas de primera línea para la evaluación diagnóstica y pronóstica en pacientes con enfermedad coronaria.

6.4. Estratificación del riesgo

Varias líneas independientes de evidencia científica indican que la revascularización solo mejora el pronóstico en pacientes de alto riesgo. Aunque no hay datos de estudios aleatorizados que lo confirmen, según los resultados de grandes registros, sabemos que solo los pacientes con isquemia miocárdica documentada que afecta a más del 10% del miocardio del VI tienen una mortalidad cardiovascular y por cualquier causa más baja tras el tratamiento de revascularización^{42,45}. Por el contrario, la revascularización podría incrementar la mortalidad de los pacientes con isquemia que afecta a menos del 10% del miocardio (fig. W2). Los pacientes con un área de isquemia que afecta a más del 10% del miocardio del VI que reciben tratamiento médico tienen un aumento > 2% del riesgo anual de mortalidad cardiovascular⁴⁵ y > 3% de la mortalidad por cualquier causa⁴², mientras que este riesgo en pacientes con menos isquemia es < 3%^{42,45}. De ahí que los pacientes de alto riesgo se caractericen por una gran área de isquemia determinada en pruebas de imagen y una tasa anual de

mortalidad por todas las causas > 3%. Otra línea de evidencia se deriva de los resultados de un gran registro angiográfico prospectivo que incluyó a más de 9.000 pacientes⁴⁶. En este registro, los pacientes con hallazgos angiográficos de alto riesgo, como estenosis en TCI, enfermedad proximal de la arteria DA y enfermedad proximal de tres vasos, que, en términos pronósticos, sabemos que se benefician de la revascularización, tuvieron una tasa anual de muerte > 3% cuando recibían tratamiento médico (fig. W3). Los pacientes con una tasa de mortalidad anual < 3% que recibían tratamiento médico presentaban lesiones coronarias de menor riesgo y su pronóstico no mejoró con la revascularización.

El mayor interés de la estratificación no invasiva del riesgo es estimar la mortalidad del paciente para identificar a los pacientes a los que la coronariografía y posterior revascularización pueden reducir la incidencia de mortalidad, es decir, pacientes con enfermedad de tres vasos, enfermedad de TCI o enfermedad proximal en la arteria DA. Sin embargo, las dificultades para obtener una ACI que permita estimar la importancia hemodinámica de la enfermedad⁴⁷ apuntan a que la determinación adicional de la RFF puede ser útil incluso en pacientes derivados a cirugía de revascularización coronaria por el angiograma coronario⁴⁸.

6.4.5. Evaluación invasiva de la importancia funcional de las lesiones coronarias

La coronariografía tiene un valor limitado al evaluar la importancia funcional de la estenosis. Sin embargo, el factor más importante para los resultados es la presencia y el alcance de la isquemia inducible⁴⁹. Esto, además de para aliviar los síntomas anginosos, es el motivo fundamental para revascularizar dichas lesiones. Por otra parte, si una estenosis no limita el flujo sanguíneo, no causa angina y, en estos casos, el pronóstico sin revascularización coronaria es excelente, con una tasa anual objetiva de eventos < 1%⁵⁰. Aunque las pruebas de isquemia no invasivas son muy precisas a la hora de determinar las implicaciones funcionales de la enfermedad de un vaso, en la enfermedad multivaso resulta más difícil y complejo. Por lo tanto, las intervenciones guiadas por pruebas de isquemia no invasivas mediante técnicas de imagen podrían ser subóptimas en dichas circunstancias⁴³.

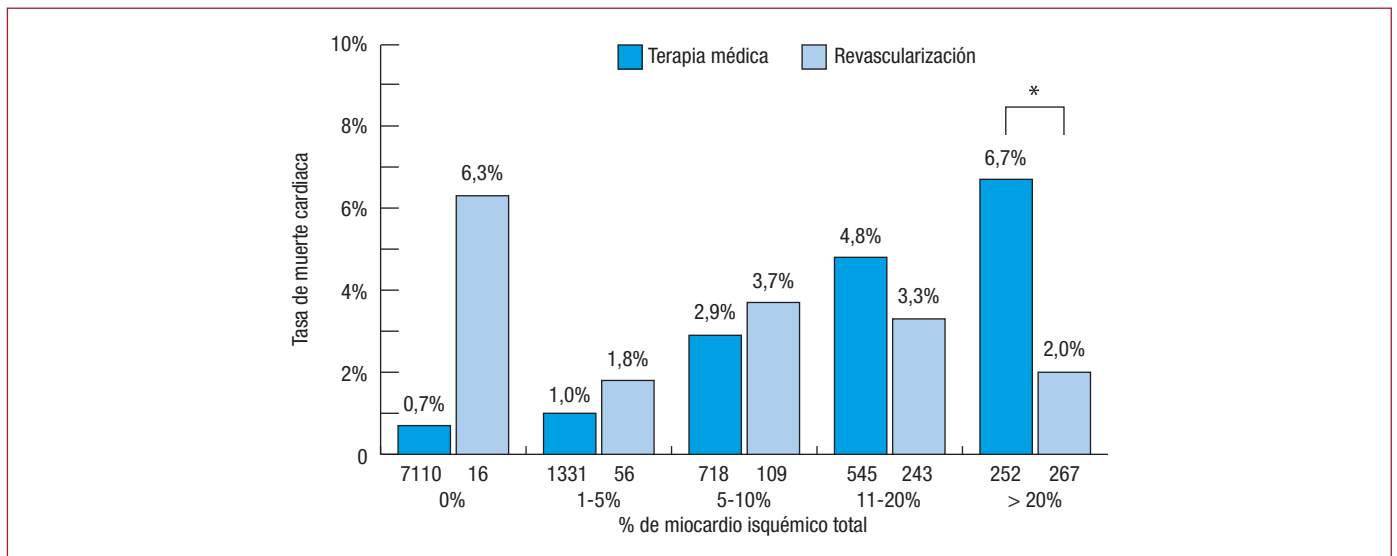


Figura W2. Relación entre la mortalidad cardiaca y el grado de isquemia miocárdica, dependiendo del tipo de terapia⁴⁵. Los números que aparecen debajo de las columnas indican el número de pacientes en cada grupo. Medical Rx: terapia médica; Revasc: revascularización.
*p < 0,02.

Se puede evaluar de manera invasiva la importancia funcional de las lesiones coronarias visualizadas en la angiografía, bien determinando la velocidad del flujo coronario (RFC) o por la presión arterial intracoronaria (RFF). La RFC es el cociente entre el flujo hiperémico y el flujo basal, y refleja la resistencia del flujo a través de la arteria epicárdica y el lecho miocárdico correspondiente. Las mediciones dependen del estado de la microcirculación, así como de la gravedad de la lesión en el vaso epicárdico. Por cuestiones prácticas y metodológicas, hoy la medición de la RFC no se utiliza habitualmente en los laboratorios de cateterismo, por lo que no tiene ningún papel en el manejo del paciente. En cambio, hoy se considera a la RFF el patrón de referencia para la evaluación invasiva de la relevancia fisiológica de las estenosis y como una herramienta indispensable para la toma de decisiones en la revascularización coronaria^{50,51}.

La RFF sirve de guía al médico en situaciones en que no está claro si una lesión de gravedad intermedia en la angiografía causa isquemia. Estas situaciones se encuentran en la práctica clínica cuando no se han realizado pruebas de isquemia no invasivas antes del cateterismo o cuando en la coronariografía se descubre enfermedad multivaso. El uso de la RFF en la sala de cateterismos permite identificar con precisión las lesiones que hay que revascularizar, además de que mejora los resultados en condiciones clínicas y angiográficas más selectivas que las situaciones en que la decisión de revascularizar se realiza basándose solo en la presencia de lesiones visualizadas en la

angiografía. Recientemente, el uso de la RFF se ha elevado a la clase IA para la ICP de la enfermedad multivaso en la guía de la ESC sobre revascularización coronaria¹⁸.

La RFF se calcula como el cociente entre la presión coronaria distal y la presión aórtica medidas durante hiperemia máxima. Un valor normal de RFF es 1,0, independientemente del estado de la microcirculación, y las estenosis con una RFF > 0,80 en raras ocasiones se asocian a isquemia inducida por el ejercicio⁵⁰.

6.5. Aspectos diagnósticos del sujeto asintomático sin cardiopatía isquémica conocida

A continuación se presenta una lista de mensajes clave de la guía de la ESC sobre prevención de las enfermedades cardiovasculares (ECV)⁵² que hay que tener en cuenta en el manejo de los sujetos asintomáticos cuyo riesgo de cardiopatía isquémica silente es preciso estimar. Según estas estimaciones, podrían estar indicadas otras pruebas diagnósticas o no (véase la lista de recomendaciones en el texto principal).

En personas aparentemente sanas, el riesgo suele ser el resultado de la interacción de múltiples factores de riesgo.

El empleo de un sistema de estimación del riesgo, como el sistema SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*), puede ayudar a la toma de decisiones lógicas sobre el manejo del paciente, que eviten tanto los tratamientos excesivos como los insuficientes (www.heartscore.org).

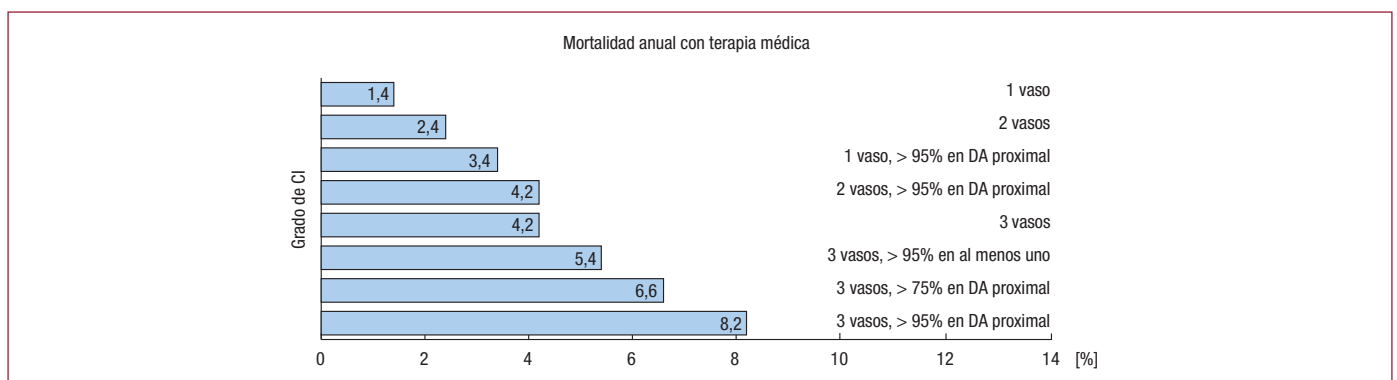


Figura W3. Tasas de mortalidad cardiaca de los pacientes en tratamiento médico con diferentes grados de cardiopatía isquémica definida angiográficamente. DA: descendente anterior; CI: cardiopatía isquémica⁴⁶.

Algunos sujetos presentan un riesgo cardiovascular elevado y requieren una intervención inmediata para todos los factores de riesgo, sin necesidad de hacer antes una estimación del riesgo. En este grupo se incluye a todos los pacientes con DM, particularmente los que muestran signos de daño orgánico además de uno o más factores de riesgo cardiovascular, los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) (tasa de filtrado glomerular [TFG] < 60 ml/min) y los pacientes con un factor de riesgo marcadamente elevado (como dislipemia familiar o hipertensión grave).

En personas más jóvenes, un riesgo absoluto bajo puede enmascarar un riesgo relativo muy alto, y el uso de las tablas de riesgo relativo o el cálculo de su «edad de riesgo» puede ayudar a aconsejarles sobre la necesidad de una modificación intensiva del estilo de vida.

Si bien parece que las mujeres tienen menos riesgo de enfermedades cardiovasculares que los varones, esto puede llevar a error debido a que el riesgo solo se retrasa 10 años, pero no desaparece.

Todos los métodos de estimación del riesgo proporcionan estimaciones aproximadas y requieren que se preste atención a consideraciones específicas adicionales.

Los métodos electrónicos de estimación del riesgo, como el HeartScore (www.heartscore.org), permiten incluir otros factores adicionales que afectan al riesgo.

La manifestación temprana de ECV o de factores de riesgo importantes (PA elevada, DM o hiperlipemia) en un miembro de una familia requiere que se asesore a los familiares de primer grado.

Un estatus socioeconómico bajo, la falta de apoyo social, el estrés en el trabajo y en la vida familiar, la depresión, la ansiedad, la hostilidad y la personalidad de tipo D contribuyen al riesgo de sufrir una ECV y al empeoramiento del curso clínico y el pronóstico de la enfermedad.

Estos factores actúan como obstáculos a la adherencia terapéutica y a los esfuerzos para mejorar el estilo de vida, así como al fomento de la salud y el bienestar de pacientes y poblaciones.

Los nuevos biomarcadores solo tienen un pequeño valor adicional cuando se añaden a la estimación del riesgo cardiovascular mediante el algoritmo del método SCORE.

Se puede emplear la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) y la homocisteína en personas con riesgo cardiovascular moderado.

Los métodos de imagen, como los ultrasonidos carotídeos o la tomografía computarizada (TC) con determinación del score de calcio, pueden ser relevantes en la estimación del riesgo cardiovascular de sujetos con un nivel de riesgo moderado para reclasificarlos como de alto o de bajo riesgo. En este grupo de pacientes, también se debe considerar la determinación del índice tobillo-brazo (ITB). Asimismo, en estos pacientes se puede considerar la realización de un ECG de esfuerzo, particularmente cuando se presta atención a marcadores no electrocardiográficos, como la capacidad de ejercicio.

6.7. Consideraciones diagnósticas en situaciones especiales: angina con coronarias «normales»

La correlación clinicopatológica de los síntomas con la anatomía coronaria varía ampliamente, desde los síntomas típicos de angina debida a lesiones coronarias que causan isquemia transitoria cuando aumenta la demanda miocárdica al dolor torácico de origen claramente no cardíaco con arterias coronarias normales. Entre los extremos de este espectro, se encuentra un número de correlaciones clinicopatológicas que pueden solaparse en mayor o menor medida. Abarcan desde los síntomas atípicos de angina con estenosis coronaria significativa (que entraría en la clasificación del diagnóstico convencional de angina de pecho) hasta los síntomas típicos de angina con arterias coronarias angiográficamente normales (que correspondería al cuadro clínico de angina microvascular)⁵³. La angina vasospástica, causada por obstrucción dinámica en arterias coronarias que pueden ser angiográficamente normales o presentar enfermedad

difusa con o sin estenosis significativa, es otro factor que considerar en la interpretación de los síntomas.

6.7.1. Angina microvascular

6.7.1.1. Cuadro clínico

La morbilidad de los pacientes con angina microvascular sigue siendo alta, y esta enfermedad se asocia frecuentemente a episodios continuos de dolor torácico y rehospitalizaciones^{54,55}. Debido a que los pacientes con enfermedad coronaria microvascular tienen factores de riesgo aterosclerótico, no sorprende que más tarde en el curso de la enfermedad se desarrolle enfermedad aterosclerótica epicárdica⁵⁶.

Parte de la confusión que existe sobre las manifestaciones e implicaciones clínicas de la enfermedad coronaria microvascular puede ser resultado de que anteriormente se estudió a grupos de pacientes distintos, de los que se decía que sufrían lo que se solía llamar «síndrome X cardíaco». Sin embargo, la definición de este síndrome variaba de un estudio a otro⁵⁷, lo cual explica los diferentes resultados encontrados en muchos de ellos. Aunque no se puede confirmar la presencia de enfermedad coronaria microvascular en todos los clasificados como pacientes con síndrome X, actualmente hay consenso en que la enfermedad microvascular es el mecanismo patogénico común a la mayoría de los pacientes descritos.

El dolor torácico es frecuente en pacientes con angina microvascular, se desencadena por el ejercicio y sigue un patrón estable. Por ello, la angina microvascular se asemeja mucho a la CIE crónica «clásica», causada por estrechamientos epicárdicos significativos. Sin embargo, la presencia de enfermedad coronaria microvascular es más probable si el dolor torácico persiste varios minutos tras la interrupción del ejercicio o muestra una respuesta lenta o inadecuada a la nitroglicerina¹³. La presentación clínica de los pacientes con enfermedad coronaria microvascular es muy variable; son frecuentes la angina en reposo y el dolor torácico provocado por el ejercicio⁵⁸. Estos ataques de angina en reposo implican la existencia de un elemento de vasospasmo en algunos pacientes con enfermedad coronaria microvascular⁵⁹. Los ataques agudos de angina en reposo pueden llevar a la recurrencia de presentaciones urgentes e ingresos hospitalarios basados en la suposición de que el paciente tiene angina inestable causada por la inestabilidad de la placa, lo cual conduce a su vez a diagnósticos y procedimientos terapéuticos erróneos.

6.7.1.2. Patogenia y pronóstico

El mecanismo subyacente al dolor torácico de los pacientes con enfermedad coronaria microvascular sigue siendo una cuestión de debate. Las alteraciones funcionales de la microcirculación coronaria durante el estrés, incluidas las respuestas anormales de dilatación y una mayor respuesta a agentes vasoconstrictores, se han considerado como los mecanismos potenciales del dolor torácico y de la depresión del segmento ST por la aparición de isquemia durante el ejercicio. La disfunción endotelial muy probablemente sea solo uno de los componentes¹³. Se ha propuesto que la mayor percepción del dolor torácico, unido a una leve reducción de la RFC, podría explicar la angina, que en ocasiones puede ser grave, a pesar de que se encuentren signos leves o incluso ausencia de isquemia miocárdica¹³.

En estudios previos realizados con pequeñas series de pacientes bien caracterizados con angina microvascular, se han obtenido resultados buenos en términos generales, con la excepción de los reingresos por angina⁶⁰. Sin embargo, en un estudio de grandes dimensiones realizado más recientemente, la tasa combinada de eventos cardiovasculares adversos (muerte cardiovascular, IM, ictus o insuficiencia cardíaca y mortalidad por cualquier causa) fue más elevada entre los pacientes con CIE y arterias coronarias normales (*hazard ratio* [HR] = 1,52) o con enfermedad coronaria difusa no obstructiva (HR = 1,85), frente a una población de referencia sin enfermedad coronaria (tasa

de eventos a los 5 años del 2% en mujeres [el 0,4%/año] y del 6% en varones [el 1,2%/año]⁶¹.

6.7.1.3. Diagnóstico y manejo de la enfermedad coronaria microvascular

La determinación invasiva de la RFC mediante una guía de Doppler es compleja y requiere tiempo, además de que comporta un pequeño riesgo. Por ello, alternativamente, se puede obtener prueba objetiva de la presencia de enfermedad coronaria microvascular midiendo el flujo coronario diastólico en la arteria DA durante la vasodilatación pico (tras una inyección de adenosina intravenosa) y en reposo mediante ecocardiografía transtorácica con registro Doppler⁶². Una RFC < 2,0 indica claramente enfermedad coronaria microvascular. La tomografía por emisión de positrones (PET) también permite determinar la RFC y detectar alteraciones vasomotoras de las arterias coronarias causadas por la enfermedad microvascular^{17,63}, pero la disponibilidad de esta prueba es escasa. No se ha llegado a un consenso sobre si la ecocardiografía de estrés con contraste o la RMC pueden cuantificar de manera fiable las alteraciones de la perfusión causadas por la enfermedad coronaria microvascular. En pacientes con enfermedad epicárdica difusa pero sin estenosis proximal relevante, puede haber una explicación para la angina diferente que en la enfermedad microvascular. En estos pacientes, que pueden tener evidencia de isquemia en pruebas de imagen no invasivas, la posición distal de la guía de RFF puede determinar valores de RFF indicativos de isquemia, mientras que la posición proximal de la guía indicaría la ausencia de enfermedad significativa⁶⁴. Por lo tanto, descartar la relevancia hemodinámica de la placa coronaria obvia (pero sin estenosis declarada) mediante la determinación de la RFF puede ser útil en pacientes seleccionados antes de que se establezca que la enfermedad coronaria microvascular es el origen de los síntomas.

6.7.2. Angina vasospástica

6.7.2.2. Patogenia y pronóstico

No se ha establecido con claridad la patogenia del vasospasmo (véase la sección 3.3 de este documento para más información). El vasospasmo puede presentarse como respuesta al tabaco, alteraciones de electrolitos (potasio, magnesio), uso de cocaína, estimulación por frío, enfermedades autoinmunes, hiperventilación o resistencia a la insulina. Tiene relación con la hiperreactividad de las células de músculo liso, probablemente desencadenada por la alteración de mecanismos intracelulares que lleva a una sobrecarga de calcio o a una potenciación de la sensibilidad de la miosina al calcio¹⁰. El pronóstico de la angina vasospástica depende del grado de enfermedad coronaria subyacente. La muerte y el IM no son frecuentes en pacientes sin enfermedad obstructiva relevante determinada por angiografía⁶⁵, pero los pacientes con espasmo superimpuesto a lesiones estenóticas⁶⁶ o con espasmo oclusivo focal⁶⁷ tienen un pronóstico peor. El pronóstico depende también de la actividad de la enfermedad (frecuencia y duración de los episodios espásticos), la cantidad de miocardio en riesgo y la presencia de taquiarritmias ventriculares intensas o bloqueo auriculoventricular (BAV) avanzado durante la isquemia.

8.2. Cirugía de revascularización coronaria

8.2.2. Cirugía con circulación extracorpórea frente a cirugía sin circulación extracorpórea

La cirugía sin circulación extracorpórea (CEC) se propuso por primera vez hace casi tres décadas⁶⁷. A pesar del escepticismo de algunos sobre la factibilidad técnica para alcanzar una revascularización óptima en términos de número y calidad de los injertos, esta modali-

dad quirúrgica estuvo promovida por otros que argumentaban que evitando el *bypass* cardiopulmonar se podía reducir sustancialmente las consecuencias clínicas adversas de la CEC. Estas opiniones opuestas se han mantenido prácticamente inalteradas en Europa y Estados Unidos, donde la cirugía de revascularización coronaria (CABG) sin CEC representa el 20% de todas las intervenciones. Sin embargo, es preciso mencionar que estos datos estadísticos derivan de la práctica de un número relativamente bajo de cirujanos que realizan la mayoría de las intervenciones de CABG sin CEC, mientras que una gran mayoría rara vez emplea esta modalidad quirúrgica. Estos datos contrastan fuertemente con los de países asiáticos, donde la CABG sin CEC se realiza en un 60-100% de toda la población tratada con CABG. Numerosos estudios aleatorizados y sus metanálisis han confirmado que la cirugía sin CEC no aumenta la mortalidad operatoria y se asocia a una disminución de distintos aspectos relacionados con la morbilidad postoperatoria, particularmente el ictus. Un metanálisis reciente, que sumaba casi 9.000 pacientes de 59 estudios aleatorizados⁶⁸, comunicó que la reducción de las tasas de mortalidad postoperatoria (el 1,6 frente al 1,9%) e IM (el 3,4 frente al 3,9%) no eran estadísticamente significativas para el grupo tratado con cirugía sin CEC, mientras que la reducción en un tercio de la incidencia de ictus fue clínica y estadísticamente significativa, del 2,1% en el grupo de cirugía con CEC al 1,4% en el grupo de cirugía sin CEC (riesgo relativo = 0,7; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,49-0,99).

En un reciente estudio aleatorizado de grandes dimensiones, a los 30 días no se observó diferencia significativa entre CABG con y sin CEC respecto a las tasas de muerte, IM, ictus o insuficiencia renal que requiere diálisis. El uso de cirugía de revascularización sin CEC se asoció a una reducción de las tasas de transfusión, reoperación por sangrado perioperatorio, complicaciones respiratorias y daño renal agudo, pero a un aumento del riesgo de nueva revascularización temprana del 0,2% en el grupo de cirugía con CEC al 0,7% en el grupo de cirugía sin CEC⁶⁹.

Varios registros de decenas de miles de pacientes apareados por propensión, que reflejan un espectro más amplio de la práctica clínica e incluyen a pacientes de alto riesgo, concuerdan en mostrar reducciones significativas de mortalidad, ictus y todos los aspectos más importantes de la morbilidad postoperatoria⁷⁰⁻⁷². En el que probablemente sea el estudio más importante sobre este tema, con más de 120.000 pacientes ajustados por tendencia, Kuss et al comunicaron beneficios clínicos y estadísticamente muy significativos en la mortalidad (*odds ratio* [OR] = 0,69; IC95%, 0,60-0,75) y el ictus (OR = 0,42; IC95%, 0,33-0,54), además de importantes reducciones en la incidencia de insuficiencia renal, uso de ventilación prolongada, balón de contrapulsación intraaórtica y apoyo inotrópico ($p = 0,05$), infección de la herida quirúrgica ($p < 0,001$) y transfusión sanguínea ($p < 0,0001$) con la cirugía sin CEC⁷².

Sin embargo, como se ha mencionado antes, la cirugía sin CEC puede resultar en menor número de injertos (al menos durante la «curva de aprendizaje») y en reducción de las tasas de permeabilidad de los injertos venosos debida, al menos en parte, a la pérdida del efecto «protector» antiagregante del *bypass* cardiopulmonar⁷³. En algunos estudios se ha observado que esto ha llevado a aumento tardío de la necesidad de nueva revascularización y pérdida del beneficio inicial relativo a la mortalidad de la cirugía sin CEC.

8.2.3. Normas generales para la revascularización

La decisión de revascularizar a un paciente según el pronóstico debe basarse en la presencia de estenosis coronaria obstructiva significativa y en el grado de isquemia inducida por la estenosis (fig. 9 del texto principal). Existen varias entidades anatómicas que por sí solas pueden implicar la necesidad de revascularización independientemente de que haya síntomas, entre ellas: a) enfermedad significativa en TCI, con o sin estenosis significativa en las otras tres arterias; b) último vaso permeable, y c) enfermedad multivazo con disfunción

ventricular izquierda. Además, la presencia de grandes áreas de isquemia (p. ej., área > 10% determinada por SPECT) en el territorio de suministro de la arteria estenosada o una RFF \leq 0,80 también indican la necesidad de revascularización (tabla 11 del texto principal). Una vez se ha establecido la indicación de revascularización, se debe evaluar la factibilidad técnica; la factibilidad no debe preceder o sustituir a una indicación clara.

En caso de que no se espere un beneficio pronóstico de la revascularización (isquemia < 10% del ventrículo izquierdo) o que la revascularización sea técnicamente imposible, muy compleja o conlleve un riesgo alto, el paciente debe permanecer en tratamiento médico óptimo (TMO). Dependiendo de los síntomas residuales o de la presencia de una gran carga de isquemia, se puede emplear otras terapias adicionales (véase la sección 9.8 sobre angina refractaria)⁷⁴.

En caso de que se prevea beneficio y el procedimiento sea técnicamente factible (fig. 9 del texto principal), se puede indicar la revascularización para el alivio de los síntomas o de la discapacidad y prolongar o salvar la vida del paciente. Como se muestra en la figura 9, el proceso de toma de decisiones puede basarse en aspectos anatómicos (como enfermedad de un solo vaso frente a enfermedad multivaso o enfermedad en TCI), después en aspectos anatómicos adicionales (como oclusiones totales crónicas [OTC] frente a no OTC, localización ostial o no ostial, en bifurcación o no, *scores* angiográficos), entidades clínicas (DM, FEVI baja frente a FEVI normal, afección renal, comorbilidades, edad, sexo, revascularización previa, medicación concomitante, etc.), en factores relativos al operador o al centro y factores logísticos (disponibilidad, coste del procedimiento, etc.). El vasto número de combinaciones posibles hace que sea muy difícil establecer recomendaciones absolutas para cada situación. A este respecto, para un paciente y un hospital dados, debe prevalecer el juicio clínico consensuado (preferiblemente del equipo cardiológico), más que las decisiones médicas individuales.

8.3. Revascularización frente a tratamiento médico

8.3.2.1. Estudios aleatorizados

A continuación se propone una revisión selectiva de una serie de estudios más antiguos en los que se comparó la revascularización con el TMO.

El estudio ACME (n = 328) demostró un control superior de los síntomas y mejor capacidad de ejercicio en pacientes tratados con angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) comparada con TMO, en el seguimiento a los 6 meses. La incidencia de muerte o IM fue similar en ambos grupos. Estos resultados se confirmaron a los 2 años⁷⁵.

En el estudio AVERT (n = 341), se aleatorizó a pacientes con CIE, función del VI normal y angina de clase I-II a ICP+tratamiento médico estándar o a TMO con atorvastatina a dosis altas. A los 18 meses de seguimiento, el 13% de los pacientes en tratamiento médico tuvieron eventos isquémicos, frente al 21% del grupo asignado a ICP (p = 0,048). En este último grupo, el alivio de la angina fue superior⁷⁶.

El estudio ACIP (n = 558) comparó la revascularización (ICP o CABG) con el tratamiento farmacológico guiado por la angina o por angina + isquemia en pacientes con CI documentada e isquemia asintomática identificada en pruebas de estrés y registro electrocardiográfico ambulatorio. En el seguimiento a los 2 años, la tasa de muerte o IM del grupo asignado a revascularización fue del 4,7%, frente al 8,8% del grupo asignado a tratamiento farmacológico guiado por la isquemia y el 12,1% del grupo en tratamiento farmacológico guiado por la angina (p < 0,01 a favor de la revascularización). El beneficio correspondió casi completamente a los pacientes tratados con CABG, frente a ICP. Los resultados del estudio ACIP indican que los pacientes de riesgo más alto, asintomáticos pero con isquemia demostrable y CI significativa, podrían beneficiarse de la revascularización más que del TMO solo⁷⁷.

En el estudio MASS (n = 611), se aleatorizó a pacientes con CIE y enfermedad aislada de la arteria DA a tratamiento médico, ICP o CABG. A los 5 años, la incidencia de la variable primaria compuesta de muerte cardiaca, IM y angina refractaria que requirió nueva revascularización fue del 21,2% de los pacientes tratados con CABG, el 32,7% de los tratados con ICP y el 36% de los que recibieron tratamiento médico solo (p = 0,0026). No se observaron diferencias estadísticas en la mortalidad total de los tres grupos. Las tasas de supervivencia a los 10 años fueron del 74,9% en el grupo de CABG, el 75,1% en el de ICP y el 69% en el de tratamiento médico (p = 0,089). Las tasas de IM a los 10 años fueron del 10,3% con CABG, el 13,3% con ICP y el 20,7% con tratamiento médico (p < 0,010)⁷⁸.

El estudio RITA-2 (n = 1.018) mostró que la ICP resultó en mejores control de los síntomas y capacidad de ejercicio que con TMO, pero se asoció a una tasa más elevada del objetivo primario compuesto de muerte o IM a los 2,7 años de seguimiento (el 6,3 frente al 3,3%; p = 0,02), una diferencia basada en el IM periprocedimiento. El 23% de los pacientes asignados a TMO requirieron un procedimiento de revascularización durante este periodo inicial de seguimiento. La tasa de *crossover* aumentó al 43% a los 7 años de seguimiento, sin que finalmente se observara diferencia alguna en muerte o IM (el 14,5% con ICP frente al 12,3% con TMO, diferencia estadísticamente no significativa)^{79,80}.

En el estudio TIME (n = 301) se comparó una estrategia de tratamiento invasivo inmediato frente a TMO en pacientes ancianos (> 75 años) con angina grave. De los pacientes aleatorizados a tratamiento invasivo, el 52% se sometió a ICP y el 21%, a CABG. El tratamiento invasivo se asoció a una mejora significativa de los síntomas a los 6 meses, pero esta diferencia no se mantuvo al año, en parte debido a una tasa de aplazamiento de la revascularización del 48% en el grupo asignado a TMO. Las tasas de muerte e IM no fueron significativamente diferentes entre las dos estrategias de tratamiento. Sin embargo, en el seguimiento a los 4 años, los pacientes tratados con revascularización durante el primer año del estudio tuvieron una tasa de supervivencia significativamente mejor que los que recibieron tratamiento farmacológico (el 76 frente al 46%; p = 0,0027)^{81,82}.

En el estudio JSAP, se aleatorizó a pacientes japoneses con CIE —un tercio de ellos, con enfermedad multivaso— a ICP + TMO (n = 192) o TMO solo (n = 192). En un periodo de seguimiento de 3,3 años, no hubo diferencia significativa en la tasa acumulada de muerte entre ICP + TMO (2,9%) y TMO solo (3,9%). Sin embargo, el riesgo acumulado de muerte o SCA fue significativamente menor en el grupo asignado a ICP + TMO, lo que llevó a la interrupción prematura del seguimiento de este estudio⁸³.

8.3.2.2. Limitaciones de los estudios aleatorizados

Hay una serie de limitaciones relacionadas directamente con el diseño y las poblaciones de los estudios, que se tratan en la sección 8.3.2.2 del texto principal; en la tabla W2 se resumen las limitaciones relativas a los dos estudios más recientes y de mayores dimensiones: los estudios COURAGE y BARI-2D. En estos estudios, solo se inscribió para la investigación a un pequeño porcentaje de los pacientes cribados, lo cual puede tener implicaciones para la aplicación general de sus resultados. Algunos de los síndromes que se encuentran habitualmente en la práctica clínica estaban insuficientemente representados y la cantidad de evidencia reunida podría ser insuficiente o contradictoria con la obtenida en otros estudios (como se muestra en la tabla W2).

Otras limitaciones se refieren a los propios resultados; por ejemplo, en el cálculo del tamaño de la muestra del estudio COURAGE, se estimó una tasa del 5% de pacientes que cambiarían de estrategia (*crossover*) durante 5 años en el grupo asignado a TMO; sin embargo, esta tasa ascendió al 33%⁸⁶. Esta alta tasa de *crossover* del grupo de TMO a revascularización se encontró también en otros estudios (el 42% en el BARI-2D), lo que indica que la revascularización simple-

Tabla W2

Situaciones clínicas que no corresponden a las poblaciones de los estudios COURAGE y BARI-2D

Situación clínica	Criterios de exclusión en COURAGE	Criterios de exclusión en BARI-2D	Evidencia contradictoria o insuficiente
Síndromes coronarios agudos		✓	
Angina tras IM, isquemia silente o ICC	✓		✓
Angina clase IV de la CCS o prueba de estrés marcadamente positiva	✓	✓	
Isquemia moderada o grave			✓
Territorio miocárdico extenso viable y amenazado con disfunción del VI			✓
IC refractaria, shock o FE < 30%	✓	✓	
FE 30-50%			✓
Hipertensión descontrolada (200/100 mmHg)	✓		
Creatinina > 177 mol/l		✓	
Alanina aminotransferasa > 2 veces el LSN		✓	
Arritmia ventricular	✓	✓	
Valvulopatía concomitante que posiblemente requiera cirugía	✓		
Necesidad de cirugía vascular mayor concomitante		✓	
Corta expectativa de vida	✓	✓	
<i>Tras la angiografía</i>			
Angiografía coronaria no disponible	✓	✓	
Revascularización guiada por RFF	✓		✓
Enfermedad coronaria multivaso			✓
Enfermedad de TCI > 50%	✓	✓	
Revascularización en los 6-12 meses previos	✓	✓	
Necesidad confirmada de revascularización coronaria invasiva	✓	✓	

CCS: Canadian Cardiovascular Society; CI: cardiopatía isquémica; IC: insuficiencia cardiaca; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; FE: fracción de eyección; IM: infarto de miocardio; LSN: límite superior de la normalidad; RFF: reserva fraccional de flujo; VI: ventrículo izquierdo.

mente se aplazó en un 33-42% de los pacientes asignados a la estrategia conservadora. El subestudio con imagen nuclear del estudio COURAGE mostró que los pacientes con isquemia moderada-grave se beneficiaban más de la ICP que del TMO⁸⁷. Teniendo esto en cuenta, es curioso que la presencia de isquemia documentada no fuese un criterio de inclusión obligatorio para la inscripción de pacientes en el estudio COURAGE, como en el BARI-2D. Sin embargo, se trató a muchos pacientes con riesgo isquémico elevado con ICP *ad-hoc* tras el angiograma, sin que tuvieran la oportunidad de ser asignados aleatoriamente a TMO (solo en estos estudios). Fundamentalmente se emplearon *stents* metálicos, ya que los *stents* liberadores de fármacos (SLF) no estaban disponibles en el momento de iniciarse los estudios, aunque esto podría haber tenido un impacto en los síntomas, pero no en la muerte o el IM. El TMO se aplicó con especial cuidado implementando un seguimiento intensivo por personal de enfermería, cambios en el estilo de vida y provisión de la mayor parte de la medicación sin coste, una estrategia favorable que posiblemente no refleje la práctica actual en muchos lugares, aunque debería promoverse este tipo de manejo.

Por último, también hay algunas limitaciones con respecto a la interpretación de los estudios^{88,89}. La que ha suscitado más polémica se refiere a los dos estudios neutrales, el COURAGE y BARI-2D, que tuvieron hipótesis estadísticamente superiores pero que no se cumplieron, e indican que la revascularización no tuvo ningún impacto en los resultados clínicos más importantes (*hard outcomes*) en los pacientes con CIE. Sin embargo, otros estudios de menores dimensiones y varios metanálisis evaluaron el papel de la revascularización (ICP o CABG) frente al tratamiento médico en pacientes con CIE, y llegaron a conclusiones distintas. Un metanálisis de 17 estudios

aleatorizados en los que se comparó una estrategia de tratamiento basada en la ICP con el tratamiento médico en 7.513 pacientes con angina estable crónica indica que la estrategia basada en la ICP puede mejorar la supervivencia a largo plazo⁹⁰. Este metanálisis fue criticado por su heterogeneidad, debido a que incluyó a pacientes con IM reciente y se emplearon estrategias médicas muy variadas. Otro metanálisis de 28 estudios realizados a lo largo de 30 años, en los que se comparó la revascularización con el tratamiento médico excluyendo a pacientes con SCA, llegó a las mismas conclusiones⁹¹. Obviamente, estos hallazgos contradicen lo observado en la mayoría de los estudios individuales, a excepción de los estudios TIME, SWISSI-II y ACIP, que apuntaron una reducción de la mortalidad asociada a la revascularización.

Además, estos estudios incluyeron poblaciones con mayor riesgo isquémico. No obstante, a excepción del BARI-2D, ninguno de los estudios tenía poder estadístico para la mortalidad, lo cual limita la validez de los estudios individuales para esta variable clínica. Un reciente metanálisis que solo incluyó estudios contemporáneos (estudios de pacientes con IM y onda Q sin angina o isquemia residual, pero no estudios con pacientes agudos o revascularizados con CABG) no encontró beneficio con la ICP⁹². Otra limitación de los estudios y metanálisis es la rápida evolución de las técnicas de revascularización (como los SLF en la ICP y los injertos arteriales en la CABG) y de los fármacos antiagregantes, anticoagulantes, hipolipemiantes y antiisquémicos, que hacen que los estudios mencionados sean obsoletos y difíciles de interpretar en la era actual. Por último, las conclusiones de estos estudios se basan en una minoría de pacientes muy seleccionados examinados por angiografía, entre los que hay cierta equivalencia clínica⁹³.

Las limitaciones de los estudios aleatorizados no solo se refieren a la selección de los pacientes, sino también al tipo de intervención que se emplea en las poblaciones seleccionadas. Además, no se debe pasar por alto las dificultades para implementar el TMO y las intervenciones sobre el estilo de vida en la práctica clínica diaria (como ocurrió en el estudio COURAGE). Se requieren enorme esfuerzo, dedicación, cambio cultural y compromiso para que los beneficios observados en estudios aleatorizados se manifiesten en la práctica real. Un ejemplo reciente es el trabajo publicado por Hannan et al⁹⁴ sobre pacientes con CIE que resultan candidatos a ICP tras la angiografía. Estos autores analizaron 933 pares de pacientes en tratamiento médico ajustados por tendencia; cada paciente individual tratado con ICP estaba emparejado a otro que seguía en tratamiento médico, utilizando un sistema de apareamiento basado en una extensa lista de posibles factores de confusión. El tratamiento médico no fue óptimo pero siguió la práctica habitual en cuanto a la prescripción de fármacos y la intervención en el estilo de vida, y la ICP se realizó con SLF en el 71% de los casos (otra diferencia con el estudio COURAGE). En el seguimiento, a los 3 años los resultados eran significativamente superiores con ICP, incluida la mortalidad.

Este resultado contradictorio de un estudio no aleatorizado explicaría la diferencia entre la práctica clínica «óptima» y la «real», lo que destaca lo complicado de que implementar las estrategias terapéuticas corresponda al médico y la adherencia a ellas, al paciente.

8.3.2.2.1. Aplicabilidad

Los cardiólogos y los cirujanos deberían ser más conservadores al tomar decisiones sobre la revascularización de pacientes con CIE, particularmente en caso de que haya dificultades técnicas o de pacientes con síntomas leves o sin isquemia inducible extensa, cuando no se ha probado un periodo adecuado de TMO. Por otra parte, no se debe considerar el TMO como una alternativa, sino como una estrategia sinérgica a la revascularización. En pacientes con CIE de bajo riesgo, tras una meticulosa selección clínica y angiográfica, la estrategia de aplazar la ICP es segura y puede aplicarse probablemente a un 50-60% de los pacientes. El hecho de que un porcentaje significativo de pacientes después requieran tratamiento de revascularización no altera el hecho de que la mayoría de ellos no van a necesitar revascularización. El mayor beneficio de la revascularización es el alivio de los síntomas, y en pacientes de bajo riesgo el precio a pagar por seguir inicialmente una estrategia conservadora no son la muerte ni el infarto. Las preferencias del paciente y la revisión del caso por un equipo de profesionales (preferiblemente con la participación del equipo cardiológico) son importantes a la hora de decidir el tratamiento inicial. Esta estrategia no solo es sabia en el aspecto médico, sino que también es coste-efectiva⁹⁵. El TMO inicial no excluye la reevaluación regular del paciente y, si fuera necesario, el cambio de estrategia basado en los síntomas, los efectos secundarios del tratamiento o las limitaciones en la calidad de vida. Hay que recordar que los efectos beneficiosos (o su ausencia) del TMO inicial deben manifestarse en un periodo relativamente corto, con lo que se evita un proceso prolongado si el tratamiento farmacológico es ineficaz o no se tolera bien. En el manejo moderno de la CIE, se considera la revascularización como un componente integral de las estrategias que incluyen el tratamiento farmacológico para el control de síntomas y factores de riesgo, además de intervenciones intensivas sobre el estilo de vida.

Tabla W3

Toma de decisiones según la gravedad de los síntomas/isquemia

Grave	Angina de clase III-IV (CCS) o isquemia > 10% ⇒ Laboratorio de cateterización
Moderada-grave	Angina de clase II (CCS) o isquemia 5-10% ⇒ solo TMO* o laboratorio de cateterización
Leve-moderada	Angina de clase I (CCS) o isquemia < 5% ⇒ solo TMO* inicial y aplazar la cateterización

CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; TMO: tratamiento médico óptimo.

*Si los síntomas o la isquemia se reducen significativamente con el TMO, se puede continuar con este; en caso contrario, se debe proseguir con la cateterización.

8.3.2.3. Estudios en curso sobre el manejo de la cardiopatía isquémica estable en pacientes con isquemia demostrada

Varios estudios han señalado que los pacientes con isquemia más extensa se benefician de la revascularización y que este beneficio podría traducirse en beneficio en supervivencia a largo plazo si la isquemia es grave y la reducción de la isquemia es significativa. Esta hipótesis no se ha estudiado de manera prospectiva, aunque los estudios aleatorizados ACIP y SWISS II indican claramente que la isquemia tiene un papel fundamental para el beneficio de la revascularización^{96,97}. Es necesario reevaluar la hipótesis que apoya la indicación de una estrategia invasiva antes del estudio angiográfico, y no después, como en los estudios COURAGE y BARI-2D, según la presencia de isquemia significativa documentada en pruebas de estrés. Esta hipótesis se está investigando en estudios aleatorizados, como el ISCHEMIA. El estudio FAME 2 es el primero en investigar una estrategia de revascularización decidida según la presencia de estenosis funcional demostrada (véase el texto principal)⁹⁸. El objetivo clínico primario se redujo significativamente, sin un impacto importante en la mortalidad o el IM. En el estudio ISCHEMIA (en curso), se asigna aleatoriamente a los pacientes antes de la angiografía a una estrategia conservadora con TMO o a una estrategia invasiva cuando se ha documentado isquemia miocárdica; el objetivo primario es la muerte o el IM.

Mientras esperamos a que se recabe más información, la decisión de referir a un paciente a la sala de cateterismos dependerá fundamentalmente de la evaluación metódica del riesgo del paciente, la presencia y la gravedad de los síntomas y el grado de isquemia (tabla W3). En algunas situaciones, las preferencias del paciente deben prevalecer, y una segunda opinión de colegas que no estén directamente implicados en el caso (idealmente el consenso del equipo cardiológico) puede ayudar a tomar una decisión.

8.4. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía de revascularización coronaria

8.4.1. Poblaciones evaluadas en estudios aleatorizados

En las últimas dos décadas se han realizado aproximadamente 20 estudios comparativos entre ICP y CABG, en los que en general no se han observado diferencias en supervivencia entre ambas modalidades de revascularización, pero sí una reducción de la necesidad de nueva revascularización asociada a la CABG. No obstante, se ha criticado estos estudios porque generalmente incluyen solo un pequeño porcentaje de la población potencialmente elegible (< 10%) y porque los pacientes incluidos tenían enfermedad de uno o dos vasos y función ventricular izquierda normal, es decir, una población en la que se podía predecir que la CABG no se asociaría a beneficio en supervivencia.

Por el contrario, varios registros ajustados por tendencia (*propensity matched*) han concordado en demostrar un beneficio en supervivencia de alrededor de 5 puntos porcentuales a los 3-5 años de la CABG, acompañado de una marcada reducción de la necesidad de nueva revascularización⁹⁹⁻¹⁰¹. Sin embargo, y a pesar del ajuste por tendencia, estos registros pueden ser susceptibles a factores de confusión conocidos y desconocidos. El estudio SYNTAX comunicó resultados similares a los observados en estos registros a los 3 años de seguimiento, probablemente debido a que se trata de un estudio en el

que no se aplicó prácticamente ningún criterio de exclusión (diseño *all-comers*) que resalta que ambas formas de evidencia tienen fortalezas y debilidades que se debe emplear complementariamente.

8.5. Métodos de estratificación del riesgo y decisiones

8.5.1. Métodos de estratificación del riesgo

El *score* SYNTAX mide la complejidad anatómica de la EAC^{102,103}, que se clasifica arbitrariamente como baja (0-22 puntos), intermedia (23-32 puntos) y alta (> 32 puntos), para elaborar tres grupos de similar tamaño. Para la enfermedad de tres vasos con *score* SYNTAX bajo, no se observó diferencia en los eventos cardiacos y cerebrovasculares adversos graves (MACCE) entre la CABG y la ICP, pero para las puntuaciones intermedias (el 17 frente al 29%; $p = 0,003$) y altas (el 18 frente al 31%; $p = 0,004$), los resultados de la CABG fueron muy superiores.

Para la enfermedad de TCI, la mortalidad fue mayor con CABG que con ICP en los grupos de puntuación baja (el 6 frente al 2,6%; $p = 0,21$) e intermedia (el 12,4 frente al 4,9%; $p = 0,06$), mientras que para las puntuaciones más altas, la tasa de mortalidad fue del 13,4% con ICP y el 7,6% con CABG ($p = 0,10$), con una tasa de nueva revascularización con ICP 3 veces superior (el 28 frente al 9%; $p = 0,001$).

En términos generales, estos resultados indican que, a mayor complejidad de la CI, la CABG ofrece mayor beneficio en supervivencia y una marcada reducción de los MACCE, en gran parte debido a la menor incidencia de IM y nueva revascularización. No obstante, tanto el estudio SYNTAX como el PRECOMBAT¹⁰⁴ indican que, para la enfermedad de TCI de riesgo bajo o intermedio, la ICP es al menos equivalente a la CABG. Este grupo de pacientes con enfermedad de TCI y un *score* SYNTAX < 33 puntos se está evaluando en el estudio EXCEL, que va a incluir a 2.600 pacientes en el ensayo clínico aleatorizado y a 1.000 en un registro paralelo para establecer definitivamente cuál es la estrategia óptima de revascularización para este tipo de enfermedad¹⁰⁵. El método EuroSCORE¹⁰⁶ de estimación del riesgo quirúrgico (el EuroSCORE II está pendiente de validación y publicación) y el *score* SYNTAX pueden integrarse ahora en la *Global Risk Classification*^{102,107}, validada recientemente en el contexto de la revascularización en la enfermedad de TCI¹⁰⁸. Las clases de recomendación y los niveles de evidencia para la ICP frente a la CABG se han publicado en la guía de la ESC sobre revascularización¹⁸. Al objeto de

trasladar la evidencia científica al contexto clínico, en la tabla W4 se presenta un resumen de las recomendaciones que incluyen varias entidades que tienen una influencia decisiva para la indicación de tratamiento. En general, la ICP se recomienda inicialmente para pacientes con enfermedad de un vaso (con y sin DM) o con enfermedad multivaso y un *score* SYNTAX bajo (< 22 puntos) y alto riesgo para la cirugía (EuroSCORE > 6). La ICP se recomienda también inicialmente cuando hay entidades u otras condiciones en que la cirugía puede estar contraindicada o supone un riesgo muy alto (afección pulmonar grave, estenosis carotídea bilateral, irradiación previa del mediastino, CABG previa con arteria mamaria interna izquierda permeable, cirugía cardiaca previa diferente de CABG, edad > 80 años o pacientes frágiles). La fragilidad del paciente debe evaluarse adecuadamente mediante métodos de estimación actualmente disponibles¹⁰⁹⁻¹¹¹. En cambio, la CABG es la recomendación inicial para pacientes con enfermedad multivaso (particularmente en presencia de DM) y un *score* SYNTAX > 22 o con enfermedad de TCI y un *score* SYNTAX ≥ 33 . Otros factores que influyen a favor de la CABG son la intolerancia (o falta de adherencia) al DATP, reestenosis recurrente en el *stent* en la arteria DA media proximal o alteraciones estructurales o valvulares que requieren cirugía. A la hora de decidir el método preferido de revascularización (ICP, CABG o tratamiento híbrido), las siguientes entidades siguen ocupando la «zona gris»: enfermedad multivaso con un *score* SYNTAX < 22 y un EuroSCORE < 6, enfermedad de TCI con un *score* SYNTAX < 33, alteración de la función ventricular izquierda, insuficiencia renal grave o diálisis y enfermedad vascular periférica. En estas situaciones, se puede recomendar cualquiera de las dos opciones. Otros factores adicionales se refieren a la experiencia y los resultados del centro, las preferencias del paciente, el operador y el médico, la disponibilidad y los costes de los procedimientos (fig. 5 y tabla W4). Por último, las nuevas versiones que se han desarrollado del EuroSCORE y el *score* SYNTAX (EuroSCORE II y SYNTAX II) tienen que ser validadas de manera prospectiva.

8.5.2. Utilización apropiada de la revascularización

Determinar la utilización «óptima» de la revascularización u otros procedimientos es complejo. Los criterios de adecuación se basan en el consenso de expertos en cuanto a cuándo es adecuado realizar un

Tabla W4

Indicaciones para CABG o ICP en la cardiopatía isquémica estable

Situaciones clínicas	Tipo de revascularización preferida ^a
Enfermedad de un solo vaso, DA no proximal, con/sin diabetes mellitus	ICP
Enfermedad multivaso con <i>score</i> SYNTAX < 22 y riesgo quirúrgico alto (p. ej., EuroSCORE > 6)	ICP
Revascularización de pacientes con contraindicaciones para la cirugía (alteración grave de la función pulmonar, previa irradiación mediastinal, previa CABG o cirugía cardiaca no coronaria, estenosis arterial carotídea bilateral)	ICP
Pacientes ancianos (edad > 80 años) y comorbilidades o fragilidad ^b	ICP
Enfermedad de TCI con <i>score</i> SYNTAX ≥ 33	CABG
Enfermedad multivaso (con/sin diabetes mellitus) con afección de DA y <i>score</i> SYNTAX > 22	CABG
Restenosis recurrente en el <i>stent</i> tras la implantación de SLF en DA proximal-media	CABG
Revascularización de pacientes con enfermedad cardiaca estructural significativa concomitante que también requiere cirugía	CABG
Enfermedad multivaso o enfermedad en TCI con <i>score</i> SYNTAX < 22 y bajo riesgo quirúrgico (p. ej., EuroSCORE < 6)	CABG o ICP
Enfermedad en TCI con <i>score</i> SYNTAX < 33	CABG o ICP
Función del VI reducida	CABG o ICP
Insuficiencia renal o diálisis	CABG o ICP

CABG: cirugía de revascularización coronaria; DA: descendente anterior; CI: cardiopatía isquémica; ICP: intervención coronaria percutánea; SLF: *stent* liberador de fármaco; TCI: tronco común izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

^aLa decisión debe ser tomada por el equipo cardiológico (*Heart Team*).

^bFragilidad definida por *scores* validados (Charlson, Barthel, *scores* de fragilidad)¹⁰⁻¹².

procedimiento, pero no incluyen todos los aspectos relacionados con la infrautilización¹¹². No obstante, este es un tema importante y complejo que causa preocupación, debido a que los costes de las pruebas de imagen y los procedimientos de revascularización son, cada vez más, objeto de justo escrutinio^{113,114}.

Varios estudios han evaluado los criterios de adecuación de la cirugía de revascularización coronaria. Según la base de datos *Northern New England*, se consideró adecuados el 98,6% de los procedimientos¹¹⁵. Con respecto a la ICP en Estados Unidos, Chan et al¹¹² demostraron un alto grado de adecuación en las indicaciones agudas, pero se consideró adecuados pocos procedimientos en el contexto de las presentaciones no agudas. En la *Euro Heart Survey on Coronary Revascularization* se llegó a la conclusión de que las decisiones de tratamiento estuvieron en gran medida de acuerdo con las guías de práctica clínica y determinadas por múltiples factores¹¹⁶. Por otra parte, un estudio del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido, sobre 1.375 pacientes con sospecha de angina estable, demostró una considerable falta de equidad en el acceso a la angiografía coronaria: la raza, los ingresos y el sexo fueron los factores determinantes más importantes¹¹⁷.

Varios estudios norteamericanos y europeos han señalado una marcada variabilidad geográfica en el uso de la angiografía coronaria y procedimientos de revascularización, y en varios estudios esta observación fue independiente de edad, sexo e ingresos¹¹⁸⁻¹²². Además, las conclusiones de un estudio sobre 3.779 pacientes de la *Euro Heart Survey* demostraron que las tasas de revascularización están influidas por factores clínicos y no clínicos¹¹⁹. Se desconoce realmente en qué medida la variabilidad se debe a un uso excesivo o insuficiente, pero la percepción general es que el empleo de la ICP es excesivo en pacientes con CIE crónica. Las razones subyacentes son multifactoriales, entre ellas: la disponibilidad de cardiólogos y salas de cateterismo, la frecuencia de angiografías, la carencia de una estrategia basada en la evaluación del equipo cardiológico, consideraciones económicas y la medicina defensiva¹²³. Independientemente de estos factores, la responsabilidad recae en la comunidad profesional dedicada a la salud cardiovascular, y las tasas de uso adecuado de los procedimientos son un motivo de preocupación con importantes implicaciones socioeconómicas. Es necesario establecer si el uso de un procedimiento es adecuado (y si no lo es, buscar las razones) y asegurarse de que, como comunidad profesional, la medicina basada en la evidencia prevalece en la práctica clínica. La forma en que nosotros, los cardiólogos, implementamos la angiografía y la revascularización coronaria es parte integral de la credibilidad de nuestra profesión.

9. GRUPOS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES

9.1. Mujeres

9.1.1. Introducción

La cardiopatía isquémica se desarrolla de 5 a 10 años más tarde en las mujeres que en los varones. Sin embargo, las ECV causan el 42% de las muertes prematuras de mujeres de edad < 75 años y un alto porcentaje de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad, especialmente en países de ingresos bajos o medios¹²⁴. Estudios recientes indican que la disminución de la mortalidad por CI no abarca a las mujeres más jóvenes, en las que se ha mantenido constante¹²⁵. Las guías de práctica clínica sobre ECV se basan generalmente en estudios realizados fundamentalmente en varones, con un promedio del 30% de participación de mujeres en ensayos clínicos desde 2006¹²⁴. La CI en mujeres ha sido un área de estudio desatendida hasta hace dos décadas, cuando comenzaron a publicarse informes sobre la menor atención y el tratamiento menos intensivo de la CI en las mujeres¹²⁶⁻¹³¹. Estos datos indican que la investigación y el tratamiento de la angina estable en las mujeres sigue siendo insuficiente.

9.1.2. Factores de riesgo

La considerable disminución de la mortalidad por CI en los últimos años se debe fundamentalmente a un mejor control poblacional de los factores de riesgo y los avances en atención primaria y secundaria¹³²⁻¹³⁴. Los factores de riesgo coronario son similares en mujeres y varones, aunque su distribución difiere en el tiempo y entre regiones. El tabaco parece asociarse a un riesgo relativo más alto en las mujeres^{135,136} y la presión arterial sistólica (PAS) aumenta más con la edad en las mujeres, lo que resulta en tasas de ictus, hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca diastólica más altas. La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo de CI más importante en las mujeres¹³⁷, y la DM2 se asocia con un riesgo de CI más alto en mujeres que en varones¹³⁸.

Las mujeres que sufren hipertensión, tolerancia alterada a la glucosa o DM durante la gestación tienen más riesgo de CI. Durante décadas, la evidencia de estudios epidemiológicos y de laboratorio nos llevó a creer que los estrógenos circulantes tenían un efecto beneficioso en el riesgo de CI. Los resultados de grandes estudios aleatorizados no respaldan esta teoría; por el contrario, la terapia de sustitución hormonal (TSH) aumentó el riesgo de CI en mujeres de más de 60 años¹³⁹. No están claros los mecanismos subyacentes, y existe la posibilidad de que la TSH sea beneficiosa si se instaura a una edad más temprana (p. ej., al inicio de la menopausia) en mujeres con la función endotelial vascular intacta y escasos factores de riesgo cardiovascular^{140,141}. No obstante, por el momento, la TSH no está recomendada para la prevención primaria o secundaria de las ECV.

9.1.3. Presentación clínica

La angina estable es la presentación inicial más común de la CI en mujeres y más frecuente que en los varones¹⁴². Por lo general, se sabe que las mujeres con CI refieren síntomas distintos que los varones. Se debe en parte a que las mujeres contraen la enfermedad a edades más avanzadas y que los síntomas a estas edades son menos específicos. Por lo tanto, es importante que el médico estudie a las mujeres que presentan síntomas que apuntan a isquemia cardíaca y que no los descarte como síntomas de origen no cardíaco¹⁴³⁻¹⁴⁵.

9.1.3.1. Angina con cardiopatía isquémica obstructiva

Las mujeres y los varones de cualquier edad con angina estable tienen un riesgo de mortalidad coronaria más elevado que la población general¹⁴⁶. Sin embargo, las mujeres con angina de edad < 75 años tuvieron una tasa estandarizada de mortalidad por CI más alta que los varones. Por ejemplo, en mujeres de edades comprendidas entre los 55 y los 64 años, las tasas fueron 4,7 en mujeres y 2,4 en varones¹⁴⁷. Por lo tanto, el diagnóstico contemporáneo de los pacientes con angina estable no es uniformemente favorable. Estas diferencias entre sexos son importantes porque pueden reflejar diferencias fisiopatológicas entre varones y mujeres que contraen CI. Varios estudios han indicado que existen sesgos por sexo en la atención de la CI aguda y crónica. En la *Euro Heart Survey of Stable Angina*, las mujeres tuvieron menos probabilidades de pasar por una prueba de esfuerzo o una angiografía coronaria, y las mujeres con enfermedad coronaria confirmada tuvieron menos probabilidades de ser revascularizadas, recibir tratamiento con antiagregantes y estatinas y estar libres de síntomas en el seguimiento¹³⁰. Esta diferencia se debió en parte a la edad más avanzada y la presencia de comorbilidades. Tras el ajuste por edad, las mujeres y los varones tuvieron un pronóstico general similar¹⁴⁸, pero entre las mujeres con CI confirmada, la supervivencia ajustada por variables múltiples fue peor; el riesgo de muerte o IM no mortal fue el doble que el de sus pares masculinos durante 1 año de seguimiento. Las diferencias en las tasas de revascularización y del uso de prevención farmacológica secundaria no explicaron el aumento del riesgo en las mujeres, lo

que indica que el sesgo potencial del tratamiento no es la única causa del mayor riesgo de las mujeres con CI confirmada.

9.1.3.2. Angina con cardiopatía isquémica no obstructiva

Más de la mitad de las mujeres examinadas por angiografía invasiva no tienen signos de aterosclerosis o tienen estenosis coronarias < 50%^{61,149}. Esta entidad, que incluye un grupo heterogéneo de pacientes con «síndrome X», enfermedad microvascular y angina vasospástica¹⁵⁰⁻¹⁵² (véase las secciones 6.7.1 y 6.7.2), es mucho más común en mujeres que en varones¹⁵³. Muchas de estas pacientes continúan con dolor torácico recurrente a pesar de recibir tratamiento antiisquémico máximo, tienen limitaciones importantes en su vida diaria y consumen gran parte de los recursos sanitarios¹⁵⁴. Lo que es más importante, no tienen un pronóstico tan benigno como se pensaba antes; el riesgo de ECV es mucho más alto que el de la población de su entorno^{55,155,156}. Además, se debe reconsiderar la noción de que estas mujeres tienen arterias coronarias «normales», a la luz de un subestudio realizado con IVUS dentro del estudio WISE que muestra que, en un grupo de 100 mujeres, aproximadamente el 80% tenía aterosclerosis coronaria confirmada que estaba encubierta por el remodelado positivo¹⁵⁷. Por otra parte, los pacientes con angina y CI no obstructiva que tienen evidencia de isquemia miocárdica o la RFC disminuida tienen unos resultados particularmente desfavorables^{55,158}. Por todo ello, el diagnóstico de CI en las mujeres presenta desafíos excepcionales. En el futuro, los estudios de resultados deberán incluir cohortes bien caracterizadas en las que se investigue en profundidad los mecanismos de la angina microvascular. En el contexto clínico, se requieren pruebas invasivas adicionales para determinar el tipo de disfunción coronaria (p. ej., el uso de acetilcolina o adenosina durante la coronariografía) que permitan evaluar los mecanismos etiológicos del dolor torácico. Son necesarios nuevos estudios para establecer las estrategias terapéuticas más adecuadas, pero hasta que dispongamos de evidencia basada en ensayos clínicos, se debe examinar a las mujeres con dolor torácico y enfermedad coronaria no obstructiva para evaluar el riesgo de ECV y que puedan recibir tratamiento acorde con la estratificación del riesgo, como se describe en la guía sobre prevención de las ECV⁵², complementado con tratamiento individualizado para los síntomas de la angina (véase las secciones 7.5.1 y 7.5.2). En el futuro, la demostración objetiva de enfermedad microvascular permitirá identificar a un grupo de pacientes con mayor riesgo que necesita un tratamiento farmacológico más intensivo para mejorar el pronóstico.

9.1.4. Manejo clínico

9.1.4.1. Estrategias diagnósticas

La precisión diagnóstica del ECG de esfuerzo es menor en mujeres que en varones (sensibilidad y especificidad de un 60-70% en mujeres y el 80% en varones)¹⁵⁹, lo que se debe en parte a la alteración funcional que impide que las mujeres realicen adecuadamente la prueba de esfuerzo con estrés¹⁶⁰. Otras razones que explican la menor precisión del ECG de estrés en mujeres son las alteraciones del segmento ST debidas al ciclo menstrual u otros cambios hormonales (como la perimenopausia) y voltajes del QRS más bajos¹⁶¹⁻¹⁶³.

La tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) es la técnica nuclear más utilizada para el estudio de mujeres con angina¹⁶⁴. La precisión diagnóstica de esta técnica es superior a la del ECG de esfuerzo, con sensibilidad del 85% y especificidad del 70%^{154,160}. Sin embargo, la precisión es menor en mujeres con capacidad de ejercicio limitada. Por esa razón, frecuentemente se recomienda realizar una prueba de estrés farmacológico con adenosina o dipiridamol. Además, para reducir la presencia de artefactos de atenuación de tejido blando (debido al volumen del tejido mamario o la obesidad), para las mujeres se prefiere el uso de radioisótopos de tecnecio de alta energía (^{99m}Tc)¹⁶⁵. El uso de algoritmos informáticos para corregir

la atenuación de las imágenes de SPECT ha mejorado sustancialmente la precisión diagnóstica en mujeres con dolor torácico. Un problema potencial del uso de SPECT en mujeres es que, como consecuencia del menor tamaño del corazón, las áreas miocárdicas con perfusión reducida son más pequeñas y, consecuentemente, más difíciles de detectar debido a la poca resolución espacial de los equipos de SPECT disponibles.

La ecocardiografía de esfuerzo es una técnica con alto grado de precisión para la detección de EAC, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 75%^{160,165}, pero puede ser subóptima en mujeres debido a la tolerancia disminuida al ejercicio, la obesidad y la enfermedad pulmonar, que limitan las ventanas acústicas; las pruebas de estrés farmacológico (con dobutamina o dipiridamol) podrían ser la opción más adecuada para mujeres con capacidad de ejercicio reducida.

El uso de IRM cardíaca para la detección de la isquemia se describe más detalladamente en el texto principal. Su precisión para la detección de la isquemia es superior que la de las imágenes por SPECT y similar que PET para la detección de viabilidad¹⁶⁶. De hecho, la IRM cardíaca se ha utilizado recientemente para demostrar hipoperfusión subendocárdica durante la administración intravenosa de adenosina a mujeres con dolor torácico sin EAC obstructiva¹⁶⁷. Por lo tanto, la IRM cardíaca tiene el potencial de identificar a ciertos grupos de pacientes con síndrome X e isquemia subendocárdica¹⁶⁸.

Las pruebas funcionales durante la angiografía pueden proporcionar una mejor comprensión de los mecanismos causantes del dolor torácico de pacientes con una angiografía normal o casi normal^{144,145,153,169}. La función arterial coronaria se evalúa frecuentemente mediante infusión intracoronaria de acetilcolina, una técnica con un perfil de seguridad adecuado⁹. Una respuesta vasodilatadora reducida de la microcirculación coronaria y una vasoconstricción paradójica de los vasos epicárdicos son signos de EAC. Establecer el diagnóstico de EAC es muy importante tanto para el paciente como para el médico.

9.1.4.2. Estrategias de tratamiento

Las recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico son similares para mujeres y varones. La importancia de los factores psicosociales y socioeconómicos como marcadores de aumento del riesgo de EAC es cada vez mayor. Las mujeres refieren depresión y ansiedad con el doble de frecuencia que los varones y su nivel socioeconómico es más bajo, lo cual podría influir negativamente en su estilo de vida, su comportamiento y su adherencia al tratamiento. En estudios a pequeña escala sobre intervenciones médicas o conductuales, se han comunicado resultados variables que no permiten establecer con claridad la eficacia del tratamiento de la depresión y la ansiedad para mejorar el pronóstico de la EAC. La escasa evidencia disponible indica que los programas de intervención en grupo pueden mejorar la supervivencia de las mujeres con EAC, pero se necesitan más estudios para confirmar esta observación¹⁷⁰. Por lo tanto, la recomendación actual es detectar la presencia de depresión o ansiedad y referir al paciente a atención especializada.

Las mujeres tienden a asistir a rehabilitación cardíaca con menos frecuencia que los varones, probablemente debido a la edad y las comorbilidades y, más frecuentemente, porque carecen de una red de apoyo social o un cónyuge en buen estado de salud: todos ellos factores importantes a la hora de seguir el tratamiento. Se debe tener en cuenta estos factores para garantizar que todos los grupos de pacientes reciben tratamiento de rehabilitación cardíaca. La rehabilitación cardíaca domiciliaria podría ser la opción preferida para mujeres que no pueden o no desean asistir a un centro médico.

9.1.4.3. Procedimientos de revascularización

Las mujeres tienen tasas de complicaciones del procedimiento más elevadas, incluidos muerte, ictus y complicaciones vascu-

lares¹⁷¹⁻¹⁷⁴. En parte, esta diferencia se debe a la edad más avanzada y la mayor presencia de comorbilidades, como diabetes mellitus e hipertensión, aunque este mayor riesgo también se debe al menor tamaño corporal; el ajuste por superficie corporal elimina prácticamente las diferencias de sexo en algunos estudios¹⁷⁵, pero no en todos^{176,177}, lo que subraya la importancia de otros factores aún desconocidos¹⁷⁸. Las diferencias de sexo en las tasas de complicaciones parecen ser más elevadas en mujeres más jóvenes¹⁷⁶.

Los datos de estudios indican que el beneficio general de la revascularización es similar en mujeres y varones. En el estudio BARI¹⁷⁹ no se hallaron diferencias de sexo en la mortalidad temprana o tardía tras ICP o CABG. En estudios más recientes sobre nuevas estrategias de tratamiento¹⁸⁰⁻¹⁸², como el uso de SLF, se ha observado una mejora de los resultados en mujeres, con resultados comparables a los de los varones. En el estudio COURAGE se observó una tendencia a la interacción con respecto al sexo hacia un mejor efecto de la ICP en mujeres¹⁸³, pero las mujeres son solo el 15% de la población del estudio y, por cuestiones relativas al poder estadístico, no resulta posible extraer conclusiones firmes. No obstante, sería prudente adoptar una actitud más conservadora a la hora de decidir el tratamiento de mujeres mediante ICP o CABG.

9.2. Pacientes con diabetes mellitus

La mortalidad por ECV se incrementa 3 veces en varones diabéticos y 2 veces en mujeres diabéticas respecto a los no diabéticos apareados por edad y sexo¹⁸⁴. El control de los factores de riesgo cardiovascular parece ser eficaz para la prevención o el retraso de la progresión de la ECV en pacientes con DM. Se han observado mayores beneficios cuando se trata de manera integral múltiples factores de riesgo^{185,186}. En cuanto a la prevención clínica, la reciente guía europea sobre prevención de ECV¹⁸⁷ considera la sola presencia de DM como un riesgo elevado para el paciente. Además, si la DM se acompaña de otros factores coronarios de riesgo o daño de órganos diana, se considera que el paciente tiene un riesgo muy elevado. En estos casos debe emplearse la prevención cardiovascular, que debe incluir un objetivo de HbA_{1c} < 7% (< 53 mmol/mol) y un objetivo de PA < 140/80 mmHg. Se recomienda el uso de IECA o ARA-II para el control de la PA. La metformina está indicada como tratamiento de primera línea si se tolera y no está contraindicada, y las estatinas están recomendadas para la reducción del riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos. Se debe evitar la hipoglucemia y la ganancia de peso; no se recomienda el tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico para pacientes diabéticos sin evidencia clínica de enfermedad aterosclerótica. Por el contrario, tanto en la fase aguda del SCA como en la fase crónica (> 12 meses) se recomienda el ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria. Actualmente, el ácido acetilsalicílico y el clopidogrel son los tratamientos estándar para pacientes diabéticos con CIE; los nuevos inhibidores de P2Y₁₂ no se han probado en este contexto clínico. Se han comunicado resultados favorables en el seguimiento a los 15 meses de pacientes con SCA tratados con prasugrel tras implante de *stents*¹⁸⁸. Sin embargo, el uso de prasugrel o ticagrelor para pacientes diabéticos con CIE es *off-label*, ya que hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos en esta población.

Las manifestaciones clínicas de la ECV en pacientes diabéticos son similares a las de los pacientes no diabéticos. Particularmente, angina, IM e insuficiencia cardíaca son las manifestaciones más importantes y tienden a aparecer a edades más tempranas. La evaluación cardíaca de la isquemia sintomática tiene las mismas indicaciones para pacientes diabéticos y no diabéticos. Se reconoce que la prevalencia de la isquemia silente es mayor en pacientes diabéticos. Sin embargo, no se recomienda el cribado sistemático de ECV en pacientes asintomáticos, ya que no mejora los resultados siempre que se traten los factores de riesgo cardiovascular¹⁸⁹. Esta afirmación se basa en varias premisas. En primer lugar, el tratamiento médico intensivo puede proporcionar resultados similares que la revascularización invasiva^{183,190}.

Existe también cierta evidencia de que la isquemia miocárdica silente puede ser reversible con el paso del tiempo¹⁹¹. Por último, el estudio DIAD¹⁹², observacional y aleatorizado, demostró que el cribado sistemático de pacientes asintomáticos con DM2 y ECG normal no ofrece beneficios clínicos. El papel de los nuevos métodos no invasivos de cribado de la EAC, como la angiografía por TC, en pacientes diabéticos asintomáticos se ha investigado en varios estudios¹⁹³⁻¹⁹⁵. Aparte de su empleo para la estratificación del riesgo, su papel no está claro. El empleo sistemático de estos métodos supone exposición a la radiación y puede llevar a procedimientos invasivos innecesarios, como la angiografía coronaria o la revascularización miocárdica. El balance final de beneficios, costes y riesgos de esta estrategia para pacientes asintomáticos sigue siendo una cuestión controvertida, especialmente en el contexto del TMO de la DM y los factores de riesgo coronario^{183,186,191}.

La revascularización coronaria de los pacientes diabéticos sigue suponiendo un desafío, ya que las tasas de morbimortalidad de este grupo de pacientes tras ICP o CABG son elevadas respecto a las de los no diabéticos^{196,197}. A la hora de decidir la necesidad de revascularización en la CIE, debemos tener en cuenta los resultados del estudio BARI 2D (véase más arriba)¹⁹¹, en los que el tratamiento médico es comparable a la revascularización (ICP o CABG). Los pacientes tratados con CABG presentaban mayor carga aterosclerótica y mayor número de lesiones que el grupo de ICP. La revascularización temprana redujo significativamente la tasa de MACE de los pacientes tratados con CABG, en gran medida debido a la reducción de las tasas de IM, pero no en el grupo de pacientes seleccionados para tratamiento con ICP comparados con el grupo asignado a TMO. El estudio FREEDOM¹⁹⁸, que incluyó a 1.900 pacientes con enfermedad multivascular (enfermedad de tres vasos en el 87%), demostró una reducción significativa del objetivo primario compuesto de muerte, IM no mortal e ictus no mortal a los 5 años para los pacientes tratados con CABG frente a los de ICP (el 18,7 frente al 26,6%; $p = 0,005$). Esta diferencia se debió fundamentalmente a una reducción de las tasas de IM y mortalidad por todas las causas ($p = 0,049$), con una tasa de ictus más elevada en el grupo de CABG (el 5,2 frente al 2,4% a los 5 años; $p = 0,03$). El beneficio de la CABG frente a ICP se observó independientemente del *score* SYNTAX, que no tuvo capacidad para discriminar entre los pacientes que se beneficiarían más con una u otra técnica de revascularización. Si se tiene en cuenta conjuntamente los resultados del estudio BARI 2D¹⁹¹, el subgrupo de pacientes diabéticos del estudio SYNTAX y los análisis de subgrupos de pacientes con mayor riesgo del estudio BARI 2D, la evidencia indica claramente que, en pacientes diabéticos con enfermedad multivascular compleja (particularmente con enfermedad de tres vasos), la reducción de la mortalidad es significativamente superior con CABG que con ICP, además de observarse una reducción en las tasas de IM no mortal; sin embargo, las tasas de ictus no mortal, aunque relativamente bajas en ambos grupos, se duplican en los pacientes asignados a CABG. La decisión de emplear ICP o CABG como opción preferida de revascularización debe basarse en factores anatómicos (véase más arriba), clínicos y otros logísticos o locales (fig. 10). Como norma, se recomienda la ICP para pacientes diabéticos con enfermedad de un vaso. En cambio, en pacientes diabéticos con enfermedad multivascular se debe practicar CABG, aunque se podría considerar ambas técnicas, siempre tras la evaluación del equipo cardiológico (*Heart Team*), especialmente ante pacientes con enfermedad de dos vasos o sin afeción de la DA, casos para los que el estudio FREEDOM no ha llegado a conclusiones definitivas¹⁹⁹⁻²⁰¹. Si se decide la indicación de ICP, el uso de SLF para la prevención de la reestenosis se ha demostrado más eficaz que los *stents* metálicos^{202,203}. Cuando se realiza ICP a pacientes diabéticos, hay que tener en cuenta otros aspectos adicionales. La DM por sí sola ya representa alto riesgo de nefropatía inducida por contraste, por lo que se debe evaluar el riesgo y tomar las medidas de prevención oportunas antes de la administración de contraste (hidratación, suspensión de metformina, elección del medio de contraste, etc.).

9.3. Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) es un factor de riesgo fuertemente relacionado con la CI y tiene un impacto importante en los resultados y las decisiones terapéuticas. La mortalidad por ECV se multiplica por 5 en pacientes con enfermedad renal en fase terminal, y la afección renal, incluso en pacientes que no requieren diálisis, es un predictor independiente de CI^{204,205}. Por ello debe vigilarse estrechamente la presencia de síntomas que indiquen CI en pacientes con ERC. Aunque las pruebas de imagen de perfusión miocárdica ofrecen valor pronóstico para pacientes con enfermedad renal en fase terminal que no tienen síntomas de CI²⁰⁶, no hay datos que confirmen el beneficio clínico del cribado de pacientes con estas pruebas, seguido de revascularización, para este grupo^{207,208}. El proceso diagnóstico ante la sospecha de CI en pacientes sintomáticos con enfermedad renal sigue los mismos modelos que en pacientes con la función renal normal. Sin embargo, hay que tener en cuenta dos aspectos: la afección renal aumenta la PPT de enfermedad coronaria en pacientes que refieren dolor torácico, y los resultados de las pruebas no invasivas deben interpretarse en consecuencia; además, se debe minimizar el uso de agentes de contraste yodados en pacientes con insuficiencia renal o sometidos a diálisis con la producción de orina conservada para prevenir un mayor deterioro de la función renal. Se debe tomar las decisiones relativas a las modalidades de diagnóstico según estas consideraciones. Del mismo modo, se debe prestar especial atención a los fármacos que se eliminan por vía renal, ya que puede ser necesario disminuir la dosis o sustituirlos.

Una vez demostrada la CI, las opciones de tratamiento son similares para pacientes con insuficiencia renal y para pacientes con la función renal normal. El tratamiento médico para la modificación de los factores de riesgo debe ser intensivo²⁰⁹. Las opciones de revascularización incluyen la ICP y la CABG. Los datos relativos a la elección de una u otra para pacientes con insuficiencia renal son conflictivos. En términos generales, la cirugía de revascularización coronaria se asocia a mayor mortalidad por procedimiento y mayor probabilidad de necesidad de hemodiálisis tras la revascularización en pacientes que antes no la requerían²¹⁰, aunque algunos estudios indican tendencia a mejor supervivencia a largo plazo que con la ICP²¹¹.

9.4. Pacientes ancianos

Aumenta la población de personas de edad avanzada con CIE que reúnen los riesgos tratados anteriormente (sexo, DM, insuficiencia renal) y otras entidades mórbidas. Este grupo específico de población ha estado muy poco representado en los recientes ensayos clínicos sobre CIE. En los ancianos, la prevalencia de CIE es similar en mujeres y varones²¹² y suele presentar características específicas, la enfermedad es más difusa y grave, con mayor prevalencia de estenosis en TCI, enfermedad multivascular y afectación de la función del VI. La evaluación del dolor torácico es también más difícil porque, debido a la presencia de signos o cuadros atípicos relacionados con entidades comórbidas, el diagnóstico se orienta menos hacia la angina de pecho²¹³.

En la CI, las pruebas de imagen de estrés y la ecocardiografía de estrés pueden resultar complicadas en los ancianos; además, la capacidad funcional suele estar afectada por la debilidad muscular o el deterioro del estado físico. La mayor prevalencia de la enfermedad implica que las pruebas de esfuerzo proporcionan con más frecuencia falsos negativos²¹⁴. También pueden ser más frecuentes los falsos positivos debido a la mayor prevalencia de factores de confusión, como el IM previo o la hipertrofia ventricular izquierda (HVI). El número de falsos positivos puede reducirse si se excluye a los pacientes que tienen un ECG en reposo con resultados limítrofes o no interpretables. A pesar de estas diferencias, la prueba de esfuerzo sigue siendo una herramienta importante en los pacientes ancianos y se debe considerarla la prueba inicial para la evaluación de pacientes ancianos con sospecha de CI, excepto cuando el paciente no puede

realizar ejercicio, en cuyo caso debe sustituirse por pruebas de imagen con estrés farmacológico. Si es factible (lo es en aproximadamente el 50% de los pacientes), la prueba de estrés proporciona importante información pronóstica: una prueba negativa en pacientes que reciben tratamiento médico indica buen pronóstico a 1 año y confirma que el manejo médico es adecuado para ellos²¹⁵. Los pacientes ancianos con evidencia objetiva de isquemia significativa en pruebas no invasivas deben tener el mismo acceso a TMO o coronariografía que los pacientes más jóvenes. Sin embargo, en los pacientes ancianos son más frecuentes los efectos secundarios, la intolerancia o la sobredosis de fármacos, así como las complicaciones relacionadas con el procedimiento (comparados con pacientes más jóvenes), entre las que se incluyen el sangrado en la zona de punción o la nefropatía inducida por contraste^{217,218}. Por ello, se debe fomentar el acceso radial para pacientes ancianos a los que se va a someter a angiografía electiva en centros con experiencia y se debe tomar medidas para prevenir la nefropatía inducida por contraste²¹⁹. Tras el alta hospitalaria, estos pacientes tienen mayor riesgo crónico de sangrado asociado al DTAP continuo, tienen con más frecuencia alguna indicación (p. ej., fibrilación auricular) de tratamiento anticoagulante y mayor riesgo de inadecuada adherencia al tratamiento.

Las decisiones sobre la revascularización son también más complejas en los pacientes ancianos. En pacientes con enfermedad multivascular o estenosis en TCI, la edad puede tener un impacto importante en la elección entre ICP o CABG. Los métodos de estratificación del riesgo (*scores*) descritos anteriormente no tienen en cuenta la fragilidad del paciente anciano, al que en algunos casos se podría evaluar en consulta con un especialista en geriatría. A pesar de los *scores* de alto riesgo, se suele referir con más frecuencia a los pacientes a revascularización por ICP; además, la elección del *stent* también es una cuestión que suscita gran debate. Si bien los pacientes ancianos pueden beneficiarse del tratamiento con SLF para evitar la repetición de ingresos hospitalarios o revascularización por reestenosis, estos tienen también mayor riesgo de sangrado cuando reciben DTAP largo tiempo, tienen con más frecuencia alguna indicación (p. ej., fibrilación auricular) de tratamiento anticoagulante, más probabilidades de requerir un procedimiento invasivo a los pocos meses del implante del *stent* y mayor riesgo de inadecuada adherencia al tratamiento. Por lo tanto, la decisión sobre el tratamiento debe realizarse individualizadamente y los SLF de nueva generación, que requieren menos duración del DTAP, podrían ampliar el uso de SLF en esta población.

El estudio TIME, en el que se aleatorizó a los pacientes en tratamiento estándar a tratamiento invasivo o TMO, mostró que los de 75 o más años (media, 80 años) se beneficiaron de la revascularización, comparada con TMO, porque experimentaron un alivio más rápido de los síntomas y mejor calidad de vida (CdV)⁸¹. La estrategia invasiva se asoció a un pequeño riesgo temprano asociado al procedimiento, mientras que el tratamiento médico presentó una probabilidad de casi el 50% de hospitalización y revascularización tardías por empeoramiento de los síntomas o por síntomas refractarios. Al año, la mortalidad, el estado de los síntomas y la CdV fueron similares para ambos grupos²²⁰, pero a los 4 años la frecuencia de eventos no mortales fue mayor en los pacientes asignados a TMO y la supervivencia fue mejor en los pacientes revascularizados durante el primer año (en tratamiento)⁸². Las mujeres ancianas se diferenciaron de los varones en cuanto a la presentación, percepción y evolución de la enfermedad; a pesar de presentar inicialmente un grado similar de angina y menor gravedad de la enfermedad, tuvieron peores CdV y supervivencia²²¹.

9.5. Seguimiento del paciente tras la revascularización

La prevención secundaria y la rehabilitación cardiaca son elementos esenciales del manejo del paciente a largo plazo tras la revascularización porque reducen la morbimortalidad futura^{18,222-224}. El tratamiento y la prevención secundaria deben iniciarse durante la

hospitalización, cuando los pacientes están altamente motivados. La rehabilitación cardíaca incluye la educación del paciente y programas estructurados de rehabilitación y ejercicio que se pueden desarrollar en distintas instituciones médicas o centros comunitarios. La adherencia a los cambios en el estilo de vida y la modificación de los factores de riesgo requieren una educación conductual individualizada que puede implementarse durante las sesiones de ejercicio de rehabilitación cardíaca. Los programas de educación deben ser interactivos, con plena participación de los profesionales de salud, y deben incluir explicaciones para cada intervención. La movilización temprana y la preparación física dependerán del estado clínico de cada paciente^{222,225,226}.

Las estrategias de seguimiento deben centrarse en la evaluación de los síntomas, el estado funcional y la prevención secundaria, y no únicamente en la detección de reestenosis o en la oclusión del injerto. Aunque la tasa de reestenosis ha disminuido con los nuevos SLF, un porcentaje considerable de pacientes recibe tratamiento con *stents* metálicos o angioplastia con balón, que se asocian a tasas de recurrencia más altas. Del mismo modo, los resultados sobre la durabilidad de la CABG han aumentado con el empleo de injertos arteriales y la isquemia se deriva fundamentalmente del deterioro de los injertos de vena safena y de la progresión de la CI en vasos nativos. En estudios recientes se ha señalado la importancia de la progresión de la CI en hasta el 50% de vasos no revascularizados después de 3-5 años de seguimiento, con presentaciones que incluyen la muerte súbita cardíaca, IM, SCA, CIE o isquemia silente (defectos silentes de perfusión en el 70% de las gammagrafías de seguimiento a 5 años en pacientes no seleccionados)^{227,228}.

La ATC permite detectar la presencia de oclusión o estenosis en injertos con una precisión diagnóstica muy alta^{229,230}. Sin embargo, la evaluación no debería limitarse a la permeabilidad del injerto y debería incluir las arterias coronarias nativas. Normalmente esto resulta complejo por la presencia de EAC avanzada y extensa calcificación coronaria. Además, sabemos que la imagen anatómica proporcionada por la ATC no permite evaluar la isquemia, la cual sigue siendo un elemento fundamental para las decisiones terapéuticas. La ATC puede detectar la reestenosis del *stent*, dependiendo del tipo y el diámetro de este, aunque aplican las mismas limitaciones mencionadas antes. Los pacientes tratados con ICP en TCI no protegido pueden ser programados sistemáticamente para ATC o angiografía invasiva de control durante los primeros 3-12 meses. De lo contrario, la angiografía invasiva de control sistemático no está recomendada.

9.6. Nueva revascularización de pacientes con cirugía de revascularización coronaria previa

La nueva revascularización de pacientes ya sometidos a CABG representa un desafío clínico. En los países desarrollados, el número de pacientes tratados previamente con CABG, el envejecimiento de la población y las altas tasas de deterioro de los injertos de vena safena resultan en un aumento de los pacientes que requieren manejo de la angina recurrente²³¹⁻²³³. Las indicaciones de nueva revascularización son, en general, similares a las de la primera intervención. No obstante, hay que tener en cuenta si la reaparición de los síntomas se debe a la reestenosis o a la progresión de la enfermedad en vasos nativos o injertos, además del grado de disfunción del VI y la viabilidad de los vasos y los conductos diana. Entre las consideraciones al elegir la modalidad más conveniente de revascularización, se incluyen la edad del paciente, la presencia de comorbilidades y el grado de enfermedad difusa, así como el daño potencial a injertos permeables, la embolización desde los injertos de vena safena, la ausencia de conductos arteriales y venosos adecuados, además de la inestabilidad de la circulación coronaria antes de implantar el injerto. Al respecto de la supervivencia, el factor crítico es la permeabilidad del lecho de la arteria coronaria DA. En pacientes con enfermedad del injerto del sistema de la coronaria derecha o la circunfleja, el objetivo de la revascu-

larización es aliviar los síntomas²³⁴⁻²³⁶. La ICP puede ser la técnica preferida para pacientes con lesiones discretas en injertos y la función del VI conservada, enfermedad en vasos nativos, enfermedad en injerto de vena safena más de 3 años después de la CABG, y pacientes que no tienen conductos adecuados para una nueva CABG. Repetir la cirugía de revascularización podría ser preferible en casos de vasos no adecuados para ICP, gran número de injertos enfermos, oclusiones crónicas en arterias nativas o vasos distales adecuados para la conexión del injerto y conductos adecuados para la realización de injertos. La ICP no se recomienda para las oclusiones crónicas totales de injertos venosos, lesiones diana múltiples además de enfermedad multivaso, en caso de fracaso de varios injertos de vena safena o en pacientes con disfunción grave del VI, excepto cuando la CABG implica un riesgo excesivo debido a comorbilidades graves y vasos distales inadecuados²³⁷. El empleo de dispositivos de protección distal embólica es muy recomendable, aunque frecuentemente no se utilizan. Cualquier estrategia de revascularización tiene que acompañarse de optimización del tratamiento médico con fármacos antianginosos y reducción de los factores de riesgo.

9.7. Oclusiones totales crónicas

Las oclusiones totales crónicas se detectan en un 15-30% de los pacientes referidos a angiografía coronaria²³⁸⁻²⁴⁰. Teóricamente, las indicaciones para la revascularización de una OTC deberían ser las mismas que para las estenosis subtotales siempre que sean viables y haya isquemia en un territorio lo suficientemente grande y síntomas anginosos²⁴¹. En la realidad, se trata percutáneamente o con CABG solo un pequeño porcentaje de todas las oclusiones; las guías de práctica clínica han contribuido erróneamente a esta injusta discriminación al aplicar los resultados del estudio OAT²⁴², que se realizó en pacientes con oclusiones subagudas y, frecuentemente, subtotales tras SCA con elevación del segmento ST (SCACEST). Mientras que este estudio sirvió para refutar la «hipótesis de la arteria abierta» (que planteaba recanalizar la arteria relacionada tras IM con onda Q, incluso en ausencia de viabilidad o presencia de isquemia), sus resultados no pueden aplicarse a las OTC, que en el 60% de los casos no tienen SCACEST previo; por este motivo, el tratamiento de una OTC está supeditado a las pruebas de viabilidad o isquemia o la presencia de síntomas refractarios a tratamiento médico²⁴³⁻²⁴⁶. De hecho, los pacientes con OTC son de los pocos subgrupos de pacientes con angina estable para los que hay evidencia indirecta firme de que el éxito del procedimiento es beneficioso en términos de mortalidad²⁴⁷⁻²⁵¹. La comparación entre registros quirúrgicos e intervencionistas identifica la presencia de oclusiones persistentes en una o más arterias como uno de los más potentes predictores de mal pronóstico en el grupo de ICP, comparado con la revascularización quirúrgica completa^{99,252}. Además, entre los pacientes tratados con ICP, el fracaso en la recanalización de una oclusión es un potente predictor de aumento de mortalidad y necesidad de nueva revascularización. Varios estudios de cohortes han comunicado una mejora de la supervivencia tras el éxito de la ICP en las OTC, comparada con el fracaso de la ICP²⁵³⁻²⁵⁷. Un reciente metanálisis sobre la mortalidad, en el que se comparó el éxito o el fracaso de la ICP en OTC en 13 estudios de cohortes sin distribución aleatoria, mostró una reducción significativa de la mortalidad (44%) tras el éxito de la ICP en OTC²⁵⁸. Al menos parcialmente, esta observación podría estar relacionada en mayor medida con un perfil clínico más desfavorable de los pacientes con ICP fallida que con el efecto beneficioso derivado de la recanalización de la OTC. Esta hipótesis se está investigando en dos estudios aleatorizados. Este beneficio en términos de mortalidad probablemente tenga un origen multifactorial en el que podría estar la mejoría de la movilidad parietal en segmentos con miocardio hibernado²⁵⁹⁻²⁶¹. Las consecuencias negativas de la progresión de la aterosclerosis en pacientes con una OTC probablemente sea el elemento determinante que explique la peor evolución de los pacientes con solo OTC frente a otros pacientes

con enfermedad de un vaso. La presencia de una OTC en una arteria no relacionada con el infarto es un predictor independiente de muerte tras SCACEST. Un estudio multicéntrico aleatorizado está investigando el beneficio clínico de la apertura de una OTC en un vaso no responsable durante la primera semana tras el SCACEST²⁶²⁻²⁶⁴.

La revascularización coronaria percutánea de las OTC es técnicamente compleja y requiere estar familiarizado con técnicas avanzadas y equipos especializados. La complejidad del tratamiento percutáneo de las OTC se refleja en las tasas relativamente bajas de éxito del procedimiento (60-85%), comparadas con las intervenciones de estenosis subtotales (> 98%)^{253,265,266}. La amplia gama de tasas de éxito observada depende de la experiencia del operador y de su dominio de diversas técnicas, como la inyección bilateral para visualizar la arteria distal a través de colaterales contralaterales, técnicas de anclaje del catéter guía, extensión del catéter guía mediante catéteres telescópicos, uso frecuente de dispositivos coaxiales (*over-the-wire*) y microcatéteres específicos (Corsair, Tornus, Finecross, etc.), técnica de atrapamiento de la guía con balón (*trapping*), reentrada guiada por IVUS o identificación del punto de entrada en oclusiones sin muñón coronario, acceso retrógrado, técnica de guía en bucle (*knuckle*), externalización de la guía, etc.²⁶⁷⁻²⁸⁷. La experiencia en el manejo de estas técnicas no solo influye en las tasas de éxito, sino también en la complejidad de los casos de OTC que se acometen, ya que, según los datos de grandes centros, solo se acepta menos del 2% de todas las OTC evaluadas para ICP. La negación de tratamiento, si no se deriva al paciente a centros y operadores especializados, parece particularmente cruel para los pacientes sintomáticos, que obtendrían una importante mejoría de los síntomas y de la CdV tras el procedimiento²⁸⁸. El éxito a largo plazo de la recanalización percutánea de las OTC ha mejorado con la introducción de los SLF, que han reducido significativamente las tasas de reestenosis respecto a los *stents* metálicos²⁸⁹⁻²⁹⁴. Un reciente metanálisis ha mostrado que el uso de SLF en la recanalización de las OTC se asocia a menor necesidad de nueva revascularización del vaso diana²⁹⁴⁻³⁰³. El tratamiento quirúrgico con implante de un injerto distal es una alternativa válida, particularmente cuando se implanta una arteria mamaria interna izquierda (AMII) a la DA^{91,304}; además, es una intervención técnicamente más sencilla. El llenado completo de los vasos distales, que puede ocultar enfermedad difusa o estenosis postanastomótica, es un problema frecuente. Estudios recientes muestran que la CABG se realiza en aproximadamente 2 de cada 3 OTC inicialmente programadas. Obviamente, la CABG tiene una aplicación limitada en las OTC que no afectan a la DA, y puede no ser factible por las comorbilidades o, como sucede frecuentemente, en pacientes con CABG previa y oclusión tardía del injerto de vena safena en coronaria derecha/cirunfleja izquierda ocluidas y con la AMII todavía permeable.

9.8. Angina refractaria

El término angina refractaria se refiere a «una enfermedad crónica causada por isquemia miocárdica clínicamente reversible en presencia de EAC, que no se puede controlar adecuadamente mediante la combinación de tratamiento médico, angioplastia o cirugía de revascularización coronaria»⁷⁴. Para este grupo de pacientes, han surgido varias opciones de tratamiento, entre ellas algunas opciones de nuevos tratamientos farmacológicos (véase la sección 7.1.3.2 sobre fármacos) y no farmacológicos, como la contrapulsación externa potenciada (EECP), técnicas de estimulación neurológica (estimulación eléctrica neurológica transcutánea [TENS]; estimulación eléctrica medular [EEM]) y angiogénesis mediante técnicas no invasivas (terapia con ondas de choque extracorpóreas) o con técnicas invasivas, como la revascularización transmucocárdica con láser, la revascularización miocárdica percutánea con láser o la terapia celular/génica (preclínica o experimental).

La EECP consiste en la aplicación de tres pares de manguitos neumáticos a las extremidades inferiores, a nivel de las pantorrillas y en la parte inferior y superior de los muslos, que se inflan y desinflan

en sincronía con el ECG. Las secuencias de inflado y desinflado sincronizadas con el ECG aumentan el retorno venoso (de manera análoga al balón de contrapulsación intraaórtica) y reducen la poscarga. Cuando la presión protodiastólica supera la sistólica, se produce una hiperperfusión del lecho coronario y cerebral y de otros lechos vasculares proximales. El curso típico de tratamiento consiste en 35 h de sesiones en 7 semanas. Las contraindicaciones al tratamiento son la presencia de aneurisma aórtico abdominal > 5 cm, hipertensión descontrolada, regurgitación aórtica grave y EAP grave.

La evidencia disponible sobre la eficacia de la EECP procede de estudios sin distribución aleatoria, registros internacionales que incluyeron a alrededor de 15.000 pacientes y pequeños estudios aleatorizados y controlados³⁰⁵⁻³⁰⁷. El estudio aleatorizado MUST-EECP³⁰⁸, que incluyó a 139 pacientes, demostró un aumento del 15% en el tiempo transcurrido hasta la aparición de 1 mm de depresión del segmento ST y una reducción del 25% de los episodios semanales de angina. En un estudio prospectivo sobre la EECP en la IC³⁰⁹, se asignó aleatoriamente a un total de 187 pacientes con IC (el 70% con historia de isquemia) a tratamiento convencional o EECP, con la cual se demostró que mejoran la tolerancia al ejercicio, la CdV y la clase funcional de la NYHA. Entre los posibles mecanismos de acción, se incluye un mejor llenado diastólico del VI, una mejor función endotelial, un aumento de las colaterales, cambios neurohormonales y en las citocinas y un efecto periférico de la estimulación. Estos mecanismos se identificaron en pequeños estudios aleatorizados³¹⁰⁻³¹⁵. El efecto de la EECP en el desarrollo de colaterales determinado invasivamente se ha evaluado en dos estudios aleatorizados. En el estudio de Gloekler et al³¹⁰, se aleatorizó a un total de 20 pacientes con CIE a 30 sesiones de EECP activa o tratamiento simulado. Se evaluaron mediante pruebas hemodinámicas intracoronarias 34 vasos, en los que no se realizaron intervenciones coronarias. El cociente de flujo colateral determinado invasivamente cambió de 0,125 en la fase inicial a 0,174 en el grupo de EECP ($p = 0,006$) y de 0,129 (0,122) a 0,111 (0,125) en el grupo de tratamiento simulado ($p = 0,14$), mientras que el cambio en la conductancia coronaria colateral (ml/min/100 mmHg) fue de 0,365 a 0,568 en el grupo de EECP ($p = 0,072$) y de 0,229 a 0,305 en el grupo de tratamiento simulado ($p = 0,45$). Buschmann et al³¹¹ investigaron el efecto de la EECP en la función de las colaterales coronarias en un estudio aleatorizado con 23 pacientes con CIE (proporción EECP:controles, 2:1), en los que se determinaron invasivamente los parámetros hemodinámicos en la fase inicial y después de 35 sesiones de EECP. El cociente de flujo colateral aumentó significativamente en el grupo de EECP, de $0,08 \pm 0,01$ a $0,15 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) y la RFF, de $0,68 \pm 0,03$ a $0,79 \pm 0,03$ ($p = 0,001$), mientras que en el grupo control no se observaron cambios significativos. Los efectos de la EECP en las propiedades de arterias grandes y pequeñas también se han investigado en recientes estudios aleatorizados. Casey et al³¹² aleatorizaron (en proporción 2:1) a 42 pacientes a EECP activa o tratamiento simulado para evaluar la rigidez arterial y la reflexión de la onda aórtica. En el grupo de EECP, el índice de aumento disminuyó significativamente del $29,1\% \pm 2,3\%$ al $23,3\% \pm 2,7\%$ ($p < 0,01$) y la velocidad de la onda de pulso (PWV), de $11,5 \pm 0,5$ a $10,2 \pm 0,4$ m/s ($p < 0,01$), mientras que no hubo cambios significativos en el grupo de tratamiento simulado. Además se midió la capacidad de ejercicio y el consumo máximo de oxígeno (pVO_2), que aumentó en el grupo de EECP de $17,0 \pm 1,3$ a $19,4 \pm 1,5$ ml/kg/min, mientras que en el grupo de tratamiento simulado permaneció sin cambios (de $16,5 \pm 1,3$ a $16,6 \pm 1,4$ ml/kg/min) ($p < 0,05$). El estudio de Levenson et al³¹³, en el que se aleatorizó a 30 pacientes con CIE a 35 sesiones de EECP o tratamiento simulado, mostró una reducción significativa del índice de rigidez arterial y la resistencia vascular carotídea determinada por ultrasonidos carotídeos. Recientes estudios aleatorizados han investigado los efectos del tratamiento con EECP en la función endotelial y la liberación de agentes vasoactivos y citocinas. En el estudio de Braith et al³¹⁴, en el que se aleatorizó (2:1) a 48 pacientes a EECP o tratamiento simulado, la EECP aumentó significativamente la vasodilatación mediada por flujo en

arterias braquiales (el +51 frente al +2%) y femorales (el +30 frente al +3%), mientras que redujo la endotelina-1 (el -25 frente al +5%) y la dimetil arginina asimétrica (el -28 frente al +0,2%) y mejoró los síntomas de angina. En un estudio de Casey et al³¹⁵, se aleatorizó (2:1) a un total de 30 pacientes con EAC estable a 35 sesiones de 1 h de EECF activa o simulada. El grupo de EECF tuvo una reducción significativa del TNF α (6,9 \pm 2,7 frente a 4,9 \pm 2,5 pg/ml; $p < 0,01$) y la MCP-1 (254,9 \pm 55,9 frente a 190,4 \pm 47,6 pg/ml; $p < 0,01$). Levenson et al también investigaron el efecto de una sesión de 1 h de EECF en la guanosina monofosfato cíclica (GMPc) plasmática o plaquetaria en un estudio clínico en 55 pacientes con grupo control y distribución aleatoria (30 pacientes con EAC confirmada y 25 pacientes asintomáticos con alto riesgo de ECV): el aumento de la GMPc inducido por contrapulsación fue 2 veces mayor en los pacientes tratados con EECF que en el grupo control. La EECF aumentó el contenido de GMPc en plaquetas, lo que indica la activación de la óxido nítrico sintasa. En un metanálisis de 949 pacientes, la clase de angina mejoró en un grado según la clasificación de la CCS en el 86% de los pacientes³¹⁷. Registros más antiguos apuntan una mejoría funcional similar³¹⁸. Los resultados de estos estudios, en los que se prueba el concepto y los efectos clínicos del tratamiento con EECF, llevan a recomendar que se considere la terapia con EECF para el tratamiento sintomático de pacientes con angina refractaria incapacitante. Se necesitan más ensayos clínicos, de mayor tamaño y con variables clínicas más potentes, para definir con más precisión el papel de la EECF.

La TENS consiste en la aplicación de corrientes eléctricas de bajo voltaje a través de almohadillas colocadas contra la piel en la zona de dolor. Esta técnica actúa fundamentalmente según la teoría de la puerta de control del dolor. La estimulación de fibras aferentes grandes inhibe la entrada de estímulos de fibras más pequeñas en la sustancia gelatinosa de la médula espinal³¹⁹. También podrían intervenir la activación de una vía de opioides endógenos o un aumento de la concentración de endorfinas en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo³²⁰. Esta técnica puede inducir efectos secundarios leves, como irritación cutánea, parestesia e interacción con marcapasos. En una pequeña serie de pacientes con angina inducida con marcapasos³²¹, esta técnica mostró un aumento de la tolerancia a la estimulación con marcapasos, una mejoría del metabolismo del ácido láctico y depresiones menos pronunciadas del segmento ST. No se han comunicado datos sobre su eficacia a largo plazo. Los beneficios que ofrece esta técnica se derivan de su naturaleza pasiva, no invasiva y no aditiva; además, no se asocia a efectos secundarios potencialmente perjudiciales.

Además, se puede emplear como método de prueba previo al implante programado de un dispositivo de estimulación eléctrica medular (EEM), para determinar si la isquemia miocárdica es la causa real del dolor torácico y evaluar si el paciente es buen candidato para la EEM³²².

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) es una técnica potencialmente inocua que puede ayudar a mejorar los síntomas, aunque se desconoce su eficacia a largo plazo. La EEM consiste en la activación de la conducción antidrómica de las fibras de la columna dorsal, que activa interneuronas inhibitorias que se encuentran dentro del asta dorsal, mediante la colocación epidural de un electrodo entre los niveles C7 y T1. La implantación del dispositivo de EEM se realiza con anestesia local. El electrodo se posiciona mediante punción en el espacio epidural a nivel T6-7, de forma que se produce parestesia en la región de irradiación del dolor anginoso. El generador de pulso se aloja en una bolsa subcutánea situada bajo el arco costal izquierdo y se conecta con el electrodo epidural mediante un cable subcutáneo. Varios estudios aleatorizados y pequeños estudios con grupo control confirman la eficacia de la EEM. Un reciente metanálisis de 7 estudios aleatorizados³²³, que incluían a un total de 270 pacientes con angina refractaria, demostró que la EEM mejoró los resultados —específicamente, mejor capacidad de ejercicio y calidad de vida (CdV) relacionada con la salud, y una tendencia a menor carga isquémica—

respecto al grupo que no recibió EEM. Se comunicó un escaso número de eventos adversos, entre ellos infección (1%) y migración o rotura del electrodo (7,8%). En un reciente registro multicéntrico europeo que incluyó a 235 pacientes (110 recibieron EEM), los tratados con EEM refirieron menos ataques de angina, consumo reducido de nitroglicerina, mejoría de la clase funcional (CCS) y mejoría de la CdV en todos los aspectos evaluados en los cuestionarios *Short Form-36* y *Seattle Angina Questionnaire*, hasta el seguimiento a 1 año³²². Se han realizado escasos estudios aleatorizados³²⁴, y se necesitan estudios aleatorizados de mayores dimensiones y seguimiento más largo. En resumen, la EEM es una alternativa terapéutica razonable para pacientes con angina refractaria, porque puede mejorar los síntomas y la CdV; por el momento, no hay evidencia sobre la reducción de la carga isquémica y la mortalidad.

La revascularización transmiciocárdica por láser (RTML) y la revascularización miocárdica percutánea (RMP) se evaluaron en el estudio NICE³²⁵. La evaluación de la RTML incluyó 10 estudios aleatorizados y controlados en un total de 1.359 pacientes. En 7 estudios se comparó la RTML con el tratamiento médico mantenido y en dos estudios se comparó la CABG con la combinación de RTML y CABG. Mientras que se observó una mejoría de los resultados más subjetivos (tolerancia al ejercicio en pruebas de esfuerzo, grado de angina y CdV), este beneficio estuvo contrarrestado por un mayor riesgo de morbilidad posoperatoria (incluido el IM, insuficiencia cardíaca, eventos tromboembólicos, pericarditis, insuficiencia mitral aguda y eventos neurológicos). Del mismo modo, la evaluación de la RMP incluyó 5 estudios aleatorizados en los que no se observó aumento de la mortalidad total, pero la morbilidad (IM, perforación y taponamiento ventricular, eventos cerebrovasculares y complicaciones vasculares) aumentó en el grupo asignado a RMP. Por lo tanto, la evidencia disponible indica que tanto la RTML como la RMP para el tratamiento de la angina refractaria no son eficaces y pueden suponer riesgos inaceptables relacionados con el procedimiento. Por ello, no se debe emplear estos procedimientos.

La revascularización miocárdica por ondas de choque extracorpóreas es una técnica nueva que está en estudio. Utiliza ondas de choque de baja intensidad (una décima parte de la potencia empleada en la litotricia) que se aplican al tejido miocárdico isquémico. Las ondas de choque creadas por un generador especial se aplican a la zona de interés mediante un dispositivo de aplicación. El procedimiento está guiado por un equipo estándar de ecocardiografía. Las ondas de choque se aplican sincronizadas con la onda R, para evitar arritmias. En primer lugar, se examina al paciente mediante una prueba de SPECT con estrés para identificar las áreas isquémicas. Después, la misma área se localiza con el dispositivo de ultrasonidos que permite aplicar las ondas de choque al área isquémica. Se necesitan varios procedimientos para obtener resultados óptimos. En un pequeño estudio de 9 pacientes, se observó mejoría de los síntomas y la clase funcional³²⁶. Se necesitan más datos para que se pueda establecer alguna recomendación sobre este tratamiento.

9.9. Atención primaria

Los objetivos de tratamiento de la CIE son:

- Aliviar los síntomas del paciente y, por lo tanto, mejorar su CdV.
- Mejorar el pronóstico para prevenir el IM y la muerte.

Los médicos de atención primaria tienen un papel fundamental en hacer comprender a los pacientes los beneficios del tratamiento médico (junto con una posible intervención) y asegurarse de que la medicación y las intervenciones sobre el estilo de vida se revisen y se optimicen para mejorar la evolución de la enfermedad y los resultados clínicos³²⁷.

Para ello, se necesitan sistemas que garanticen la supervisión y la evaluación regular del tratamiento de los pacientes, además de una

revaluación de los factores de riesgo y de cualquier cambio en el estado clínico, a intervalos adecuados. Para mejorar el pronóstico, los médicos deben asegurarse de que todos los pacientes reciben tratamiento antitrombótico adecuado. El tratamiento antiagregante simple (AAS o clopidogrel) está recomendado a largo plazo para todos los pacientes con CI establecida^{328,329}. El DTAP durante 1 año está recomendado para pacientes sometidos a ICP con SLF. Para los pacientes a quienes se implante un *stent* no recubierto, se recomienda el DTAP durante 4 semanas^{330,331}. Todos los pacientes con CI requieren tratamiento para el control del perfil lipídico, de acuerdo con las recomendaciones y los objetivos propuestos en las actuales guías de práctica clínica. Los pacientes con DM que ya han sufrido IM y tienen disfunción del VI, enfermedad arterial renal e hipertensión deben recibir tratamiento con IECA para mejorar su pronóstico a largo plazo.

Se debe prestar especial atención al control y el manejo óptimo de las comorbilidades, como hipertensión, DM, dislipemia y enfermedad arterial renal. Para modificar el proceso de la enfermedad aterosclerótica, es importante intensificar el manejo de estas comorbilidades junto con el manejo de los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, como el tabaquismo. Los pacientes con síntomas de isquemia miocárdica en curso pese a recibir TMO e intervenciones en el estilo de vida forman una cohorte de alto riesgo con mayor morbimortalidad. Estos pacientes requieren reevaluación sin demora y que se considere hacer pruebas diagnósticas adicionales para descartar una anatomía coronaria compleja, lo que permitiría indicar la revascularización.

9.10. Lagunas en la evidencia

Esta guía adolece de la falta de evidencia concluyente para muchas de las recomendaciones propuestas, como se puede observar por el número de recomendaciones con un nivel de evidencia C. Las limitaciones de la estratificación del riesgo se derivan del pequeño tamaño de los registros existentes y de la variabilidad de los criterios de inclusión, con un sesgo de la población estudiada hacia los pacientes de alto riesgo tratados en centros universitarios de referencia. Probablemente se haya subestimado la prevalencia de la CIE en los ancianos, que frecuentemente no solicitan atención médica o son examinados únicamente por médicos de atención primaria. Si bien uno de los objetivos primordiales de esta guía es advertir sobre el uso excesivo de pruebas diagnósticas redundantes e intervenciones innecesarias, debemos alertar al lector de que el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios siguen siendo insuficientes, especialmente en lo que se refiere a la atención secundaria. La evidencia que respalda el uso de algunas modalidades de imagen específicas procede frecuentemente de estudios pequeños, sin grupo control, observacionales y monocéntricos. Esto explica que en esta guía se haya adoptado una

actitud cautelosa a la hora de promover el uso de técnicas de imagen costosas y sofisticadas, que además no están disponibles en gran parte de los centros, y se haya prestado mayor atención a los hallazgos clínicos y los factores de riesgo. Los avances técnicos que permiten adquirir imágenes de alta calidad de las arterias coronarias mediante TC multicorte tienen implicaciones clínicas que todavía no se han establecido claramente en estudios longitudinales. El concepto de caracterización y vulnerabilidad de la placa sigue constituyendo un desafío para el futuro. La farmacología moderna y la revascularización miocárdica inmediata son modalidades terapéuticas bien establecidas en el SCA, pero la mayoría de los estudios sobre nuevos fármacos antiagregantes y antitrombóticos han excluido a los pacientes con CIE. Actualmente, el número de estudios en desarrollo sobre tratamientos farmacológicos o revascularización centrados en pacientes con CIE es muy escaso y no se esperan nuevos estudios en el futuro inmediato³³²⁻³³⁵. Las indicaciones de revascularización miocárdica en la CIE se basan en estudios muy antiguos, y el uso universal de estatinas, bloqueadores beta e IECA, además de importantes cambios epidemiológicos (como la reducción del tabaquismo o la atención a dietas más saludables), podría influir favorablemente en los resultados del tratamiento médico. Las técnicas de revascularización también han progresado de modo importante y ofrecen mejores resultados a largo plazo por el empleo de injertos de arteria mamaria interna en cirugía y *stents* liberadores de fármacos (SLF) en cardiología intervencionista. El efecto neto de estos cambios no se puede evaluar si no se realizan estudios repetidos y de grandes dimensiones sobre las modalidades contemporáneas de tratamiento médico y revascularización. Los estudios existentes se basan en poblaciones de bajo riesgo seleccionadas angiográficamente, y sus resultados están sesgados por la alta tasa de pacientes que cambiaron de tratamiento médico a angioplastia (*crossover*). El uso de *stents* sin recubrir y la estimación visual de la gravedad de la lesión coronaria llevaron a conclusiones opuestas a las alcanzadas en el estudio FAME 2, en el que se emplearon de forma universal la determinación de la RFF y SLF, pero la causa de esta discrepancia es solo la selección de objetivos clínicos diferentes, mientras que no hubo diferencias en los resultados clínicos más importantes (*hard endpoints*), como la mortalidad. La única evidencia indirecta de que la angioplastia puede ofrecer beneficio pronóstico para los pacientes con CIE deriva de estudios de comparación entre la ICP y la cirugía en la enfermedad de tres vasos o la enfermedad de TCI. La cirugía seguía ofreciendo ventajas, comparada con los SLF de primera generación, para pacientes con enfermedad compleja y pacientes diabéticos³³⁶. La equivalencia mostrada en cohortes más simples, incluidos pacientes con enfermedad de TCI, se está investigando en estudios que evalúan la reducción de la reestenosis y la trombosis del *stent* empleando SLF de segunda generación y nuevos fármacos antiagregantes.

El texto CME «Guía de la ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable (versión 2013)» está acreditado por el *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). El EBAC trabaja según los estándares de calidad del *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), institución dependiente de la *European Union of Medical Specialists* (UEMS). En cumplimiento con las guías EBAC/EACCME, todos los autores participantes en este programa han declarado sus potenciales conflictos de intereses que pudieran afectar a este documento. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes al programa sean declarados a los participantes antes de iniciar las actividades CME.

Las preguntas sobre esta CME para este artículo están disponibles en *European Heart Journal* (<http://www.oxforde-learning.com/eurheartj>) y en la página *web* de la Sociedad Europea de Cardiología (<http://www.escardio.org/guidelines>).

BIBLIOGRAFÍA

- Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation*. 2003;108:1263-77.
- Pupita G, Maseri A, Kaski JC, Galassi AR, Gavrielides S, Davies G, et al. Myocardial ischemia caused by distal coronary-artery constriction in stable angina pectoris. *N Engl J Med*. 1990;323:514-20.
- Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002;18:371-9.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551-67.
- Depre C, Wijns W, Robert AM, Renkin JP, Havaux X. Pathology of unstable plaque: correlation with the clinical severity of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:694-702.
- Crea F, Andreotti F. The unstable plaque: a broken balance. *Eur Heart J*. 2009;30:1821-3.
- Maseri A, Chierchia S. Coronary artery spasm: demonstration, definition, diagnosis, and consequences. *Prog Cardiovasc Dis*. 1982;25:169-92.
- Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VasomotioN in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:655-62.
- Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*. 2011;124:1774-82.
- Vanoverschelde JL, Wijns W, Borgers M, Heyndrickx G, Depre C, Flameng W, et al. Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation*. 1997;95:1961-71.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
- Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010;121:2317-25.
- Kern MJ, Lerman A, Bech JW, De Bruyne B, Eeckhout E, Fearon WF, et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114:1321-41.
- Windecker S, Allemann Y, Billinger M, Pohl T, Hutter D, Orsucci T, et al. Effect of endurance training on coronary artery size and function in healthy men: an invasive follow up study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H2216-23.
- Kern MJ, Bach RG, Mechem CJ, Caracciolo EA, Aguirre FV, Miller LW, et al. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1154-60.
- Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJ, Renaud JM, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:740-8.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.
- Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, 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;55:2816-21.
- Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM Jr. Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation*. 1966;33:901-10.
- Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362:886-95.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2012;126:e354-471.
- Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1967;276:1063-6.
- Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:226-32.
- Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:523-7.
- Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA, Omland T, Sloan S, Jarolim P, et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation*. 2012;125:233-40.
- Sutaria S, Philipson P, Fitzpatrick NK, Abrams K, Moreno SG, Timmis A, et al. Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease. *Heart*. 2012;98:615-22.
- Humphries SE, Drenos F, Ken-Dror G, Talmud PJ. Coronary heart disease risk prediction in the era of genome-wide association studies: current status and what the future holds. *Circulation*. 2010;121:2235-48.
- Chest pain of recent onset (Clinical guideline 95). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010 [citado 23 Ago 2013]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG95>, <http://www.nice.org.uk/guidance/CG95>
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1531-40.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-81.
- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300:1350-8.
- Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110:522-7.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics: 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2-e220.
- Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011;124:2423-32, 1-8.
- Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011;124:2423-32, 1-8.
- Diamond GA. Right answer, wrong question: on the clinical relevance of the cardiovascular history. *Circulation*. 2011;124:2377-9.
- Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhri H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 2011;32:1316-30.
- Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation*. 2011;124:1239-49.
- Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991;325:849-53.
- Chelliah R, Anantharam B, Burden L, Alhajiri A, Senior R. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:875-82.
- Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2011;32:1012-24.
- Melikian N, De Bondt P, Tonino P, De Winter O, Wyffels E, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:307-14.
- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35.
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-7.
- Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation*. 1994;89:2015-25.
- Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2009;120:1505-12.
- Botman CJ, Schonberger J, Koolen S, Penn O, Botman H, Dib N, et al. Does stenosis severity of native vessels influence bypass graft patency? A prospective fractional flow reserve-guided study. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:2093-7.

49. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1007-19.
50. Pijls NH, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2105-11.
51. Pijls NH, Sels JW. Functional measurement of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1045-57.
52. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
53. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356:830-40.
54. Olson MB, Kelsey SF, Matthews K, Shaw LJ, Sharaf BL, Pohost GM, et al. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: results from the NHLBI-sponsored WISE Study. *Eur Heart J.* 2003;24:1506-14.
55. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation.* 2004;109:2993-9.
56. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation.* 2004;109:2518-23.
57. Vermeltfoort IA, Raijmakers PG, Riphagen II, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, et al. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clin Res Cardiol.* 2010;99:475-81.
58. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1468-74.
59. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Borgulya G, Sechtem U, Kaski JC. Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Clin Res Cardiol.* 2012;101:673-81.
60. Kaski JC, Elliott PM. Angina pectoris and normal coronary arteriograms: clinical presentation and hemodynamic characteristics. *Am J Cardiol.* 1995;76:D35-42.
61. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2012;33:734-44.
62. Lanza GA, Buffon A, Sestito A, Natale L, Sgueglia GA, Galiuto L, et al. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:466-72.
63. Schelbert HR. Positron emission tomography measurements of myocardial blood flow: assessing coronary circulatory function and clinical implications. *Heart.* 2012;98:592-600.
64. Rodes-Cabau J, Gutierrez M, Courtis J, Larose E, Dery JP, Cote M, et al. Importance of diffuse atherosclerosis in the functional evaluation of coronary stenosis in the proximal-mid segment of a coronary artery by myocardial fractional flow reserve measurements. *Am J Cardiol.* 2011;108:483-90.
65. Figueras J, Cortadellas J, Barrabes J, Domingo E, Hermosilla E. Long-term cardiac events in men and women with angina at rest and transient ST segment elevation. *Heart.* 2007;93:379-80.
66. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation.* 1988;78:1-9.
67. Mori F, Uchida T, Byun T, Tanino S, Imamura K, Oomori H, et al. [Cardiac events in vasospastic angina: site and morphology of coronary artery spasm is related to the long-term prognosis of vasospastic angina]. *J Cardiol.* 1999;33:191-9.
68. Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J.* 2012;33:1257-67.
69. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012;366:1489-97.
70. Hannan EL, Wu C, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Culliford AT, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation.* 2007;116:1145-52.
71. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, et al. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1142-7.
72. Kuss O, Von Salviati B, Borgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:829-35, 835.e1-13.
73. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Kato T, Umemoto T. Off-pump coronary artery bypass sacrifices graft patency: meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:e2-3.
74. Mannheimer C, Camici P, Chester MR, Collins A, DeJongste M, Eliasson T, et al. The problem of chronic refractory angina: report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. *Eur Heart J.* 2002;23:355-70.
75. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med.* 1992;326:10-6.
76. Pitt B, Waters D, Brown WV, Van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:70-6.
77. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation.* 1997;95:2037-43.
78. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2010;122:949-57.
79. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1161-70.
80. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet.* 1997;350:461-8.
81. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:951-7.
82. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation.* 2004;110:1213-8.
83. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, et al. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease: a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1:469-79.
84. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet.* 2010;375:763-72.
85. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:749-74.
86. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk W, et al. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial Veterans Affairs Cooperative Studies Program no. 424. *Am Heart J.* 2006;151:1173-9.
87. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117:1283-91.
88. Peterson ED, Rumsfeld JS. Finding the courage to reconsider medical therapy for stable angina. *N Engl J Med.* 2008;359:751-3.
89. Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, O'Neill WW, et al. The truth and consequences of the COURAGE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1598-603.
90. Schomig A, Mehilli J, De Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:894-904.
91. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med.* 2009;122:152-61.
92. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172:312-9.
93. Brown ML, Gersh BJ, Holmes DR, Bailey KR, Sundt TM. From randomized trials to registry studies: translating data into clinical information. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5:613-20.
94. Hannan EL 3rd, Samadashvili Z, Cozzens K, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR Jr, et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation.* 2012;125:1870-9.
95. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, Kolm P, Zhang Z, Spertus JA, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention in optimally treated stable coronary patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2008;1:12-20.
96. Rogers WJ, Bourassa MG, Andrews TC, Bertolet BD, Blumenthal RS, Chaitman BR, et al. ACIP Investigators. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: outcome at 1 year for patients with asymptomatic cardiac ischemia randomized to medical therapy or revascularization. The ACIP Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:594-605.
97. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297:1985-91.
98. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991-1001.
99. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med.* 2005;352:2174-83.
100. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, et al. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation.* 2005;112:1371-6.

101. Wu C, Zhao S, Wechsler AS, Lahey S, Walford G, Culliford AT, et al. Long-term mortality of coronaryartery bypass grafting and bare-metal stenting. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:2132-8.
102. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1:219-27.
103. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Sarno G, Van den Brand M, Kappetein AP, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention*. 2009;5:50-6.
104. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011;364:1718-27.
105. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:857-81.
106. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, De Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:816-22; discussion 822-3.
107. Capodanno D, Miano M, Cincotta G, Caggegi A, Ruperto C, Bucalo R, et al. EuroSCORE refines the predictiveability of SYNTAX score in patients undergoing left main percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2010;159:103-9.
108. Capodanno D, Caggegi A, Miano M, Cincotta G, Dipasqua F, Giacchi G, et al. Global risk classification and clinical SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularization. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:287-97.
109. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
110. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
111. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*. 2010;210:901-8.
112. Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K, et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2011;306:53-61.
113. Bonow RO. Is appropriateness appropriate? *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1290-1.
114. Vaitkus PT. Can we appropriately measure appropriateness? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1554-6.
115. O'Connor GT, Olmstead EM, Nugent WC, Leavitt BJ, Clough RA, Weldner PW, et al. Appropriateness of coronary artery bypass graft surgery performed in northern New England. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2323-8.
116. Breeman A, Hordijk-Trion M, Lenzen M, Hoeks S, Ottervanger JP, Bertrand ME, et al. Treatment decisions in stable coronary artery disease: insights from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:1001-9.
117. Sekhri N, Timmis A, Chen R, Junghans C, Walsh N, Zaman MJ, et al. Inequity of access to investigation and effect on clinical outcomes: prognostic study of coronary angiography for suspected stable angina pectoris. *BMJ*. 2008;336:1058-61.
118. Lenzen MJ, Boersma E, Reimer WJ, Balk AH, Komajda M, Swedberg K, et al. Underutilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J*. 2005;26:2706-13.
119. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey: a description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J*. 2005;26:1011-22.
120. Hannan EL, Wu C, Chassin MR. Differences in per capita rates of revascularization and in choice of revascularization procedure for eleven states. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:35.
121. Pilote L, Califf RM, Sapp S, Miller DP, Mark DB, Weaver WD, et al. Regional variation across the United States in the management of acute myocardial infarction. GUSTO-1 Investigators. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*. *N Engl J Med*. 1995;333:565-72.
122. Wennberg JE. Dartmouth Atlas of Health Care [citado 23 Ago 2013]. Disponible en: <http://www.dartmouthatlas.org/>
123. Holmes DR Jr, Gersh BJ, Whitlow P, King SB 3rd, Dove JT. Percutaneous coronary intervention for chronic stable angina: a reassessment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:34-43.
124. Maas AH, Van der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V, Swahn E, Appelman YE, Pasterkamp G, et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *Eur Heart J*. 2011;32:1362-8.
125. Allender S, Scarborough P, O'Flaherty M, Capewell S. Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: Possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health*. 2008;8:148.
126. Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ, Newby LK, Robb KJ. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:120-7.
127. Steingart RM, Packer M, Hamm P, Coglianesi ME, Gersh B, Geltman EM, et al; the Survival and Ventricular Enlargement Investigators. Sex differences in the management of coronary artery disease. *Survival and Ventricular Enlargement Investigators*. *N Engl J Med*. 1991;325:226-30.
128. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1991;325:221-5.
129. Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Wexler JP, Steingart RM, Budner N, Lense L, et al. Sex bias in considering coronary bypass surgery. *Ann Intern Med* 1987;107:19-25.
130. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006;113:490-8.
131. Crilly M, Bundred P, Hu X, Leckey L, Johnstone F. Gender differences in the clinical management of patients with angina pectoris: a cross-sectional survey in primary care. *BMC Health Serv Res*. 2007;7:142.
132. Hardoon SL, Whincup PH, Wannamethee SG, Lennon LT, Capewell S, Morris RW. Assessing the impact of medication use on trends in major coronary risk factors in older British men: a cohort study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:502-8.
133. Wijeyesundera HC, Machado M, Farahati F, Wang X, Witteman W, Van der Velde G, et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005. *JAMA*. 2010;303:1841-7.
134. Young F, Capewell S, Ford ES, Critchley JA. Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000 quantifying the contributions from primary and secondary prevention. *Am J Prev Med*. 2010;39:228-34.
135. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sexdifferences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93:450-6.
136. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316:1043-7.
137. Schnohr P, Jensen JS, Scharling H, Nordestgaard BG. Coronary heart disease risk factors ranked by importance for the individual and community. A 21 year follow-up of 12 000 men and women from The Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J*. 2002;23:620-6.
138. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332:73-8.
139. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2002;349:523-34.
140. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77.
141. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409.
142. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyorala K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation*. 2008;117:1526-36.
143. Bugiardini R. Normal coronary arteries: clinical implications and further classification. *Herz*. 2005;30:3-7.
144. Bugiardini R, Badimon L, Collins P, Erbel R, Fox K, Hamm C, et al. Angina, "normal" coronary angiography, and vascular dysfunction: risk assessment strategies. *PLoS Med*. 2007;4:e12.
145. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1561-75.
146. Andrikopoulos GK, Tzeis SE, Pipilis AG, Richter DJ, Kappos KG, Stefanadis CI, et al; investigators of the Hellenic Study of AMI. Younger age potentiates post myocardial infarction survival disadvantage of women. *Int J Cardiol*. 2006;108:320-5.
147. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimaki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA*. 2006;295:1404-11.
148. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006;332:262-7.
149. Merz CN, Kelsey SF, Pepine CJ, Reichel N, Reis SE, Rogers WJ, et al. The Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: protocol design, methodology and feasibility report. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1453-61.
150. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:417-25.
151. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart*. 2004;90:457-63.
152. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:499-506.
153. Bugiardini R, Baiery Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005;293:477-84.
154. Shaw LJ, Baiery Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)

- Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:54-20.
155. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2012;33:734-44.
 156. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med.* 2009;169:843-50.
 157. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, Bairey Merz CN, Sopko G, Bavry AA, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol.* 2010;23:511-9.
 158. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S, Galderisi M, Picano E. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2009;103:626-31.
 159. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation.* 1997;96:345-54.
 160. Shaw LJ, Olson MB, Kip K, Kelsey SF, Johnson BD, Mark DB, et al. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: results from the NHBII-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:S36-43.
 161. Waters DD, Gordon D, Rossouw JE, Cannon RO 3rd, Collins P, Herrington DM, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 4: lessons from hormone replacement trials. *Circulation.* 2004;109:e53-5.
 162. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:2432-40.
 163. Grzybowski A, Puchalski W, Zieba B, Gruchala M, Fijalkowski M, Stoniak K, et al. How to improve noninvasive coronary artery disease diagnostics in premenopausal women? The influence of menstrual cycle on ST depression, left ventricle contractility, and chest pain observed during exercise echocardiography in women with angina and normal coronary angiogram. *Am Heart J.* 2008;156:964.e1-e5.
 164. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Miller DD, Bonow RO, Berman DS, et al. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease: the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women [correction]. *J Nucl Cardiol.* 2003;10:95-101.
 165. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation.* 2003;108:1404-18.
 166. Schwitzer J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettler K, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J.* 2013;34:775-81.
 167. Schwitzer J, De Marco T, Kneifel S, Von Schulthess GK, Jorg MC, Arheden H, et al. Magnetic resonance-based assessment of global coronary flow and flow reserve and its relation to left ventricular functional parameters: a comparison with positron emission tomography. *Circulation.* 2000;101:2696-702.
 168. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med.* 2002;346:1948-53.
 169. Pries AR, Habazettl H, Ambrosio G, Hansen PR, Kaski JC, Schachinger V, et al. A review of methods for assessment of coronary microvascular disease in both clinical and experimental settings. *Cardiovasc Res.* 2008;80:165-74.
 170. Orth-Gomer K, Schneiderman N, Wang HX, Walldin C, Blom M, Jernberg T. Stress reduction prolongs life in women with coronary disease: the Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease (SWITCHD). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:25-32.
 171. Aldea GS, Gaudiani JM, Shapira OM, Jacobs AK, Weinberg J, Cupples AL, et al. Effect of gender on postoperative outcomes and hospital stays after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:1097-103.
 172. Edwards FH, Carey JS, Grover FL, Bero JW, Hartz RS. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:125-31.
 173. O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ, Olmstead EM, Coffin LH, Levy DG, et al. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation.* 1993;88:2104-10.
 174. Weintraub WS, Wenger NK, Jones EL, Craver JM, Guyton RA. Changing clinical characteristics of coronary surgery patients. Differences between men and women. *Circulation.* 1993;88:1179-86.
 175. Peterson ED, Lansky AJ, Kramer J, Anstrom K, Lanzilotta MJ. Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2001;88:359-64.
 176. Argulian E, Patel AD, Abramson JL, Kulkarni A, Champney K, Palmer S, et al. Gender differences in short-term cardiovascular outcomes after percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2006;98:48-53.
 177. Kim C, Redberg RF, Pavlic T, Eagle KA. A systematic review of gender differences in mortality after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary interventions. *Clin Cardiol.* 2007;30:491-5.
 178. Dickerson JA, Nagaraja HN, Raman SV. Gender-related differences in coronary artery dimensions: a volumetric analysis. *Clin Cardiol.* 2010;33:e44-9.
 179. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation.* 1998;98:1279-85.
 180. Thompson CA, Kaplan AV, Friedman BJ, Jayne JE, Gerling BR, Niles NW, et al. Gender-based differences of percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;67:25-31.
 181. Onuma Y, Kukreja N, Daemen J, Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Cheng JM, et al. Impact of sex on 3-year outcome after percutaneous coronary intervention using bare-metal and drug-eluting stents in previously untreated coronary artery disease: insights from the RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) Registries. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:603-10.
 182. Abbott JD, Vlachos HA, Selzer F, Sharaf BL, Holper E, Glaser R, et al. Gender-based outcomes in percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol.* 2007;99:626-31.
 183. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16.
 184. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2000;342:1040-2.
 185. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation.* 2007;115:114-26.
 186. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.
 187. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
 188. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation.* 2008;118:1626-36.
 189. Standards of medical care in diabetes: 2011. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1: S11-61.
 190. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:65-71.
 191. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:2503-15.
 192. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller G, Iskandrian AE, Davey JA, et al. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care.* 2007;30:2892-8.
 193. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, Rubens MB, Roughton M, Nugara F, et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J.* 2008;29:2244-51.
 194. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T, Bischoff B, Martinoff S, Schomig A, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2010;33:1358-63.
 195. Choi EK, Chun EJ, Choi SI, Chang SA, Choi SH, Lim S, et al. Assessment of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus with single photon emission computed tomography and coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol.* 2009;104:890-6.
 196. Herlitz J, Wognsen GB, Karlsson BW, Sjolund H, Karlsson T, Caidahl K, et al. Mortality, mode of death and risk indicators for death during 5 years after coronary artery bypass grafting among patients with and without a history of diabetes mellitus. *Coron Artery Dis.* 2000;11:339-46.
 197. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, Gebhart SS, Craver JM, Jones EL, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:1045-52.
 198. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2375-84.
 199. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, De Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass

- grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:432-40.
200. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1067-75.
 201. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;358:331-41.
 202. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*. 2005;112:2175-83.
 203. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1331.
 204. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med*. 2007;4:e270.
 205. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:47-55.
 206. De Vriese AS, De Bacquer DA, Verbeke FH, De Winter O, Franken PR, De Sutter JH, et al. Comparison of the prognostic value of dipyridamol and dobutamine myocardial perfusion scintigraphy in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2009;76:428-36.
 207. Black C, Sharma P, Scotland G, McCullough K, McGurn D, Robertson L, et al. Early referral strategies for management of people with markers of renal disease: a systematic review of the evidence of clinical effectiveness, cost-effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2010;14:1-184.
 208. DeVriese AS, Vandecasteele SJ, Van den Bergh B, De Geeter FW. Should we screen for coronary artery disease in asymptomatic chronic dialysis patients? *Kidney Int*. 2012;81:143-51.
 209. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
 210. Ashrith G, Lee VV, Elayda MA, Reul RM, Wilson JM. Short- and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol*. 2010;106:348-53.
 211. Ashrith G, Elayda MA, Wilson JM. Revascularization options in patients with chronic kidney disease. *Tex Heart Inst J*. 2010;37:9-18.
 212. Lernfelt B, Landahl S, Svanborg A. Coronary heart disease at 70, 75 and 79 years of age: a longitudinal study with special reference to sex differences and mortality. *Age Ageing*. 1990;19:297-303.
 213. Kurita A, Takase B, Uehata A, Maruyama T, Nishioka T, Sugahara H, et al. Painless myocardial ischemia in elderly patients compared with middle-aged patients and its relation to treadmill testing and coronary hemodynamics. *Clin Cardiol*. 1991;14:886-90.
 214. Kasser IS, Bruce RA. Comparative effects of aging and coronary heart disease on submaximal and maximal exercise. *Circulation*. 1969;39:759-74.
 215. Jeger RV, Zellweger MJ, Kaiser C, Grize L, Osswald S, Buser PT, et al. Prognostic value of stress testing in patients over 75 years of age with chronic angina. *Chest*. 2004;125:1124-31.
 216. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med*. 1989;321:303-9.
 217. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1815-23.
 218. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1393-9.
 219. Louvard Y, Benamer H, Garot P, Hildick-Smith D, Loubeyre C, Rigattieri S, et al. Comparison of transradial and trans-femoral approaches for coronary angiography and angioplasty in octogenarians (the OCTOPLUS study). *Am J Cardiol*. 2004;94:1177-80.
 220. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, Allemann U, Amann W, Angehrn W, et al. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA*. 2003;289:1117-23.
 221. Kuster GM, Buser P, Osswald S, Kaiser C, Schonenberger R, Schindler C, et al. Comparison of presentation, perception, and six-month outcome between women and men > or =75 years of age with angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2003;91:436-9.
 222. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:1-17.
 223. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e123-e210.
 224. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:e574-e651.
 225. Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, Squires RW, Thomas RJ. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. *Circulation*. 2011;123:2344-52.
 226. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682-92.
 227. Stone C, Lawlor PG, Nolan B, Kenny RA. A prospective study of the incidence of falls in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42:535-40.
 228. Zellweger MJ, Kaiser C, Jeger R, Brunner-La Rocca HP, Buser P, Bader F, et al. Coronary artery disease progression late after successful stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:793-9.
 229. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, Gerber TC, Gersh B, Hillis LD, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*. 2008;118:586-606.
 230. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, De Feyter P, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:531-56.
 231. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovit T, Sethi G, Copeland JG, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2149-56.
 232. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:616-26.
 233. Riley RF, Don CW, Powell W, Maynard C, Dean LS. Trends in coronary revascularization in the United States from 2001 to 2009: recent declines in percutaneous coronary intervention volumes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:193-7.
 234. Subramanian S, Sabik JF 3rd, Houghtaling PL, Nowicki ER, Blackstone EH, Lytle BW. Decision-making for patients with patent left internal thoracic artery grafts to left anterior descending. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1392-8; discussion, 1400.
 235. Brenner SJ, Lytle BW, Casserly IP, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Predictors of revascularization method and long-term outcome of percutaneous coronary intervention or repeat coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary disease and previous coronary bypass surgery. *Eur Heart J*. 2006;27:413-8.
 236. Brilakis ES, Rao SV, Banerjee S, Goldman S, Shunk KA, Holmes DR Jr, et al. Percutaneous coronary intervention in native arteries versus bypass grafts in prior coronary artery bypass grafting patients: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:844-50.
 237. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117:261-95.
 238. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol*. 2005;95:1088-91.
 239. Kahn JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *Am Heart J*. 1993;126:561-4.
 240. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Oshero AB, Yalonetsky S, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:991-7.
 241. Sianos G, Werner GS, Galassi AR, Papafaklis MI, Escaned J, Hildick-Smith D, et al. Recanalisation of chronic total coronary occlusions: 2012 consensus document from the EuroCTO club. *EuroIntervention*. 2012;8:139-45.
 242. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:2395-407.
 243. Galassi AR, Tomasello SD, Reifart N, Werner GS, Sianos G, Bonnier H, et al. In-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: insights from the ERCTO (European Registry of Chronic Total Occlusion) registry. *EuroIntervention*. 2011;7:472-9.
 244. Grantham JA, Marso SP, Spertus J, House J, Holmes DR Jr, Rutherford BD. Chronic total occlusion angioplasty in the United States. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:479-86.
 245. Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, et al. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:143-51.

246. Claessen BE, Chieffo A, Dangas GD, Godino C, Lee SW, Obunai K, et al. Gender differences in long-term clinical outcomes after percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions. *J Invasive Cardiol.* 2012;24:484-8.
247. Jones DA, Weerackody R, Rathod K, Behar J, Gallagher S, Knight CJ, et al. Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:380-8.
248. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: Results from the FlowCardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:284-90.
249. Suero JA, Marso SP, Jones PG, Laster SB, Huber KC, Giorgi LV, et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary arteries: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:409-14.
250. Olivari Z, Rubartelli P, Piscione F, Ettori F, Fontanelli A, Salemm L, et al. Immediate results and one-year clinical outcome after percutaneous coronary interventions in chronic total occlusions: data from a multicenter, prospective, observational study (TOAST-GISE). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1672-8.
251. Mehran R, Claessen BE, Godino C, Dangas GD, Obunai K, Kanwal S, et al. Long-term outcome of per-cutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:952-61.
252. Hannan EL, Racz M, Holmes DR, King SB 3rd, Walford G, Ambrose JA, et al. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation.* 2006;113:2406-12.
253. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Wiste HJ, Singh M, Holmes DR Jr. Trends in outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: a 25-year experience from the Mayo Clinic. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1611-8.
254. Hoye A, Van Domburg RT, Sonnenschein K, Serruys PW. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: the Thoraxcenter experience 1992-2002. *Eur Heart J.* 2005;26:2630-6.
255. Aziz S, Stables RH, Grayson AD, Perry RA, Ramsdale DR. Percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions: improved survival for patients with successful revascularization compared to a failed procedure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70:15-20.
256. De Labriolle A, Bonello L, Roy P, Lemesle G, Steinberg DH, Xue Z, et al. Comparison of safety, efficacy, and outcome of successful versus unsuccessful percutaneous coronary intervention in "true" chronic total occlusions. *Am J Cardiol.* 2008;102:1175-81.
257. Lee SW, Lee JY, Park DW, Kim YH, Yun SC, Kim WJ, et al. Long-term clinical outcomes of successful versus unsuccessful revascularization with drug-eluting stents for true chronic total occlusion. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;78:346-53.
258. Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2010;160:179-87.
259. Sirnes PA, Myreng Y, Molstad P, Bonarjee V, Golf S. Improvement in left ventricular ejection fraction and wall motion after successful recanalization of chronic coronary occlusions. *Eur Heart J.* 1998;19:273-81.
260. Kirschbaum SW, Baks T, Van den Ent M, Sianos G, Krestin GP, Serruys PW, et al. Evaluation of left ventricular function three years after per-cutaneous recanalization of chronic total coronary occlusions. *Am J Cardiol.* 2008;101:179-85.
261. Werner GS, Surber R, Kuethe F, Emig U, Schwarz G, Bahrmann P, et al. Collaterals and the recovery of left ventricular function after recanalization of a chronic total coronary occlusion. *Am Heart J.* 2005;149:129-37.
262. Claessen BE, Van der Schaaf RJ, Verouden NJ, Stegenga NK, Engstrom AE, Sjauw KD, et al. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:1128-34.
263. Van der Schaaf RJ, Claessen BE, Vis MM, Hoebers LP, Koch KT, Baan JJ, et al. Effect of multivessel coronary disease with or without concurrent chronic total occlusion on one-year mortality in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. *Am J Cardiol.* 2010;105:955-9.
264. Claessen BE, Dangas GD, Weisz G, Witzensbichler B, Guagliumi G, Mockel M, et al. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year results from the HORIZONS-AMI trial. *Eur Heart J.* 2012;33:768-75.
265. Rathore S, Matsuo H, Terashima M, Kinoshita Y, Kimura M, Tsuchikane E, et al. ATProcedural and in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions of coronary arteries 2002 to 2008: impact of novel guidewire techniques. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:489-97.
266. Stone GW, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL Jr, Giorgi LV, Ligon RW, et al. Procedural outcome of angioplasty for total coronary artery occlusion: an analysis of 971 lesions in 905 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:849-56.
267. Fujita S, Tamai H, Kyo E, Kosuga K, Hata T, Okada M, et al. New technique for superior guiding catheter support during advancement of a balloon in coronary angioplasty: the anchor technique. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;59:482-8.
268. Di Mario C, Ramasami N. Techniques to enhance guide catheter support. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72:505-12.
269. Kumar S, Gorog DA, Secco GG, Di Mario C, Kukreja N. The GuideLiner "child" catheter for percutaneous coronary intervention—early clinical experience. *J Invasive Cardiol.* 2010;22:495-8.
270. Mitsudo K, Yamashita T, Asakura Y, Muramatsu T, Doi O, Shibata Y, et al. Recanalization strategy for chronic total occlusions with tapered stiff-tip guidewire. The results of CTO new techniQUE for STandard procedure (CONQUEST) trial. *J Invasive Cardiol.* 2008;20:571-7.
271. Takahashi S, Saito S, Tanaka S, Miyashita Y, Shiono T, Arai F, et al. New method to increase a backup support of a 6 French guiding coronary catheter. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004;63:452-6.
272. Obata JE, Nakamura T, Kitta Y, Saito Y, Sano K, Fujioka D, et al. Usefulness of a collateral channel dilator for antegrade treatment of chronic total occlusion of a coronary artery. *J Interv Cardiol.* 2012;25:533-9.
273. Reifart N, Enayat D, Giokoglu K. A novel penetration catheter (Tornus) as bail-out device after balloon failure to recanalise long, old calcified chronic occlusions. *EuroIntervention.* 2008;3:617-21.
274. Aranzulla TC, Sangiorgi GM, Bartorelli A, Cosgrave J, Corbett S, Fabbicchi F, et al. Use of the Venture wire control catheter to access complex coronary lesions: how to turn procedural failure into success. *EuroIntervention.* 2008;4:277-84.
275. Sumitsuji S, Inoue K, Ochiai M, Tsuchikane E, Ikeno F. Fundamental wire technique and current standard strategy of percutaneous intervention for chronic total occlusion with histopathological insights. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:941-51.
276. Tsuchikane E, Katoh O, Kimura M, Nasu K, Kinoshita Y, Suzuki T. The first clinical experience with a novel catheter for collateral channel tracking in retrograde approach for chronic coronary total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:165-71.
277. Schryver TE, Popma JJ, Kent KM, Leon MB, Eldredge S, Mintz GS. Use of intracoronary ultrasound to identify the "true" coronary lumen in chronic coronary dissection treated with intracoronary stenting. *Am J Cardiol.* 1992;69:1107-8.
278. Ito S, Suzuki T, Ito T, Katoh O, Ojio S, Sato H, et al. Novel technique using intravascular ultrasound-guided guidewire cross in coronary intervention for uncrossable chronic total occlusions. *Circ J.* 2004;68:1088-92.
279. Rathore S, Katoh O, Tsuchikane E, Oida A, Suzuki T, Takase S. A novel modification of the retrograde approach for the recanalization of chronic total occlusion of the coronary arteries intravascular ultrasound-guided reverse controlled antegrade and retrograde tracking. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:155-64.
280. Werner GS, Schofer J, Sievert H, Kugler C, Reifart NJ. Multicentre experience with the BridgePoint devices to facilitate recanalisation of chronic total coronary occlusions through controlled subintimal re-entry. *EuroIntervention.* 2011;7:192-200.
281. Whitlow PL, Burke MN, Lombardi WL, Wyman RM, Moses JW, Brilakis ES, et al. Use of a novel crossing and re-entry system in coronary chronic total occlusions that have failed standard crossing techniques: results of the FAST-CTOs (Facilitated Antegrade Steering Technique in Chronic Total Occlusions) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:393-401.
282. Kimura M, Katoh O, Tsuchikane E, Nasu K, Kinoshita Y, Ehara M, et al. The efficacy of a bilateral approach for treating lesions with chronic total occlusions the CART (controlled antegrade and retrograde subintimal tracking) registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:1135-41.
283. Nijjer S, Di Mario C. Reverse STAR for retrograde recanalisation in a chronic total coronary artery occlusion present for 21 years. *BMJ Case Rep.* 2010 Oct 1;2010. pii: bcr0520091903. doi: 10.1136/bcr.05.2009.1903.
284. Barlis P, Di Mario C. Retrograde approach to recanalising coronary chronic total occlusions immediately following a failed conventional attempt. *Int J Cardiol.* 2009;133:e14-7.
285. Joyal D, Thompson CA, Grantham JA, Buller CE, Rinfret S. The retrograde technique for recanalization of chronic total occlusions: a step-by-step approach. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:1-11.
286. Brilakis ES, Badhey N, Banerjee S. "Bilateral knuckle" technique and Stingray re-entry system for retrograde chronic total occlusion intervention. *J Invasive Cardiol.* 2011;23:e37-9.
287. Brilakis ES, Grantham JA, Rinfret S, Wyman RM, Burke MN, Karpaliotis D, et al. A percutaneous treatment algorithm for crossing coronary chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:367-79.
288. Borgia F, Viceconte N, Ali O, Stuart-Buttle C, Saraswathyamma A, Parisi R, et al. Improved cardiac survival, freedom from mace and angina-related quality of life after successful percutaneous recanalization of coronary artery chronic total occlusions. *Int J Cardiol.* 2012;161:31-8.
289. Han YL, Zhang J, Li Y, Wang SL, Jing QM, Yi XH, et al. Long-term outcomes of drug-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with chronic total coronary artery occlusions. *Chin Med J (Engl).* 2009;122:643-7.
290. Patel MR, Marso SP, Dai D, Anstrom KJ, Shunk KA, Curtus JP, et al. Comparative effectiveness of drug-eluting versus bare-metal stents in elderly patients undergoing revascularization of chronic total coronary occlusions: results from the National Cardiovascular Data Registry, 2005-2008. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:1054-61.
291. Rubartelli P, Petronio AS, Guiducci V, Sganzerla P, Bolognese L, Galli M, et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stent for treatment of patients with total coronary occlusions: results of the GISSOC II-GISE multicentre randomized trial. *Eur Heart J.* 2010;31:2014-20.
292. Rahel BM, Laarman GJ, Kelder JC, Ten Berg JM, Suttrop MJ. Three-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomized comparison of bare-metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries [PRISON] II study). *Am Heart J.* 2009;157:149-55.
293. Van den Branden BJ, Rahel BM, Laarman GJ, Slagboom T, Kelder JC, Ten Berg JM, et al. Five-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomised comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (PRISON II study). *EuroIntervention.* 2012;7:1189-96.
294. Reifart N, Hauptmann KE, Rabe A, Enayat D, Giokoglu K. Short and long term comparison (24 months) of an alternative sirolimus-coated stent with bioabsorbable polymer and a bare metal stent of similar design in chronic coronary occlusions: the CORACTO trial. *EuroIntervention.* 2010;6:356-60.

295. De Felice F, Fiorilli R, Parma A, Nazzaro M, Musto C, Sbraga F, et al. 3-year clinical outcome of patients with chronic total occlusion treated with drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:1260-5.
296. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernandez C, Lobo L, Cano S, Del Angel JG, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1854-66.
297. Galassi AR, Tomasello SD, Costanzo L, Campisano MB, Barrano G, Tamburino C. Long-term clinical and angiographic results of Sirolimus-Eluting Stent in Complex Coronary Chronic Total Occlusion Revascularization: the SECTOR registry. *J Interv Cardiol.* 2011;24:426-36.
298. Kandzari DE, Rao SV, Moses JW, Dzavik V, Strauss BH, Kutryk MJ, et al. Clinical and angiographic outcomes with sirolimus-eluting stents in total coronary occlusions: the ACROSS/TOSCA-4 (Approaches to Chronic Occlusions With Sirolimus-Eluting Stents/Total Occlusion Study of Coronary Arteries-4) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:97-106.
299. Valenti R, Vergara R, Migliorini A, Parodi G, Buonamici P, Cerisano G, et al. Comparison of everolimus-eluting stent with paclitaxel-eluting stent in long chronic total occlusions. *Am J Cardiol.* 2011;107:1768-71.
300. Lee SP, Kim SY, Park KW, Shin DH, Kang HJ, Koo BK, et al. Long-term clinical outcome of chronic total occlusive lesions treated with drug-eluting stents: comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents. *Circ J.* 2010;74:693-700.
301. Hoye A, Ong AT, Aoki J, Van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Valgimigli M, et al. Drug-eluting stent implantation for chronic total occlusions: comparison between the Sirolimus- and Paclitaxel-eluting stent. *EuroIntervention.* 2005;1:193-7.
302. Werner GS, Krack A, Schwarz G, Prochnau D, Betge S, Figulla HR. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2301-6.
303. Niccoli G, De Felice F, Belloni F, Fiorilli R, Cosentino N, Fracassi F, et al. Late (3 years) follow-up of successful versus unsuccessful revascularization in chronic total coronary occlusions treated by drug eluting stent. *Am J Cardiol.* 2012;110:948-53.
304. Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ.* 2007;334:617.
305. Soran O, Kennard ED, Kfoury AG, Kelsey SF. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (ECCP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (report from The International ECCP Patient Registry). *Am J Cardiol.* 2006;97:17-20.
306. Soran O, Kennard ED, Bart BA, Kelsey SF. Impact of external counterpulsation treatment on emergency department visits and hospitalizations in refractory angina patients with left ventricular dysfunction. *Congest Heart Fail.* 2007;13:36-40.
307. Loh PH, Cleland JG, Louis AA, Kennard ED, Cook JF, Caplin JL, et al. Enhanced external counterpulsation in the treatment of chronic refractory angina: a long-term follow-up outcome from the International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry. *Clin Cardiol.* 2008;31:159-64.
308. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-ECCP): effect of ECCP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1833-40.
309. Feldman AM, Silver MA, Francis GS, Abbottsmith CW, Fleishman BL, Soran O, et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1198-205.
310. Gloekler S, Meier P, De Marchi SF, Rutz T, Traupe T, Rimoldi SF, et al. Coronary collateral growth by external counterpulsation: a randomised controlled trial. *Heart.* 2010;96:202-7.
311. Buschmann EE, Utz W, Pagonas N, Schulz-Menger J, Busjahn A, Monti J, et al. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art.Net.-2 Trial). *Eur J Clin Invest.* 2009;39:866-75.
312. Casey DP, Beck DT, Nichols WW, Conti CR, Choi CY, Khuddus MA, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on arterial stiffness and myocardial oxygen demand in patients with chronic angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2011;107:1466-72.
313. Levenson J, Simon A, Megnien JL, Chironi G, Garipey J, Pernollet MG, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on carotid circulation in patients with coronary artery disease. *Cardiology.* 2007;108:104-10.
314. Braith RW, Conti CR, Nichols WW, Choi CY, Khuddus MA, Beck DT, et al. Enhanced external counterpulsation improves peripheral artery flow-mediated dilation in patients with chronic angina: a randomized sham-controlled study. *Circulation.* 2010;122:1612-20.
315. Casey DP, Conti CR, Nichols WW, Choi CY, Khuddus MA, Braith RW. Effect of enhanced external counterpulsation on inflammatory cytokines and adhesion molecules in patients with angina pectoris and angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2008;101:300-2.
316. Levenson J, Pernollet MG, Iliou MC, Devynck MA, Simon A. Cyclic GMP release by acute enhanced external counterpulsation. *Am J Hypertens.* 2006;19:867-72.
317. Shah SA, Shapiro RJ, Mehta R, Snyder JA. Impact of enhanced external counterpulsation on Canadian Cardiovascular Society angina class in patients with chronic stable angina: a meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2010;30:639-45.
318. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR Jr, Holubkov R, Kelsey SF, Kennard ED. The International ECCP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol.* 2001;24:435-42.
319. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965;150:971-9.
320. Sjolund BH, Erikssoon MB. The influence of naloxone on analgesia produced by peripheral conditioning stimulation. *Brain Res.* 1979;173:295-301.
321. Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelsson H, Vedin A, Waagstein F, Wilhelmsson C. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation.* 1985;71:308-16.
322. Andrell P, Yu W, Gersbach P, Gillberg L, Pehrsson K, Hardy I, et al. Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris: results from the European Angina Registry Link Study (EARL). *Heart.* 2010;96:1132-6.
323. Taylor RS, De Vries J, Buchser E, Dejongste MJ. Spinal cord stimulation in the treatment of refractory angina: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2009;9:13.
324. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, Blomstrand C, Emanuelsson H, Larsson S, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation.* 1998;97:1157-63.
325. Schofield PM, McNab D. NICE evaluation of transmural laser revascularisation and percutaneous laser revascularisation for refractory angina. *Heart.* 2010;96:312-3.
326. Fukumoto Y, Ito A, Uwotoku T, Matoba T, Kishi T, Tanaka H, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006;17:63-70.
327. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, et al. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1348-58.
328. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86.
329. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849-60.
330. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2010;362:1374-82.
331. Steinhilber SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:2411-20.
332. Preobrazhenskii DV. [Prasugrel versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Results of the TRITON-TIMI 38 trial]. *Kardiologiya.* 2008;48:72-3.
333. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
334. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, et al. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009;360:1946-59.
335. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med.* 2012;367:1297-309.
336. Farkouh ME, Dangas G, Leon MB, Smith C, Nesto R, Buse JB, et al. Design of the Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease (FREEDOM) Trial. *Am Heart J.* 2008;155:215-23.