



Revista Argentina de Cardiología Argentine Journal of Cardiology

JULIO 2020 | Vol. 88 SUPL. 5

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos - 2020

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

RAÚL A. BORRACCI
Universidad Austral, Buenos Aires

Director Adjunto

JORGE THIERER
Instituto Universitario CEMIC, CABA

Directores Asociados

JOSÉ LUIS BARISANI
Hospital Presidente Perón, Buenos Aires
DARÍO C. DI TORO
Hospital Argerich, CABA
MARÍA AMALIA ELIZARI
Instituto Cardiovascular Buenos Aires,
CABA
CLAUDIO C. HIGA
Hospital Alemán, CABA
LUCIANO LUCAS
Instituto Universitario Hospital Italiano
de Buenos Aires, CABA
WALTER M. MASSON
Instituto Universitario Hospital Italiano
de Buenos Aires, CABA

Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Delegado por la SAC

SUSANA LAPRESA
Hospital Marie Curie, CABA

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

BIBIANA DE LA VEGA
Hospital Zenón Santillán, Tucumán
JAVIER GUETTA
Instituto Universitario CEMIC, CABA
GUILLERMO E. LINIADO
Hospital Argerich, CABA
JORGE LOWENSTEIN
Cardiodiagnóstico Investigaciones Médi-
cas de Buenos Aires, CABA
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO
Diagnóstico Maipú, Buenos Aires
PABLO ROURA
Instituto Argentino de Diagnóstico y
Tratamiento, CABA
JORGE C. TRAININI
Universidad de Avellaneda, Buenos Aires
MARIANO TREVISÁN
Sanatorio San Carlos, Bariloche

Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce, Buenos Aires

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING
MARIELA ROMANO

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of
Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BLANKSTEIN, RON
Harvard Medical School (EEUU)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital
Clinic, University of Barcelona, Barcelona
CABO SALVADOR, JAVIER
Departamento de Ciencias de la Salud de la
Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of
London
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat
Autònoma de Barcelona
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes,
Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)
Harvard Medical School, Boston, MA
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)
Instituto Cardiológico. Quirónsalud-Teknon, Barcelona
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building,
Wynnewood, PA
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)
Wake Forest University School of Medicine, Winston-
Salem
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust
and Imperial College London
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)
The Mount Sinai Medical Center, New York
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de
Medicina
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña University
Hospital, La Coruña
KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St. George's University of London, Cardiovascular
Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)
Duke University Medical Center, Durham
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Instituto de
Investigación La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)
European Heart Journal, Zürich Heart House, Zürich,
Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology,
University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I,
Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
NANDA, NAVIN (EE.UU.)
University of Alabama at Birmingham, Birmingham
NEUBAUER, STEFAN
University of Oxford and John Radcliffe Hospital
(GRAN BRETAÑA)
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger University
Hospital, Stavanger
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)
Massachusetts General Hospital
PANZA, JULIO (EE.UU.)
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)
Cleveland Clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
SERRUYS, PATRICK W.
Imperial College (GRAN BRETAÑA)
SICOURI, SERGE (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)
Ochsner Clinical School-The University of
Queensland School of Medicine, New Orleans
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA

Presidente Electo

ALEJANDRO R. HERSHSON

Vicepresidente 1°

HÉCTOR R. DESCHLE

Vicepresidente 2°

ALEJANDRO R. PEIRONO

Secretario

MIRTA DIEZ

Tesorero

JUAN J. FUSELLI

Prosecretario

RICARDO A. VILLARREAL

Protesorero

ENRIQUE FAIRMAN

Vocales Titulares

SILVIA S. MAKHOUL

JORGE L. BOCIÁN

JULIO O. IBAÑEZ

CLAUDIA M. CORTÉS

Vocal Suplentes

CRISTIAN C. CANIGGIA

SUSANA B. LAPRESA

MARIO O. CORTE

RODRIGO A. DE LA FABA

Presidente Anterior

ANA M. SALVATI

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 88 SUPLEMENTO 5 JULIO 2020

Dirección Científica y Administración

Azcuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/89 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos - 2020

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS 2020

Director: Dr. Maximiliano De Abreu^{MTSAC}

Sub-Director: Dr. Sebastián Peralta^{MTSAC}

Secretario: Dr. Mario Cesar Spennato^{MTSAC}

Vocales

Dra. Laura Antonietti^{MTSAC}

Dr. Fernando Garagoli

Dr. Ariel Kraselnik

Dr. Santiago Lynch

Dra. Paola Rojas

Dra. Milagros Seijo

Comité Asesor

Dr. Gustavo Giunta^{MTSAC}

Dr. Ignacio Bluro^{MTSAC}

Dr. Mariano Falconi^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta. La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

Este consenso fue desarrollado durante el año 2019, y su contenido fue actualizado y revisado en el año 2020

Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos - 2020

Sociedad Argentina de Cardiología

Comité Redactor

Director

Dr. Juan Gagliardi

Secretarios

Dr. Agustín Indavere Dra. Carolina Pappalettere

Coordinación ACN

Dr. Sebastián Peralta

Miembros

Dr. Andrés Ahuad Guerrero	Dr. Fabián Ferroni
Dr. Gustavo Allende	Dr. Francisco Leonardo Gadaleta
Dr. Miguel Amor	Dr. Ricardo Geronazzo
Dr. Arnaldo Angelino	Dr. Jorge Giordano
Dra. Natalia Aramayo Gerónimo	Dra. María de los Ángeles González
Dra. Rosina Arbucci	Dr. Fernando Guardiani
Dr. Gustavo Bastianelli	Dr. Agustín Indavere
Dr. Marcelo Bettinotti	Dra. Susana Llois
Dr. José Bonorino	Dr. Víctor Martire
Dr. Mario Boskis	Dra. Cecilia Masiello
Dra. Roxana Campisi	Dr. Eduardo Mele
Dra. Patricia Carrascosa	Dr. Alejandro Meretta
Dr. Germán Cestari	Dra. Micaela Mirada
Dr. Federico Cintora	Dra. Roxana Palacios
Dr. Hernán Cohen Arazi	Dra. Carolina Pappalettere
Dr. Ricardo Costantini	Dr. Gabriel Perea
Dra. Mariana Corneli	Dr. Gustavo Pedernera
Dr. Alberto Cozzarin	Dr. Sebastián Peralta
Dr. Gustavo Daquarti	Dr. Aníbal Picarel
Dr. Luciano Destefano	Dra. Analía Robilotte
Dr. Alejandro Deviggiano	Dr. Pablo Schigyel
	Dr. Fernando José Sokn

Comité Revisor

Dr. Hernán C. Doval Dr. Jorge Lerman
Dr. Jorge Trongé Dr. Domingo Turri

Los autores recomiendan citar el artículo de esta forma:

Gagliardi Juan, Cestari Germán, Llois Susana, Ferroni Fabián, Meretta Alejandro, Ahuad Guerrero Andrés. Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos Resumen de las Recomendaciones 2019. Rev Argent Cardiol 2020;88:1-74



Índice

Contenido

Introducción	1
Nomenclatura	2
Clase de recomendación	2
Nivel de evidencia	2
Epidemiología	2
Estrategias de educación responsable	3
Diagnóstico y evaluación	3
Interrogatorio	3
Cualidades del dolor anginoso	4
Exámenes complementarios	5
Electrocardiograma en reposo	5
Laboratorio	6
Holter electrocardiográfico de 24 horas	6
Ecocardiograma/Resonancia cardíaca en reposo	6
Evaluación funcional	7
Introducción	7
Pruebas evocadoras de isquemia	7
Recomendaciones de pruebas evocadoras de isquemia asociada a imágenes en distintos escenarios de los SCC	8
Selección de la prueba	8
Pacientes asintomáticos	9
Pacientes sintomáticos	9
Pacientes con enfermedad coronaria establecida	9
Valoración del mecanismo fisiopatológico	10
Tipos de estrés	11
Prueba ergométrica de 12 derivaciones	11
Ecocardiografía de estrés	12
Estrés con ejercicio	13
Estrés farmacológico	13
Valoración de la reserva coronaria	13
Estudios de perfusión miocárdica	13
Valoración del flujo miocárdico mediante SPECT	14
Tomografía por emisión de positrones (PET)	14
Reserva de flujo miocárdico	15
RFM y disfunción microvascular	15
Valoración funcional de las estenosis coronarias mediante angiotomografía coronaria	15
Resonancia cardíaca con apremios	16
Técnicas híbridas	16
Viabilidad miocárdica	17
Angiografía coronaria por tomografía computarizada multidetector	17
Recomendaciones	18
Diagnóstico inicial de la enfermedad coronaria	18
Pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria crónica estable	18
Evaluación de permeabilidad de <i>stent</i> y puente coronario	19

Cinecoronariografía y técnicas relacionadas	19
Cinecoronariografía	19
Recomendaciones	19
Dispositivos para la detección de isquemia en forma invasiva	19
Recomendaciones	20
Estratificación de riesgo	20
Estratificación por parámetros clínicos	21
Factores de riesgo	21
Antecedentes clínicos	21
Síntomas	21
Función ventricular	21
Detección de isquemia miocárdica	21
Grado de estenosis	22
Recomendaciones en estratificación de riesgo	23
Tratamiento médico	23
Tratamiento médico no farmacológico	23
Rehabilitación cardiovascular	23
Desafíos y dudas en rehabilitación cardiovascular	24
Tratamiento farmacológico para prevención de eventos	25
Antiagregantes plaquetarios	25
Duración de la doble antiagregación luego de la angioplastia	26
Doble antiagregación 3 y 6 meses versus 12 meses	26
Doble antiagregación 12 meses versus más de 12 meses	27
Antiagregantes en prevención secundaria	28
Hipolipemiantes. Estatinas	29
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	29
Antagonistas de los receptores AT-II	29
Tratamiento farmacológico para el alivio sintomático	30
Consideraciones generales	30
Nitratos	30
Nitratos de acción corta para tratamiento y prevención de la crisis anginosa	30
Nitratos de acción prolongada	30
β -bloqueantes	31
Bloqueantes o antagonistas cálcicos	33
Ivabradina	34
Trimetazidina	35
Ranolazina	36
Alopurinol	37
Nicorandil	37
Enfoques para la indicación de medicación	37
Revascularización miocárdica	40
Introducción	40
Estratificación de riesgo	40
Fundamentos para optar por una estrategia de intervención	40
Revascularización por angioplastia	41
Revascularización quirúrgica	42
Comparación en técnicas de revascularización: ATC vs. CRM	42
Compromiso proximal de la arteria descendente anterior como único vaso	43
Compromiso del tronco de la coronaria izquierda	43
Enfermedad coronaria de múltiples vasos	43
Lagunas de la evidencia	44
Revascularización y diabetes	44
Resumen	45
Seguimiento	46
¿Qué es Seguimiento?	46
Objetivos	47

Esquema de manejo global centrado en el paciente	47
Manejo de los factores de riesgo cardiovascular y sus tratamientos	47
Recomendaciones en el Seguimiento	47
Desarrollo de Seguimiento	47
Seguimiento en pacientes sintomáticos y/o con progresión	47
Seguimiento en asintomáticos.....	48
Examen físico en el seguimiento.....	48
Electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo	48
Restratificación pronóstica y diagnóstica complementaria.....	48
Terapia farmacológica.....	51
Educación, evaluación socioambiental y adherencia	51
Seguimiento de pacientes con enfermedad renal crónica y en diálisis	51
Cesación tabáquica.....	53
Indicación de cesación tabáquica	53
Consejo breve y entrevista motivacional	53
Uso de biomarcadores de consumo de tabaco	53
Grupos de autoayuda	54
Fármacos	54
Recomendaciones	54
Grupos especiales	55
Ancianos	55
Introducción	55
Fisiopatología.....	55
Epidemiología y presentación clínica	55
Evaluación y diagnóstico	55
Tratamiento	55
Conclusiones	56
Diabetes mellitus.....	56
Introducción	56
Fisiopatología.....	56
Epidemiología	57
Presentación clínica.....	57
Evaluación y diagnóstico	57
Evaluación del paciente con SCC y diabetes	58
Plan de Seguimiento en el paciente diabético con SCC.....	58
Recomendaciones sobre la detección de isquemia.....	58
Tratamiento	58
Modificación del estilo de vida (MEV).....	58
Tratamiento farmacológico en la diabetes mellitus	59
Tratamiento farmacológico en la DM del paciente con SCC	59
Recomendaciones para el tratamiento de la DM2.....	60
Bibliografía	61

CONSENSO DE SÍNDROMES CORONARIOS CRÓNICOS - 2020

INTRODUCCIÓN

En el año 1997 se publicó en la *Revista Argentina de Cardiología* el Consenso de Cardiopatía Isquémica(1), que estaba dividido en tres comisiones: angina crónica estable, isquemia silente e isquemia posrevascularización.

Dos décadas después, la angina crónica estable, definida por la presencia de un patrón que ha permanecido sin cambios durante al menos los últimos 3 meses, que era la forma de presentación de al menos el 50% de los pacientes con enfermedad obstructiva coronaria, prácticamente ha desaparecido.

En los últimos años, el desarrollo del tratamiento médico intensivo, la modificación de los factores de riesgo coronario, el desarrollo de las estrategias de revascularización coronaria, así como los programas de rehabilitación cardiovascular y de información al paciente han influido notoriamente en la casi desaparición de la angina de pecho estable como forma de presentación.

Es por eso que, incluso, se han utilizado diferentes denominaciones para abarcar esta entidad como enfermedad isquémica crónica o enfermedad coronaria crónica estable.

El mejor conocimiento de la fisiopatología ha permitido establecer que puede existir isquemia miocárdica sin lesiones obstructivas coronarias asociadas configurando el cuadro conocido como INOCA (del inglés: *ischemia and non obstructive coronary artery disease*), que incluye alteraciones en la función arterial coronaria, el vasoespasmo y la angina microvascular.

La Sociedad Europea de Cardiología acaba de introducir el concepto de *síndromes coronarios crónicos* en contraposición con los síndromes coronarios agudos para denominar una serie de escenarios de la cardiopatía isquémica crónica(2). Estos escenarios incluyen:

1. Pacientes con sospecha de enfermedad coronaria y angina estable y/o disnea.
2. Pacientes con insuficiencia cardíaca de reciente comienzo o disfunción ventricular izquierda y sospecha de enfermedad coronaria.
3. Pacientes sintomáticos y asintomáticos con síntomas estabilizados <1 año luego de un síndrome coronario agudo o pacientes con revascularización reciente.
4. Pacientes sintomáticos y asintomáticos >1 año del diagnóstico inicial o revascularización.
5. Pacientes con angina y sospecha de enfermedad vasoespástica o microvascular.
6. Sujetos asintomáticos en quienes se detecta enfermedad coronaria en estudios de control o *screening*.

Representan diferentes niveles de riesgo de eventos en el seguimiento, que pueden aumentar si no se controlan adecuadamente los factores de riesgo coronario, si las modificaciones del estilo de vida y/o el tratamiento médico son subóptimas o la revascularización no es exitosa. De la misma forma, el riesgo puede disminuir como consecuencia de una adecuada prevención secundaria y una revascularización exitosa.

En este Consenso hemos adoptado esta denominación para abarcar a todos los pacientes portadores de cardiopatía coronaria isquémica crónica. No incluimos en él a aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda, ya que consideramos que se incluyen dentro de las guías de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Si bien no hemos realizado un apartado especial para cada uno de los escenarios restantes, a lo largo del Consenso se presentan consideraciones específicas cuando corresponden.

Esta guía constituye una herramienta diseñada, redactada y supervisada para establecer un consenso sobre qué nivel de recomendación y evidencia de las conductas diagnósticas y terapéuticas debe utilizarse en esta entidad de acuerdo con las evidencias científicas, el análisis pormenorizado de la bibliografía existente, la experiencia personal en el manejo de la patología y un análisis de las condiciones en que en nuestro país pueden aplicarse. De tal forma, el objetivo principal de esta guía de práctica clínica es ayudar a quienes constituyen el foco de esta, los médicos asistenciales y sus pacientes, en la toma de las mejores decisiones diagnósticas y terapéuticas relacionadas con este conjunto de entidades clínicas englobadas dentro de la cardiopatía coronaria isquémica crónica. Mediante este acercamiento educativo-asistencial, las guías buscan impactar favorablemente en la salud de la población mediante la incorporación de estrategias basadas en la evidencia.

Ninguna guía constituye más que un apoyo a la decisión diagnóstico-terapéutica que queda en manos de médicos individuales e instituciones de acuerdo con el paciente. Sin embargo, es bien conocido que las guías de práctica clínica se utilizan más allá de sus objetivos primarios, con fines educativos en la formación profesional, como herramientas de evaluación de tratamientos por financiadores de la medicina, etc., debido a que su elaboración sigue reglas sistematizadas para seleccionar la mejor evidencia científica disponible. En tal sentido, las guías pueden ser empleadas para estos fines, siempre que exista conciencia de sus limitaciones, ya que se elaboran con el objetivo primario apuntando a la medicina asistencial. Por ello es importante remarcar que las recomendaciones que se desprenden de este documento no son reglas estrictas, como tampoco verdades absolutas, sino que constituyen lineamientos generales basados en evidencia que deben ser adaptados a las características

clínicas del paciente individual y al entorno de salud, cultural, socioeconómico y a los recursos disponibles en el ámbito en el que se desarrolla cada relación médico-paciente.

Para la elaboración de este documento se siguió la sistemática establecida en el Reglamento para la elaboración de Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Cardiología. La propuesta de desarrollo del documento fue acordada entre el Área de Consensos y Normas (ACN) y la Mesa Directiva de la Sociedad Argentina de Cardiología, al igual que el nombramiento del Director del documento.

Los integrantes del Comité de Redacción de este Consenso fueron seleccionados conjuntamente por el Director del documento y el ACN, teniendo en cuenta su experiencia y conocimiento en el tema, e incluyen representantes de los consejos científicos relacionados con la temática abordada. Las recomendaciones brindadas en este Consenso fueron evaluadas y aprobadas por el Director y los miembros del Comité de Redacción siguiendo la normativa del reglamento. Se nombró un Grupo Revisor, integrado por los Dres. Doval, Lerman, Trongé y Turri, referentes en el diagnóstico y manejo de los pacientes con enfermedad coronaria crónica estable.

El Director del documento y todos los integrantes del Comité de Redacción han presentado su declaración de conflictos de intereses que pudieran interferir con el desarrollo de este Consenso. El tiempo de elaboración del documento fue de 7 meses.

NOMENCLATURA

Clase de recomendación

Es una estimación del tamaño del efecto del tratamiento, en la que se considera el riesgo/beneficio, así como la evidencia y/o acuerdo de que un procedimiento dado es o no efectivo y/o peligroso. Se clasifica en:

- Clase I: existe evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.
- Clase II: existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad o eficacia del procedimiento/tratamiento.
 - Clase IIa: el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
 - Clase IIb: la utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- Clase III: existe evidencia o acuerdo general en que el tratamiento no es útil o efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial. Se desaconseja su uso.

Nivel de evidencia

Es una estimación de la certidumbre y precisión del efecto del tratamiento. El peso del nivel de evidencia se clasifica en:

- Nivel A: datos procedentes de ensayos clínicos múltiples aleatorizados o de metaanálisis. Consistencia en dirección y magnitud de efecto.
- Nivel B: datos procedentes de un ensayo clínico único aleatorizado o de estudios no aleatorizados.
- Nivel C: consenso de opinión de expertos o de pequeños estudios.

EPIDEMIOLOGÍA

Como mencionamos, la enfermedad coronaria crónica es un grupo heterogéneo de patologías y, por lo tanto, resulta difícil hablar en su conjunto desde el punto de vista epidemiológico. Nos centraremos, entonces, en los pacientes con angina crónica estable ya que es el único subgrupo con estudios epidemiológicos realizados.

Debemos tener en cuenta que además, tal y como mencionamos previamente, este es un grupo cada vez menos prevalente, como se demostró en el estudio PINNACLE donde se analizaron pacientes con antecedentes documentados de enfermedad coronaria crónica: solo el 32,7% presentaba síntomas (7,6% semanalmente y 25,1% mensualmente) (3). La prevalencia de angina estandarizada por edad disminuyó globalmente del 21,9 a 20,3 por 100.000 hombres y de 17,7 a 15,9 por 100.000 mujeres desde 1990 hasta 2010. A su vez, en los países más desarrollados se observó un descenso de más de 5 puntos porcentuales en hombres y más de 3,9 puntos porcentuales en mujeres (4).

En los estudios epidemiológicos clásicos de pacientes con angina crónica estable que evidencian una prevalencia que varía entre el 4 y 7% en adultos jóvenes (45-65 años) y entre el 12 y 15% en adultos mayores (65-85 años), con una incidencia anual de 2,03% en hombres y 1,89% en mujeres a partir de los 45 años. Su presentación temprana es más frecuente en mujeres y posteriormente se invierte esta relación, probablemente por la distinta base fisiopatológica involucrada.

ESTRATEGIAS DE EDUCACIÓN RESPONSABLE

La temática que nos convoca es la principal causa de muerte no traumática en todo el mundo, involucra tanto a hombres como a mujeres y a más edad más enfermedad, sin dejar de lado que la enfermedad coronaria crónica –cuando se instala– lo hace para toda la vida, por lo que un punto clave es la educación del paciente, ya que le brindará la posibilidad de comprender la patología con la que convive, la importancia de los síntomas, las pautas de alarma y lo trascendental del tratamiento médico. El paciente debe convertirse en el actor principal, entendiendo la relevancia de cada fármaco y trascendencia del tratamiento en su evolución. Esto ha demostrado mejorar la adherencia al tratamiento(5), lo que en este caso es de vital importancia ya que se trata de un tratamiento crónico con múltiples fármacos, que repercute en la calidad del vida del paciente pero que también evidenció reducir el número de internaciones(6). Todas las estrategias de tratamiento se basan en dos líneas de pensamiento: una dirigida a resolver las consecuencias inmediatas de la enfermedad en sí misma, algo que está desarrollado claramente en este Consenso, y la otra, una línea de acción basada en generar las condiciones necesarias como para que no se vuelva a la enfermedad inestable y/o aguda. A estas últimas medidas las podemos llamar medidas de prevención que se encuadran dentro de la prevención secundaria.

Cuando hablamos de medidas de prevención secundaria, se nos abre un campo enorme de requerimientos que superan ampliamente el alcance habitual de los médicos, dado que se suman otros actores que deben involucrarse para alcanzar resultados exitosos.

La problemática es grande y está en permanente crecimiento, tanto en comorbilidad, como en mortalidad, lo que obliga a comprometer a todos los actores necesarios para evitar lo que algunos llaman “una nueva pandemia”.

La primera línea de acción claramente compromete la relación médico/paciente. Esta relación incluye no solo al plantel médico y al equipo profesional paramédico formado por enfermeros, técnicos, psicólogos, nutricionistas y profesores de educación física calificados, entre otros, sino también a los pacientes con sus familiares y amigos más cercanos, y los del ámbito laboral, que deben generar las condiciones más saludables posibles(7,8).

Pero esto es solo la primera línea de acción; mucho antes ya aparecen otros actores principales, desde la infancia misma, entre los cuales se requiere la participación de las autoridades gubernamentales educativas, para generar condiciones saludables en los contenidos educativos, en el tipo de comida que se ofrece en las escuelas, en la carga horaria de actividades físicas, en los controles periódicos de salud, entre otras. También es responsabilidad de los gobiernos involucrarse en diseños saludables en la vía pública, en los parques y jardines, en las etiquetas de los alimentos, líneas de descuentos o estímulos para la alimentación saludable, supervisiones responsables de entidades no gubernamentales, como nuestra Fundación Cardiológica, comprometidas en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

También es necesario que el Poder Legislativo se involucre generando leyes que respalden estas acciones incluyendo presupuestos adecuados destinados a tal fin (9,10).

Como vemos, esto no se reduce al ámbito del consultorio médico, sino que, por el contrario, ahí se prescriben medidas higiénico-dietéticas más específicas para cada persona que se suman a las medidas generales y a los fármacos adecuados.

Solo de esta manera, trabajando mancomunadamente en equipo, médicos, pacientes y autoridades responsables políticas, educativas y de las Sociedades Científicas, podremos aspirar a detener y por qué no disminuir la carga global de enfermedad coronaria.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

El diagnóstico y la evaluación de los síndromes coronarios crónicos (SCC) incluye el interrogatorio y examen médico, para identificar características del dolor torácico y presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes tipo 2, tabaquismo, etc.), pruebas de laboratorio (factores bioquímicos de riesgo) y pruebas cardíacas específicas que pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico de isquemia (11-13).

Interrogatorio

El objetivo principal del interrogatorio es el diagnóstico y la detección de la presencia de enfermedad coronaria crónica estable, así como también evaluar el perfil clínico de riesgo mediante la identificación de factores de riesgo cardiovascular (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*).

Los pacientes con dolor torácico deben ser evaluados a través de la historia clínica y el examen físico para establecer el diagnóstico probable de angina crónica estable (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*) (14)

Los pacientes que presenten un episodio agudo de angina deben ser categorizados en angina estable o angina inestable y aquellos que presenten angina inestable deben ser evaluados según el riesgo (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*) (15).

Cualidades del dolor anginoso

Características

La historia clínica sigue siendo la piedra angular del diagnóstico del dolor torácico; es fundamental el interrogatorio sobre las características del dolor, si bien normalmente se necesitan otras pruebas objetivas para confirmar el diagnóstico, descartar otros posibles y evaluar la gravedad de la enfermedad subyacente (16).

El dolor por isquemia miocárdica se describe como malestar opresivo, constrictivo, muchas veces caracterizado como molestia, pesadez o ardor retroesternal y otras como ahogo o quemazón. Puede asociarse con dolor en miembros superiores, estado de angustia o desasosiego.

Puede ser útil preguntar al paciente si siente algún “malestar”, ya que muchos no sienten dolor ni presión. La falta de aire puede ser el único síntoma y, en ocasiones, resulta difícil diferenciarlo de la falta de aire producto de una enfermedad broncopulmonar.

Puede cursar con síntomas asociados como sudoración, síncope, palpitaciones y disnea.

Localización – irradiación

La localización suele ser retroesternal, en el tercio medio inferior del esternón, en el epigastrio, el cuello o mandíbula, dentadura y encías. Puede irradiarse a hombros o dorso.

Duración – frecuencia

Suele ser breve: entre 1 y 5 minutos (no más de 10 minutos); esto depende de la duración del factor desencadenante o el empleo de nitritos. Por el contrario, si la molestia o dolor durase solamente unos segundos, es probable que no tenga relación con la presencia de angina (Tabla 1).

Típicamente, los síntomas aparecen o se intensifican con el ejercicio y desaparecen rápidamente después de unos minutos cuando desaparecen los factores desencadenantes. Los factores que alivian los síntomas pueden ser el reposo y los nitritos sublinguales.

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 o al realizar un segundo esfuerzo (angina de calentamiento) (17).

Tabla 1. Cualidades del dolor anginoso (18)

Angina típica	Cumple con las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> – Dolor opresivo retroesternal o precordial – Provocado por los esfuerzos o el estrés – Cede con el reposo o los nitritos
Angina atípica o probable	Cumple con solo 2 de las características
Dolor no anginoso	Cumple con una o ninguna de las características

La angina atípica consiste frecuentemente en dolor torácico que se asemeja a la angina típica en cuanto a la localización y características, responde a nitritos, pero no tiene factor precipitante. Normalmente, el dolor aparece en reposo con baja intensidad, aumenta de intensidad lentamente hasta el máximo y desaparece lentamente. La causa más probable se asocia con vasoespasma coronario (19).

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 nitritos (angina microvascular) (20).

Por el contrario, el dolor no coronario carece de características típicas.

La Sociedad Canadiense de Cardiología (CCS) clasifica en diferentes grados la angina crónica estable, y cuantifica el umbral de los síntomas en relación con la actividad física (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la gravedad de la angina, según la Canadian Cardiovascular Society (CCS) (21)

Clase I	<i>La actividad física habitual, como caminar y subir escaleras, no produce angina.</i> Aparece angina con el ejercicio extenuante, rápido o prolongado durante el trabajo o el ocio.
Clase II	<i>Ligera limitación de la actividad física 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 (equivale 100-200 m) 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 100- 200 m en terreno llano o subir un piso por 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.

Perfil de riesgo

Clínicamente, la severidad de los síntomas anginosos, la frecuencia cardíaca basal elevada, la función ventricular izquierda disminuida y la presencia de insuficiencia cardíaca empeoran el pronóstico de estos pacientes.

Así también el número de vasos y segmentos comprometidos, la severidad de las lesiones en la angiografía y la extensión de la isquemia en los estudios funcionales disminuyen la sobrevida (véase más adelante: *Estratificación de riesgo*).

Exámenes complementarios

Si bien existen numerosas pruebas que se podrían utilizar, es necesario determinar en primer lugar las probabilidades pretest para lograr un óptimo uso de los recursos y poder interpretar adecuadamente sus resultados.

Electrocardiograma en reposo

Debe realizarse electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en reposo en todos los pacientes durante su evaluación inicial (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*) (22-24).

Debe realizarse electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo en todos los pacientes que refieran dolor precordial (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*).

Debe realizarse electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo en aquellos pacientes que no tengan una causa obvia de dolor torácico no cardíaco (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B*).

El electrocardiograma en reposo puede resultar normal en pacientes con angina crónica estable grave y esto no excluye el diagnóstico de isquemia; sin embargo, puede mostrar signos de enfermedad coronaria (infarto de miocardio previo o alteraciones de la repolarización).

Un electrocardiograma basal sirve de referencia para comparaciones en futuras situaciones.

Asimismo el electrocardiograma puede mostrar otras alteraciones, como miocardiopatía hipertrófica, bloqueo completo de rama izquierda o derecha, síndrome de preexcitación, arritmias, alteraciones de la conducción, y esto puede ser útil para definir el mecanismo de dolor, seleccionar pruebas diagnósticas y adaptar el tratamiento para cada paciente (25).

También se debe utilizar para estratificar el riesgo en caso de realizarse durante un episodio de dolor con la detección de cambios dinámicos en presencia de isquemia (Tabla 3).

Tabla 3. Recomendaciones para la realización de electrocardiograma

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda realizar 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 cardiopatía isquémica.	I	C

Laboratorio

Se recomienda la realización de hemograma, perfil lipídico, glucemia y creatininemia en pacientes con enfermedad coronaria crónica estable (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B*).

Se recomienda dosaje de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes diabéticos (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B*).

Se recomienda realizar un hepatograma y dosaje de creatinfosfoquinasa (CPK) antes y después de iniciar estatinas.

Las pruebas de laboratorio son útiles para identificar las posibles causas de isquemia, establecer factores de riesgo cardiovascular y enfermedades asociadas, y para determinar el pronóstico. La hemoglobina y la hormona tiroidea pueden dar información relacionada con posibles causas de isquemia(26).

En todos los pacientes con sospecha de enfermedad coronaria se debe determinar la glucemia en ayunas y la HbA1c y, si estas no son concluyentes, se debe realizar curva de tolerancia oral a la glucosa(27,28).

La HbA1c predice resultados en paciente diabéticos y no diabéticos(29,30), y el manejo de los pacientes con diabetes mellitus (DM) debe realizarse según las guías específicas (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B*).

Evaluar también el perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL y TAG) para determinar el perfil de riesgo y adecuar el tratamiento (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*)(31).

No hay evidencia sobre la frecuencia de realización de perfil lipídico y el estado de glucemia; este Consenso propone que se haga anualmente.

Se debe evaluar la función renal, pues puede estar asociada a hipertensión arterial, diabetes o enfermedad renovascular y tener impacto negativo en el pronóstico(32-34) (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B*).

Se debe realizar dosaje de marcadores de daño miocárdico en pacientes con sospecha de inestabilidad; si en este caso se obtienen resultados elevados, se debe continuar según las guías de síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) (35) (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).

No se recomienda la evaluación sistemática de los niveles de troponina en pacientes con angina crónica estable.

No hay suficiente evidencia para recomendar la determinación sistemática de péptido natriurético cerebral (BNP), marcadores de homeostasia o pruebas genéticas(36-38).

Radiografía de tórax

Se recomienda realizar radiografía (Rx) de tórax en pacientes con angina atípica o sospecha de enfermedad pulmonar (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B*) y en pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca (*Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia C*) (39).

Se utiliza frecuentemente para examinar a los pacientes con dolor torácico: sin embargo, en la angina crónica estable no proporciona información específica para el diagnóstico ni la estratificación de riesgo. Es útil en la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar o para descartar causa de dolor torácico en presentaciones atípicas.

Holter electrocardiográfico de 24 horas

Debe realizarse un Holter de 24 horas en pacientes con enfermedad coronaria estable y sospecha de arritmia (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*).

Se recomienda realizar un Holter de 24 horas en pacientes con sospecha de angina por vasoespasmo coronario (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia C*).

El registro ambulatorio de ECG de 24 horas puede revelar la presencia de isquemia miocárdica, pero en raras ocasiones ofrece información adicional a las pruebas funcionales (40). Tampoco hay evidencia suficiente para su utilización sistemática con el fin de evaluar el pronóstico.

Este estudio puede ser útil para pacientes en los que se sospecha arritmia o angina vasoespástica (se requiere un equipo con monitorización del segmento ST).

Ecocardiograma/Resonancia cardíaca en reposo

Un ecocardiograma en reposo será de suma utilidad ya que brindará información en cuanto a la fracción de eyección (FEy) ventricular izquierda y descripción de las cavidades cardíacas. La identificación de trastornos de motilidad parietal regional como el deterioro de la función ventricular izquierda es un hallazgo que sugiere el compromiso isquémico miocárdico (2,41).

Asimismo permite la identificación de otras causas de dolor torácico o patologías coexistentes. En aquellos pacientes en quienes el ecocardiograma es inconcluso podría complementarse la evaluación con resonancia cardíaca (Tabla 4) (2,41).

Tabla 4. Recomendación para la realización de un ecocardiograma en reposo o una resonancia cardíaca

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Se recomienda realizar un ecocardiograma en reposo para: <ol style="list-style-type: none"> 1) Excluir otras causas de dolor torácico. 2) Identificar trastornos de la motilidad parietal regional que sugieren compromiso isquémico. 3) Determinar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo para estratificación de riesgo. 4) Evaluar la función diastólica. 	I	B
– Se puede considerar realizar una resonancia cardíaca en aquellos pacientes que presenten un ecocardiograma inconcluso.	IIb	C

EVALUACIÓN FUNCIONAL

Introducción

Dada la alta prevalencia de enfermedad coronaria (EC) en todo el mundo, las técnicas de diagnóstico no invasivo para su identificación son particularmente importantes. Tradicionalmente en la práctica clínica diaria, el diagnóstico definitivo de EC se realiza a través del análisis luminal anatómico del árbol coronario mediante la cinecoronariografía invasiva (CCG). De esta forma se define EC significativa como la presencia de una estenosis $\geq 50\%$ en el tronco de coronaria izquierda o una estenosis luminal $\geq 70\%$ en las otras arterias coronarias epicárdicas (11,41). Sin embargo, las nuevas guías europeas recomiendan la valoración funcional de las lesiones ya sea en forma invasiva o no invasiva (2).

Asimismo, se ha incorporado dentro de la enfermedad coronaria crónica estable (ECCE) o síndromes coronarios crónicos (SCC) el concepto de enfermedad coronaria sin obstrucciones significativas a nivel epicárdico que muestra el impacto del compromiso de la microcirculación como agente causal o partícipe de la EC, por lo que su evaluación a través de técnicas no invasivas también adquiere relevancia (2,42-44).

La estratificación apropiada del riesgo cardiovascular a través de una prueba evocadora de isquemia es importante para valorar la repercusión hemodinámica de las lesiones coronarias y complementar la información anatómica (estenosis luminal) con la información funcional.

La utilidad de cada prueba diagnóstica se basará en la capacidad de detectar anomalías inherentes a cada método, teniendo en cuenta la secuencia de eventos que suceden en la isquemia miocárdica, conocida como cascada isquémica.

La primera anomalía es la disminución del flujo en la arteria afectada; por lo tanto, la heterogeneidad del flujo podrá evaluarse con un estudio de perfusión miocárdica de medicina nuclear (EPMN), resonancia cardíaca (RC) y ecocardiografía. Este hallazgo posee alta sensibilidad.

La siguiente etapa será la alteración de la función diastólica y deformación miocárdica. A continuación, se producen las alteraciones de la motilidad parietal; estas son altamente específicas y pueden evaluarse por medio de la ecocardiografía y la RC fundamentalmente. Por último, se presentarán los cambios electrocardiográficos y las manifestaciones clínicas.

Esta secuencia de fenómenos explica el hecho de que las pruebas funcionales asociadas con una técnica de imagen tengan mayor sensibilidad para detectar tempranamente la isquemia miocárdica en relación con los cambios electrocardiográficos o la aparición de síntomas.

Pruebas evocadoras de isquemia

Los estudios en reposo pueden dar resultados normales, aun cuando la EC y la isquemia intermitente estén presentes. Por este motivo, las pruebas evocadoras de isquemia son útiles en la EC. Asimismo, la presencia de obstrucciones lumbales en las arterias coronarias no siempre estará asociada al desarrollo de isquemia miocárdica dada la multiplicidad de factores que participan en esta respuesta (tono vasomotor arterial, presencia de circulación colateral, masa miocárdica, entre otros) (13).

Todas las pruebas funcionales están diseñadas para provocar isquemia miocárdica ya sea mediante el ejercicio al aumentar el trabajo del miocardio y la demanda de oxígeno o el uso de agentes farmacológicos para inducir la heterogeneidad del flujo sanguíneo al provocar la vasodilatación del lecho coronario (13). El propósito principal de estas pruebas es identificar la presencia de isquemia y caracterizarla valorando su extensión, la distribución anatómica y la repercusión funcional en el ventrículo izquierdo, entre otros parámetros.

Recomendaciones de pruebas evocadoras de isquemia asociada a imágenes en distintos escenarios de los SCC

Selección de la prueba

Se deberá considerar la probabilidad clínica pretest de EC al momento de seleccionar qué tipo de prueba realizar, así como también las características individuales de cada paciente y la disponibilidad y experiencia local de cada una de las técnicas diagnósticas mediante las cuales se realice la evaluación (Figura 1).

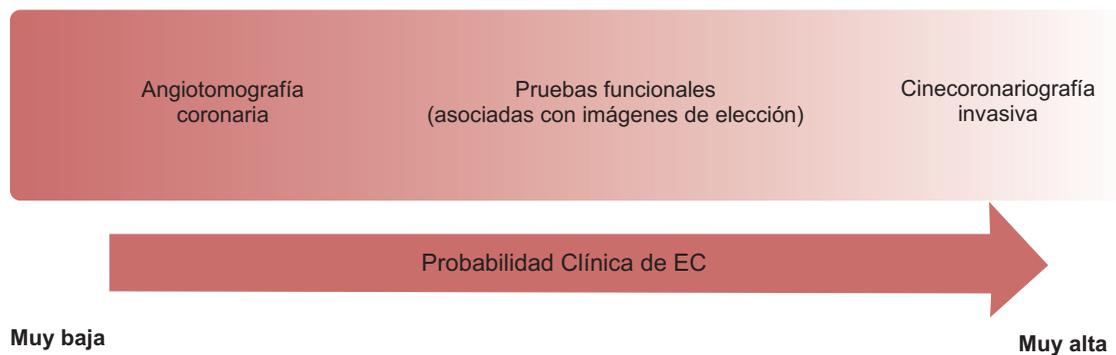


Fig. 1. Selección de la prueba diagnóstica en relación con la probabilidad clínica pretest de EC. Modificado de (2).

El desempeño de las pruebas funcionales en el diagnóstico de EC obstructiva (la probabilidad de que el paciente tenga enfermedad si la prueba es anormal, y la probabilidad de que el paciente no tenga enfermedad si la prueba es normal) dependerá de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada. Las pruebas de diagnóstico son más útiles cuando la probabilidad es intermedia ($> 15\%$)(2).

Cuando la probabilidad de EC es alta, es necesario estudiar una gran cantidad de pacientes para identificar a los pocos que no tienen enfermedad, y un resultado negativo de la prueba rara vez puede descartar la presencia de EC obstructiva (el valor predictivo negativo es bajo).

Cuando la probabilidad es baja, una prueba negativa puede descartar la enfermedad, pero cuanto menor es la probabilidad, mayor es la probabilidad de que una prueba arroje un falso resultado positivo (una prueba positiva en ausencia de EC obstructiva). Por lo tanto, la alta sensibilidad diagnóstica y el alto valor predictivo negativo son factores para tener en cuenta (2).

La sensibilidad y la especificidad de las pruebas funcionales asociadas a una técnica de imagen son significativamente mayores que las informadas con respecto a la prueba ergométrica graduada (PEG); por este motivo son de primera elección con respecto a la PEG en cuanto a la valoración funcional en pacientes con sospecha de EC o EC establecida. Asimismo, ofrecen información adicional sobre la función ventricular izquierda y localización y extensión de la isquemia, entre otros parámetros (45). Dentro de este grupo de técnicas se incluyen: la ecocardiografía de estrés, los estudios de perfusión miocárdica estrés/reposo y la resonancia cardíaca de estrés. En la Tabla 5 se presentan la sensibilidad y especificidad de cada una de las pruebas funcionales (11,41). La elección del tipo de prueba funcional asociada a imágenes dependerá de la experiencia y disponibilidad de cada centro, así como de características individuales del paciente para evaluar (edad, sexo, hábito corporal, otros).

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad de las pruebas funcionales

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
PEG	60	65-75
Ecocardiografía de estrés con ejercicio	79-85	80-88
Ecocardiografía de estrés con apremio farmacológico	83-90	80-89
Estudio de perfusión miocárdica estrés/reposo	73-92	63-87
Estudio de perfusión miocárdica con apremio farmacológico	90	75-87
Resonancia cardíaca con dobutamina	79-88	81-91
Resonancia cardíaca con vasodilatadores	67-94	61-85

Pacientes asintomáticos

Se recomienda realizar una prueba funcional con imágenes para identificar la presencia de isquemia miocárdica en pacientes asintomáticos (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia B*) ante la presencia de (2,46): Alto riesgo cardiovascular determinado por los puntajes de riesgo tradicional.

- Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sin etiología aclarada (FEVI <50%).
- Paciente con puntaje (*score*) de calcio coronario >400 Unidades Agatston.
- Paciente con nuevo bloqueo completo de rama izquierda (BCRI).
- Prueba ergométrica anormal o inconclusa.

Pacientes sintomáticos

Se recomienda realizar una prueba funcional con imágenes para identificar el desarrollo de isquemia miocárdica en pacientes sintomáticos:

- Ángor, dolor torácico atípico o disnea en paciente con probabilidad intermedia-alta de EC que no hayan presentado síntomas en las últimas 48 horas previas al examen (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B*) (46).
- Pacientes con agina crónica estable que refieran progresión de sus síntomas y en quienes la localización y extensión de la isquemia miocárdica puedan modificar el tratamiento (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B*) (46).

En pacientes con baja probabilidad clínica pretest de EC por su alto valor predictivo negativo se recomienda realizar una angiogramografía coronaria invasiva (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia B*). En caso de que existan factores que determinen la presencia de artefactos en la angiogramografía coronaria (p. ej., arritmias, alergia al yodo) es recomendable llevar a cabo una prueba funcional (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia B*) para confirmar o descartar la EC (2,11).

Pacientes con enfermedad coronaria establecida

Se recomienda realizar una prueba evocadora de isquemia asociada con imágenes en pacientes con EC establecida en las siguientes situaciones (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia B*):

- EC establecida por angiografía no invasiva (angiografía coronaria por tomografía computarizada multidetector) o angiografía invasiva para determinar su repercusión hemodinámica/funcional, fundamentalmente en presencia de lesiones intermedias.
- Pacientes que recibieron tratamiento trombolítico sin CCG previo al alta o infarto sin tratamiento de reperfusión, para la determinar el tamaño del infarto y el miocardio en riesgo de isquemia residual.
- Pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) sin elevación del segmento ST, sin CCG para identificar isquemia inducible y localización de la lesión culpable o en áreas remotas.
- Pacientes con revascularización completa por angioplastia luego de 2 años posintervención.
- Pacientes con revascularización completa por cirugía de revascularización miocárdica luego de 3 años posteriores al procedimiento.

A través de las pruebas evocadoras de isquemia asociada a imágenes se podrá estratificar o identificar el riesgo de eventos cardiovasculares (definido como el rango de mortalidad cardíaca anual) como de bajo (<1% anual), moderado (1-3% anual) o alto (>3%) riesgo (11).

Se consideran predictores de alto riesgo la presencia de un área de isquemia que comprometa >10% de la masa miocárdica total identificado como un defecto de perfusión reversible con una extensión >10% para un EPMN; en RC $\geq 2/16$ segmentos con nuevos defectos de perfusión o ≥ 3 segmentos con trastornos de motilidad parietal; ≥ 3 segmentos con desarrollo de nuevos trastornos de motilidad en la ecocardiografía de estrés.

Para cualquiera de las pruebas evocadoras de isquemia, un resultado “normal” se asocia con bajo riesgo de mortalidad cardíaca anual (2).

Existen diversas recomendaciones sobre cuál es el momento más oportuno para reevaluar a un paciente asintomático, dado que el período de garantía de una prueba evocadora de isquemia está determinado por múltiples factores, como la edad del paciente, sexo, presencia de factores de riesgo cardiovasculares y revascularización previa, entre otros. Por lo tanto, se requiere un juicio clínico para determinar la necesidad de una nueva prueba funcional (11). Se recomienda la reevaluación para determinar el pronóstico de la EC mediante pruebas funcionales en pacientes asintomáticos luego de que haya expirado el período de garantía de las pruebas anteriores (*Recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia C*).

- Se puede considerar realizar una prueba funcional luego de los 6 meses de la revascularización para detectar reestenosis poscolocación de *stent* u oclusión de un *by-pass* coronario independientemente de los síntomas (*Recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia C*) (13,46).

Con respecto al papel de la PEG en los SCC, esta será de utilidad para la evaluación de la tolerancia al ejercicio, desarrollo de síntomas y arritmias, respuesta de la presión arterial (PA) y riesgo de un evento en pacientes seleccionados (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*) (2).

Eventualmente se podría considerar realizar una PEG para confirmar o descartar EC cuando no se encuentre disponible ninguna prueba funcional asociada a imagen cardíaca (*Recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia B*) (2).

Valoración del mecanismo fisiopatológico

También es importante definir qué mecanismo fisiopatológico se desea valorar a través de la prueba seleccionada: obstrucción luminal coronaria epicárdica por placa aterosclerótica, vasoespasmos, disfunción microvascular, disfunción ventricular izquierda por atontamiento y/o hibernación miocárdica (11).

Dentro de los SCC será importante identificar el compromiso microvascular, fundamentalmente en ausencia de lesiones significativas a nivel epicárdico. Por este motivo será de utilidad evaluar la reserva de flujo coronario (RFC) y reserva de flujo miocárdico (RFM), así como el trastorno vasomotor (47).

- Se recomienda realizar una prueba que evalúe la enfermedad microvascular en pacientes con angina en quienes se sospecha compromiso microvascular. (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia C*) (11,48,49).
- Se recomienda evaluar vasoespasmos y enfermedad microvascular en pacientes con angina sin obstrucciones coronarias significativas en la CCG. (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia C*) (11,48,49).

Actualmente se enfatiza la diferenciación de términos entre reserva de flujo coronario (RFC) y reserva de flujo miocárdico (RFM). La RFC se define como la reserva de flujo de los vasos de capacitancia, como las arterias epicárdicas que pueden ser valoradas tanto en forma no invasiva (tomografía multicorte) como invasiva. El término RFM se utiliza para la determinación cuantitativa mediante técnicas no invasivas de la reserva miocárdica en el tejido miocárdico, tales como la que se adquiere mediante técnicas híbridas como la tomografía de emisión de positrones/ tomografía computarizada (PET/TC) y recientemente con las nuevas cámaras SPECT (single photon emission computed tomography) con detectores de cadmio-zinc-telurio (CZT)(47,50,51).

La RFM es el marcador evaluable a través de técnicas de imágenes no invasivas más potente de isquemia miocárdica que integra los efectos hemodinámicos de la estenosis coronaria epicárdica, la aterosclerosis difusa y la disfunción microvascular en la perfusión del tejido miocárdico(44).

La consecuencia de la enfermedad microvascular coronaria es una reducción de la RFM y, posteriormente, fibrosis intersticial y perivascular, que produce disfunción diastólica (alteración de la relajación) (11).

La RFC y la RFM se pueden medir de forma no invasiva mediante técnicas de medicina nuclear, ecocardiografía y RC. La prueba con mayor validación para valorar la RFM es la tomografía por emisión de positrones (PET), donde es posible evaluar el flujo sanguíneo miocárdico absoluto (en mL/min/g) en reposo y durante el estrés. También podría valorarse mediante equipos de cámara gamma con detectores CZT (cadmio-zinc-telurio) utilizando trazadores de tecnecio, aunque aún es necesario contar con un mayor número de estudios que validen su uso(47).

Además, es importante considerar la disponibilidad local y la experiencia del centro en cada una de las técnicas al momento de indicar qué prueba llevar a cabo para la toma de decisiones clínicas (Figura 2).

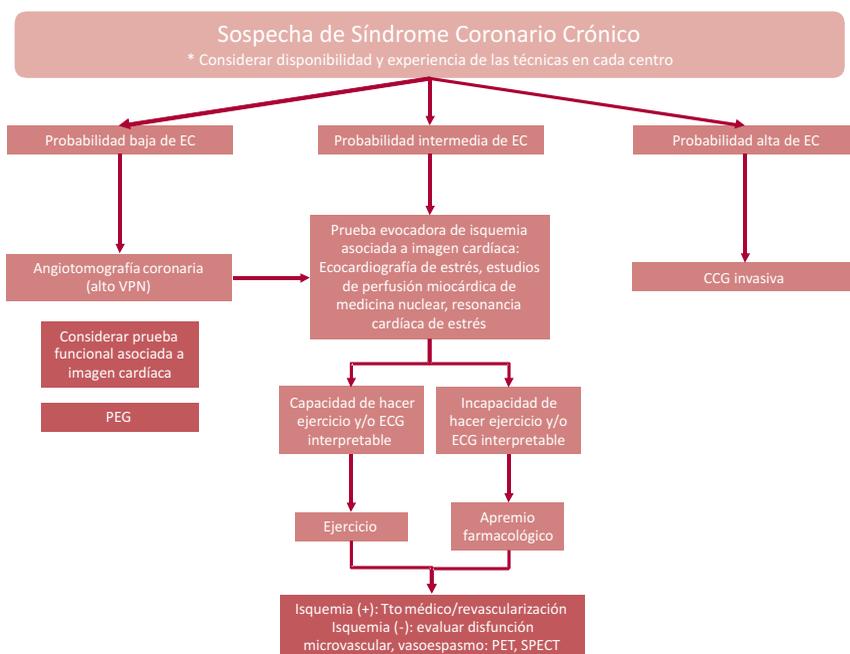


Fig. 2. Algoritmo propuesto en relación con el diagnóstico y la evaluación anatómico-funcional en pacientes con sospecha de SCC.

Tipos de estrés

Se recomienda, en primer lugar, realizar ejercicio ya que este proveerá un estrés más fisiológico y tendrá una mejor correlación con los síntomas y capacidad funcional del paciente (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*) (11).

En caso de realizar una prueba evocadora de isquemia con estrés farmacológico, las opciones incluyen vasodilatadores: adenosina, dipiridamol y regadenosón (este último, dado su alto costo, no se encuentra disponible en nuestro medio), o apremio con fármacos inotrópicos positivos: dobutamina + atropina, que determinarán un aumento de la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial (PA) y la motilidad parietal.

Será de elección un apremio farmacológico en pacientes con imposibilidad de realizar un adecuado nivel de esfuerzo por problemas osteoarticulares o comorbilidades asociadas, claudicación intermitente de miembros inferiores o baja capacidad funcional entre otras. En caso de pacientes que presenten bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) o ritmo de marcapasos a quienes se les realice un EPMN se recomienda que el estrés sea farmacológico con un vasodilatador para disminuir la chance de un resultado falso positivo, dada la presencia de defectos de perfusión a nivel septal asociados (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia B*) (52).

Las principales contraindicaciones de los fármacos vasodilatadores son el broncoespasmo severo o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, hipotensión severa, enfermedad del nódulo sinusal, bloqueo auriculoventricular de alto grado, uso actual de aminofilina y la ingesta de cafeína 12 horas previas al examen.

Con respecto a la dobutamina, está contraindicada en caso de hipertensión arterial severa, obstrucción hemodinámicamente significativa del tracto de salida del ventrículo izquierdo o arritmias ventriculares sostenidas.

Cuando se requiera evaluar el compromiso coronario relacionado con el vasoespasmio, se recomienda utilizar la prueba de hiperventilación; asimismo ciertas pruebas asociadas al frío como apremio son de utilidad para evaluar disfunción endotelial en pacientes con SCC(53-55).

PRUEBA ERGOMÉTRICA DE 12 DERIVACIONES

La evaluación del electrocardiograma en esfuerzo o prueba ergométrica graduada (PEG) es una técnica simple, de bajo costo y ampliamente disponible para evaluar cambios electrocardiográficos ante el ejercicio realizado.

La PEG puede realizarse en cinta deslizante o en bicicleta. El protocolo más usado es el protocolo de Bruce(41). La principal alteración en el ECG durante el ejercicio para el diagnóstico de EC es una depresión horizontal o descendente del segmento ST (infradesnivel) $\geq 0,1$ mV o > 1 mm, que persiste durante al menos 0,06-0,08 segundos después del punto J, en una o más derivaciones. La prueba también proporciona información adicional, como el desarrollo de arritmias, la respuesta de la frecuencia cardíaca, el comportamiento de la presión arterial (PA), los síntomas y la carga de trabajo alcanzada, que tienen valor tanto en el diagnóstico como en el pronóstico(11).

Para obtener la máxima información diagnóstica de la prueba, esta debe ser limitada por el desarrollo de síntomas o signos o de ambos y realizarse sin la influencia de los fármacos antiisquémicos(11).

Asimismo, para que la PEG se considere suficiente y no arroje un resultado falso negativo, se debe alcanzar una FC al menos del 85% de la FC máxima esperada para el paciente.

La sensibilidad informada para la detección de isquemia de la PEG es del 45-60% (dependiendo de la probabilidad pretest) y la especificidad del 85-90%; esto sugiere entonces una mayor eficacia para descartar en lugar de confirmar la presencia de EC(42).

Son contraindicaciones absolutas para la realización de una PEG la presencia de estenosis aórtica severa sintomática, arritmias no controladas sintomáticas o asociadas a inestabilidad hemodinámica, insuficiencia cardíaca descompensada y trastornos no cardíacos que pueden agravarse con el ejercicio (p. ej., infección sistémica, tirotoxicosis, entre otros).

Asimismo, la PEG no permite identificar la localización ni extensión de la isquemia miocárdica y presenta una menor sensibilidad en el sexo femenino(56).

Existen diversas situaciones que hacen que la PEG sea no diagnóstica; por este motivo es importante considerar las características del electrocardiograma (ECG) basal del paciente que no permitan identificar con precisión los cambios que sugieran el desarrollo de isquemia miocárdica: presencia de BCRI, alteraciones en la repolarización, ritmo de marcapasos o dispositivo de estimulación intracardíaco, cambios secundarios a sobrecarga ventricular izquierda o tratamiento con fármacos como la digoxina.

Los marcadores pronósticos de la PEG incluyen la capacidad de ejercicio, la respuesta de la PA y la isquemia inducida por el ejercicio. La capacidad máxima de ejercicio es un marcador pronóstico; sin embargo, se ve afectada por la edad, la condición física general y las comorbilidades presentes. La capacidad de ejercicio se puede medir por la duración máxima del ejercicio, el nivel metabólico máximo alcanzado (MET), la carga de trabajo máxima alcanzada en vatios (watts), la FC máxima y el doble producto alcanzado (FC máxima \times PA máxima). El puntaje (*score*) de Duke está validado para la estratificación de riesgo en pacientes que han realizado una PEG como prueba funcional. Contempla el tiempo de ejercicio, las alteraciones del segmento ST y la angina durante el ejercicio para calcular el riesgo, además de la edad, el doble producto alcanzado, el tiempo de recuperación

de la FC y la respuesta cronotrópica que permite identificar subpoblaciones con mayor incidencia de infarto de miocardio no fatal y mortalidad(11,57).

Una PEG proporciona información complementaria clínicamente útil más allá de los cambios en el ECG y la valiosa información de pronóstico. Por lo tanto, podría considerarse su indicación en un grupo seleccionado de pacientes con el objetivo de evaluar el desarrollo de síntomas, cambios en el segmento ST, tolerancia al ejercicio, arritmias, respuesta de la PA y riesgo de eventos (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*) (2).

Asimismo, se podría considerar realizar una PEG en pacientes bajo tratamiento antiisquémico para evaluar el control de síntomas y el desarrollo de cambios ECG sugestivos de isquemia miocárdica (*Recomendación Clase IIB, Nivel de evidencia C*) (2).

En los pacientes con insuficiencia cardíaca y clase funcional muy baja se deberá realizar previamente una prueba de marcha con telemetría y oximetría.

En los casos de disnea desproporcionada se realizará una prueba ergométrica con oximetría(58).

Recomendaciones para la realización de prueba ergométrica graduada

- Puede considerarse su indicación en un grupo seleccionado de pacientes con el objetivo de evaluar el desarrollo de síntomas, cambios en el segmento ST, tolerancia al ejercicio, arritmias, respuesta de la PA y riesgo de eventos (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Se puede considerar realizar una PEG en pacientes bajo tratamiento antiisquémico para evaluar el control de síntomas y el desarrollo de cambios ECG sugestivos de isquemia miocárdica (*Recomendación Clase IIB, Nivel de evidencia C*).
- Ante paciente con enfermedad coronaria crónica estable, con o sin dolor anginoso crónico sin nuevos episodios, control con PEG anual (*Recomendación Clase IIB, Nivel de evidencia B*).
- Ante sospecha de dolor anginoso nuevo podría considerarse realizar una PEG (*Recomendación Clase IIB, Nivel de evidencia C*).
- Ante sospecha de dolor anginoso nuevo con evento inestable reciente suele recomendarse el agregado de imagen (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*)

ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS

La ecocardiografía de estrés provee información dinámica de la estructura y función miocárdica bajo condiciones fisiológicas o farmacológicas, en pacientes con EC conocida o sospechada. La premisa básica para la utilización de la ecocardiografía en la enfermedad cardíaca isquémica es el desarrollo de una alteración de la motilidad o del engrosamiento parietal regional cuando sobreviene isquemia en una región del ventrículo izquierdo (VI). La aparición de una alteración del engrosamiento sistólico en una región es, posiblemente, el signo más específico de isquemia miocárdica.

Hay que considerar que la ecocardiografía es la técnica no invasiva que permite no solo evaluar la función del VI sino también la existencia de enfermedades valvulares, pericárdicas, miocárdicas y de los grandes vasos que pueden coexistir con la EC, enmascarándola o simulándola(59).

Además de detectar el desarrollo de isquemia miocárdica a través de la identificación de nuevos trastornos de motilidad parietal o la caída de la FEy posesfuerzo, también es posible valorar otros parámetros como la deformación miocárdica o la reserva de flujo coronario.

La ecocardiografía de estrés presenta una sensibilidad y especificidad para EC obstructiva del 80-85% y 80-88%, respectivamente(59).

Las ventajas de la ecocardiografía de estrés son su amplia disponibilidad, el relativo bajo costo y que no utiliza radiación. Asimismo, permite determinar la localización y extensión de la isquemia miocárdica, como también brindar información de otros parámetros hemodinámicos y presenta una mayor resolución espacial permitiendo la detección de isquemia subendocárdica.

Clásicamente, la isquemia miocárdica se define como la reducción transitoria del engrosamiento del miocardio durante la inducción de estrés. Sin embargo, la isquemia miocárdica también puede causar un engrosamiento sistólico temprano y tardío, que es posible medir con la deformación longitudinal del VI (*strain* miocárdico). Asimismo, es posible la identificación y análisis de la contracción postsistólica, como parámetro que indica isquemia o viabilidad miocárdica(60).

Se recomienda también el análisis durante el ecoestrés de otros parámetros, como la valoración de la función diastólica del VI así como el comportamiento de la insuficiencia mitral durante el apremio, que puede sugerir compromiso extenso coronario.

Para la valoración de la función diastólica se deben considerar las modificaciones que pueda presentar el flujograma mitral y, mediante el Doppler tisular, la relación E/e' en reposo y esfuerzo. Se ha descrito que la relación E/e' se incrementa proporcionalmente al número de vasos coronarios enfermos, correlacionando además con la extensión de isquemia miocárdica(61).

Con respecto a la identificación de viabilidad miocárdica, los protocolos con dosis bajas de dobutamina permiten identificar la viabilidad miocárdica con alta especificidad y buena sensibilidad(62,63).

Se ha descrito el uso de contraste miocárdico, que utiliza microburbujas para mejorar la definición del borde endocárdico y aumentar la sensibilidad de la técnica; también permite la evaluación de la perfusión miocárdica. Sin embargo, esta técnica no es ampliamente empleada clínicamente y hoy no está disponible en nuestro país (11,64).

La ecocardiografía de estrés es eficaz para estratificar a los pacientes según su riesgo de eventos cardiovasculares posteriores. Tiene un excelente valor predictivo negativo en pacientes con una prueba negativa (sin alteraciones de la motilidad parietal inducibles) con una tasa de eventos (muerte o IM) de 0,5% por año. Por otro lado, se debe considerar que los pacientes que desarrollan trastornos de la motilidad parietal en ≥ 3 de los 17 segmentos del VI tienen un alto riesgo de evento CV (mortalidad anual del 3%)(11).

Por último, nuevos parámetros a considerar en la ecocardiografía de estrés son por un lado, la reserva contráctil ventricular izquierda (RCVI) que representa la relación entre la elastancia (relación: tensión arterial sistólica / volumen de fin de sístole del VI) evaluada durante el estrés y en reposo. La RCVI es independiente de los cambios de precarga y poscarga que afectan la fracción de eyección, y requiere sólo la evaluación de la presión arterial sistólica mediante tensiómetro y del volumen de fin de sístole mediante ecocardiografía bidimensional. Por otro lado, la ecoscopía pulmonar también será útil mediante la determinación de "líneas B" o "cometas" que representan el edema alveolar. Su identificación durante un apremio de estrés ejercicio o farmacológico ayudan a la estratificación pronóstica y a corregir tratamiento diurético en ciertos pacientes.

Estrés con ejercicio

La presencia, el sitio, la extensión y la gravedad de las anomalías en el movimiento de la pared inducidas por el ejercicio tienen un alto valor e impacto pronóstico.

En pacientes con un ecocardiograma de ejercicio normal, el pronóstico es favorable y la tasa de eventos coronarios es baja. Un ecocardiograma anormal, definido como una nueva disinerxia o empeoramiento de una anomalía basal del movimiento de la pared, aumenta sustancialmente la probabilidad de un evento coronario durante el período de seguimiento(65).

Otros marcadores auxiliares, más allá del movimiento regional de la pared, pueden estratificar aún más el pronóstico durante la ecocardiografía de ejercicio. Estos incluyen la dilatación de la cavidad ventricular izquierda inducida por el ejercicio o la regurgitación mitral severa(66,67).

Estrés farmacológico

Se pueden utilizar diversos apremios como el dipiridamol o la dobutamina siendo el más utilizado el protocolo con dobutamina. En él, la inclusión de etapas con bajas dosis facilita el reconocimiento de viabilidad e isquemia en segmentos con función anormal en reposo. Los puntos finales consisten en alcanzar una FC objetivo (85% de la FC máxima prevista), nuevas anomalías de la motilidad parietal, o empeoramiento de segmentos alterados en forma basal, arritmias significativas, hipotensión, hipertensión severa y síntomas intolerables.

El valor pronóstico de la ecocardiografía de esfuerzo con estrés farmacológico es similar al de la ecocardiografía con ejercicio o los EPMN(65).

VALORACIÓN DE LA RESERVA CORONARIA

Con respecto a la valoración de la reserva coronaria esta es posible fundamentalmente en el territorio de la arteria descendente anterior media distal. Dicha información es de suma utilidad en diversos escenarios de los SCC, especialmente en presencia de arterias coronarias sin lesiones significativas o evaluación de disfunción endotelial. Una reserva de flujo coronario reducida aun en pacientes que presentan motilidad al esfuerzo normal es un parámetro adicional de severidad en la estratificación del riesgo de la respuesta ecocardiográfica de esfuerzo(68,69).

De esta forma, en el escenario de la enfermedad microvascular, la evaluación del flujo diastólico en la arteria descendente anterior mediante ecocardiografía Doppler puede ser útil para una medición no invasiva de la RFC (*Recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia C*) (11).

ESTUDIOS DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Los estudios de perfusión miocárdica estrés/reposo gatillado (Gated SPECT: *single photon emission computed tomography*) con radiotrazadores como el Tecnecio-99 sestamibi (^{99m}Tc) asociado a ejercicio (cinta o cicloergómetro) o apremio farmacológico que permiten la detección de isquemia miocárdica a través de la valoración del flujo relativo regional al comparar las imágenes de reposo y apremio(11).

Otros hallazgos como la dilatación transitoria de la cavidad del VI en el posesfuerzo mediante el índice de dilatación transitoria (TID), la caída significativa de la fracción de eyección en el posestrés, así como la captación del radiotrazador por el VD y a nivel pulmonar, pueden sugerir la presencia de enfermedad coronaria extensa"

Se recomienda la adquisición de las imágenes sincronizadas con el ECG (estudio gatillado) tanto en apremio como en reposo, ya que permite la evaluación simultánea de motilidad parietal y engrosamiento sistólico.

Los estudios de perfusión miocárdica nuclear (EPMN) permiten la detección de EC con una sensibilidad informada entre el 73-92% y una especificidad del 63-87% cuando se realiza con ejercicio. En casos de apremio farmacológico, fundamentalmente drogas vasodilatadoras como el dipiridamol y la adenosina, la sensibilidad del SPECT es del 90% y la especificidad del 75-87%(46).

Un EPMN normal se asocia con una baja tasa de eventos cardiovasculares (<1% por año, considerado como el período de garantía). En contraste, la presencia de grandes defectos de perfusión inducidos por el estrés, defectos en múltiples territorios coronarios y la dilatación isquémica transitoria del VI posestrés son indicadores de EC extensa. Los pacientes con déficit de perfusión reversible inducida por estrés >10% del miocardio del VI total (≥2 de los 17 segmentos) representan un subconjunto de alto riesgo(11).

Por lo tanto, la extensión y la gravedad de los defectos de la perfusión miocárdica identificados en un EPMN son predictores pronósticos en pacientes con EC estable. Existe un umbral para la isquemia miocárdica por encima del cual una estrategia de revascularización podría mejorar los resultados cardiovasculares. Esto fue evaluado en un estudio observacional por Hachamovitch y col.(70) en pacientes con isquemia moderada a grave (>10% de miocardio isquémico) en quienes la revascularización mejoró los resultados en comparación con el tratamiento médico.

El advenimiento de equipos de cámara gamma que utilizan la tecnología de cristales CZT (cadmio-zinc-telurio) presenta mayor sensibilidad y resolución; de esta forma disminuyen la aparición de artefactos en la imagen y permiten realizar el estudio con menor grado de radiación tanto al paciente como al personal de trabajo. Además, dada su mayor sensibilidad temporal y espacial, permiten valoración de la RFM(47,48,71).

Las limitaciones del SPECT incluyen el uso de radiación, la menor resolución espacial que impacta en la capacidad de identificación de isquemia subendocárdica y la presencia de artefactos generados por la atenuación de los tejidos (p. ej., atenuación mamaria, atenuación diafragmática) y aparición de patrones anormales secundarios a movimiento del paciente.

Dado que el SPECT evalúa la perfusión relativa entre los diferentes territorios coronarios, ante la presencia de enfermedad significativa del TCI o compromiso de 3 vasos, es fundamental la integración de las imágenes con la información de la prueba de estrés y los hallazgos no perfusivos antes mencionados, ya que su rédito diagnóstico puede verse disminuido.

Valoración del flujo miocárdico mediante SPECT

La RFM es la relación entre el flujo miocárdico hiperémico en respuesta a un apremio farmacológico y el flujo miocárdico en reposo. El rango de referencia fisiológico puede variar de acuerdo con diversos factores como la edad, el sexo, el estado hemodinámico, los equipos y *software* utilizados; estos valores están basados en estudios clínicos realizados con PET. Su valor se considera normal cuando es mayor de 2, siendo este un continuo: mientras más cercano a 0 mayor severidad(72).

Actualmente, la evidencia de la evaluación de la RFM con SPECT y SPECT/CT con detectores de CZT se encuentra en expansión y diversos estudios han mostrado buena correlación inicial entre ambos métodos. Sin embargo, se requiere llevar a cabo más estudios clínicos y de comparación entre ambas metodologías, para validar los datos hasta ahora obtenidos con SPECT, antes de su aplicación clínica de rutina(48,49,71).

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

El PET/CT ha demostrado su valor clínico para la detección de EC. Al igual que el SPECT, el PET/CT permite detectar isquemia miocárdica, es decir, estimar indirectamente el grado de obstrucción de una arteria coronaria mediante la determinación de la perfusión miocárdica relativa(73).

La sensibilidad es superior en los estudios que lo compararon con SPECT, lo que se explica por la mejor resolución espacial, la corrección de atenuación y la mejor fracción de extracción de los radiofármacos emisores de positrones (73, 74-76).

La información pronóstica de estos estudios muestran una muy baja tasa anual de eventos cuando el resultado de la perfusión miocárdica es normal (0,74% anual), así como también aquellos estudios anormales presentan una tasa elevada de eventos relacionado con el tamaño y la gravedad de los defectos de perfusión(77).

El PET/CT tiene un papel establecido como técnica para la evaluación de la viabilidad miocárdica, a través de la evaluación del metabolismo cardíaco(72,78,79). La identificación de los segmentos con perfusión reducida y presencia de metabolismo con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) (*mismatch* flujo / metabolismo) logra identificar segmentos viables y diferenciarlos de aquellos no viables (*match*, coincidencia entre hipoflujo y disminución del metabolismo del miocardio) (80).

El PET/TC es el gold standard para cuantificar en forma absoluta, el flujo sanguíneo miocárdico regional en el VI. Esta capacidad ofrece ventajas en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria extensa, ya que puede

desenmascarar casos que muestran distribución homogénea del radiotrazador (circulación balanceada) debido a una obstrucción significativa del tronco de la arteria coronaria izquierda o enfermedad de múltiples vasos. Mediante el uso de radiotrazadores como el nitrógeno-13-amonio ($^{13}\text{NH}_3$) y el rubidio-82 (^{82}Rb), el PET brinda información sobre el flujo miocárdico absoluto en forma global y en los tres territorios coronarios permitiendo además su cuantificación en ml/min/g de tejido y a través del apremio con agentes farmacológicos para valorar la reserva de flujo miocárdico.

Esta última puede estudiarse en sus dos componentes, vasodilatación endotelio independiente agentes vasodilatadores y con la prueba del frío evaluar la respuesta endotelio dependiente.

Existen factores que limitan la utilización del PET/TC cardiaco en la práctica diaria, fundamentalmente la producción de radiotrazadores emisores de positrones de vida media corta para estudios de perfusión que necesitan un ciclotrón en el sitio de realización del estudio junto con los altos costos de estas imágenes (81).

Por lo tanto, el PET/TC cardiaco es de utilidad en la evaluación de estenosis focales, enfermedad difusa, microvascular y evaluación de viabilidad miocárdica en los SCC.

Reserva de flujo miocárdico

Como mencionamos, la RFM resulta de la relación entre el flujo miocárdico hiperémico (FMH) o de máxima vasodilatación o de estrés con respecto al flujo de reposo (mL/min/g). Se consideran preservados valores de FMH >2 mL/min/g y de RFM >2 , mientras que valores de RFM $<1,5$ y de FMH $<1,5$ se consideran severamente deprimidos y asociados a elevado riesgo cardíaco(80).

En presencia de enfermedad coronaria epicárdica con estenosis variables, el flujo miocárdico de reposo se mantiene preservado gracias a la autorregulación de la vasodilatación en los vasos de resistencia, excepto frente a estenosis suboclusivas o con poco desarrollo de circulación colateral. Esta activación de mecanismos autorregulatorios compensatorios conduce a una pérdida de la capacidad máxima vasodilatadora frente a estenosis más graves, lo que se traduce en una reducción gradual del flujo miocárdico y de la RFM medidos por PET. Estos se encuentran consistentemente reducidos frente a lesiones epicárdicas con obstrucciones $>70\%$ y habitualmente preservados frente a estenosis menores de 70%. Sin embargo, también pueden estar disminuidos en ausencia de estenosis epicárdicas obstructivas, en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares como diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, edad, dislipidemia y enfermedad renal crónica, lo cual hace que su uso diagnóstico en forma aislada sea complejo. A pesar de esto existe consenso en los siguientes puntos:

1. El alto valor predictivo negativo del FCS >2 y del RFC >2 para EC de alto riesgo ($>95\%$).
2. El flujo miocárdico gravemente deprimido y RFM $<1,5$ global identifican pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares y se asocian a mayor probabilidad de enfermedad de múltiples vasos.
3. El flujo miocárdico $<1,5$ mL/min/g y RFM $<1,5$ en un territorio vascular aun en presencia de perfusión miocárdica relativa normal aumentan la probabilidad de enfermedad coronaria epicárdica flujo-limitante.

RFM y disfunción microvascular

En ausencia de enfermedad epicárdica significativa, las reducciones en el flujo miocárdico pueden ser atribuidas a alteraciones funcionales o estructurales de la microcirculación. La cuantificación de flujo miocárdico en condiciones basales y frente a diferentes estímulos vasoactivos permite la evaluación integrada de la función microvascular. La RFM con vasodilatadores, evalúa los mecanismos de disfunción predominantemente endotelio-independiente, mientras que el porcentaje de incremento del flujo miocárdico con la prueba de frío a través de la estimulación simpática, evalúa el componente endotelio-dependiente que puede verse alterada aún en casos con RFM preservada. Diferentes series demostraron que los valores de RFM $<1,5$ tienen valor pronóstico aun en ausencia de enfermedad epicárdica, en especial en mujeres con angina persistente y lesiones epicárdicas no obstructivas (49).

Estas pruebas resultan especialmente útiles en la valoración de:

- pacientes con angina con enfermedad coronaria no obstructiva (ANOCA) o infarto con enfermedad coronaria no obstructiva (INOCA),
- pacientes con sospecha de enfermedad de múltiples vasos (para evitar resultados falsos negativos secundarios a isquemia balanceada).

VALORACIÓN FUNCIONAL DE LAS ESTENOSIS CORONARIAS MEDIANTE ANGIOTOMOGRAFÍA CORONARIA

Dada la limitación que presenta la valoración anatómica de las obstrucciones coronarias en cuanto a su repercusión funcional, la angi tomografía coronaria (AC) ha desarrollado herramientas para poder determinar el impacto fisiológico de las estenosis coronarias.

Se han propuesto dos enfoques: 1) gradiente de atenuación transluminal (GAT) y opacificación coronaria corregida (OCC) y 2) la reserva fraccional de flujo coronario (FFR) derivada de la angi tomografía coronaria CT (FFR-CT)(42).

GAT y OCC son técnicas sencillas que utilizan datos de la AC de rutina y no requieren ningún procesamiento posterior ni *software* adicional. Se basan en el concepto de que el tiempo de tránsito de contraste debe ser diferente entre los vasos con lesiones significativas o sin ellas. No obstante, los estudios que utilizan FFR como estándar de referencia han arrojado resultados no concluyentes(42).

El otro enfoque es el FFR-CT, que se obtiene con un posprocesamiento de los datos obtenidos de la AC mediante un *software* dedicado que estima la relación entre el flujo y la presión basada en la dinámica de los fluidos sin necesidad de realizar apremios para su determinación(42).

RESONANCIA CARDÍACA CON APREMIOS

En las últimas dos décadas se han hecho avances significativos en el desarrollo y validación de la resonancia magnética cardíaca de estrés. Este método permite evaluar varios aspectos relevantes en el estudio de pacientes con cardiopatía isquémica: motilidad parietal en reposo y apremio, perfusión en reposo y apremio y presencia de secuela necrótica subendocárdica y/o transmural. Además, es el método de referencia (*gold standard*) para medición de volúmenes ventriculares y fracción de eyección de ambos ventrículos y cuantificación de valvulopatías asociadas como, por ejemplo, insuficiencia mitral funcional.

Dada la alta resolución espacial y la aceptable resolución temporal de las imágenes de cinerresonancia, el uso de la RC para evaluar la motilidad parietal en una prueba de apremio con dobutamina ha demostrado tener mayor exactitud diagnóstica que el ecoestrés con dobutamina (81,82) y ser un procedimiento seguro(83). Tiene la ventaja de no utilizar contraste, aunque requiere equipamiento de infusión de fármacos compatible con el resonador, o adaptación de los habituales, y puede haber limitada tolerancia del paciente a la infusión del fármaco dentro del resonador. En la práctica clínica habitual, esta técnica ha sido en gran medida reemplazada por la perfusión miocárdica por RC.

El advenimiento de secuencias de perfusión con alta resolución espacial ha permitido el desarrollo de protocolos de perfusión miocárdica en reposo y apremio por resonancia. Para tal fin se utilizan habitualmente fármacos vasodilatadores (dipiridamol, adenosina y regadenosón). Cuando se la compara con la coronariografía invasiva o con la reserva fraccional de flujo coronario medido en forma invasiva (FFR) como *gold standard*, esta modalidad ha demostrado ser segura (84) y tener una precisión diagnóstica al menos tan buena como otras técnicas de imagen actualmente disponibles, y en muchos trabajos incluso superior(85-92).

A la fecha hay disponibles numerosos estudios e incluso varios metaanálisis publicados, todos con valores de sensibilidad y especificidad similares como, por ejemplo, el propuesto por el grupo de Danad y col en el año 2017 donde comparan el rendimiento diagnóstico de numerosos estudios de apremio (incluida la perfusión por resonancia) y la angiotomografía coronaria, tomando como estudio de referencia el FFR invasivo. En él se demuestra la excelente *performance* del apremio por resonancia con una sensibilidad del 90% y especificidad 94%(79,93).

La posibilidad de tomar imágenes de realce tardío luego del estudio de perfusión por resonancia permite evaluar la presencia de secuela necrótica subendocárdica (con mayor sensibilidad que mediante otras técnicas) o transmural y de esta forma evaluar viabilidad miocárdica. También aporta la medición exacta de volúmenes ventriculares, fracción de eyección y la evaluación de trastornos de motilidad regionales (técnica de preferencia [*gold standard*]).

Cabe mencionar que existen nuevas técnicas de cuantificación de perfusión en pleno desarrollo. Si bien no hay experiencia en el medio local, y poca a nivel internacional, algunos centros de referencia ya están comenzando a utilizar esta nueva tecnología con muy buenos resultados, por lo que el futuro parece ser prometedor.

Las principales limitantes del método probablemente sean: su disponibilidad, el costo, los dispositivos que contraindiquen el uso del método o degraden la imagen de este y la claustrofobia.

La resonancia ofrece la posibilidad de evaluar en un mismo estudio la presencia de isquemia, necrosis y viabilidad y cuantificar cada una de ellas. Por esta razón ha sido propuesta como un método óptimo para guiar la conducta terapéutica en pacientes con oclusión total crónica(94,95).

TÉCNICAS HÍBRIDAS

Las técnicas híbridas SPECT/CT, PET/CT y PET/RC solo están disponibles en algunos centros hoy en día. La ventaja de las técnicas híbridas es que combinan aspectos funcionales y anatómicos de las lesiones evaluadas y esto determinará una mayor precisión diagnóstica, en comparación con las técnicas individuales. Aún son necesarios ensayos clínicos aleatorizados que valoren el impacto de estas técnicas en el escenario de los SCC.

Sin embargo, cabe aclarar que la mayoría de los equipos PET actualmente son híbridos (PET/CT) y utilizan la CT para numerosas aplicaciones cardíacas, entre ellas, alineación, corrección de atenuación, puntaje (*score*) de calcio y angiografía coronaria, en caso de requerirse.

VIABILIDAD MIOCÁRDICA

El miocardio viable se define como el miocardio con disfunción reversible provocada por enfermedad coronaria.

Hay dos formas en que puede existir un miocardio disfuncional pero viable. Por un lado, el aturdimiento o atontamiento miocárdico: es el fenómeno en el cual la contractilidad miocárdica se reduce durante un período de tiempo debido a cortos episodios de isquemia, pero finalmente se restablece la perfusión por completo. El miocardio hibernado es la consecuencia de la isquemia repetitiva debido a una mayor demanda metabólica del miocardio cuando hay una estenosis significativa y una reserva de flujo coronario (RFC) gravemente limitada. La contractilidad se encuentra también gravemente disminuida(96,97).

Se recomienda evaluar la presencia de viabilidad miocárdica con el método disponible y la experiencia de cada centro (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia B*) en pacientes con:

- Depresión severa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en candidatos a tratamiento de revascularización miocárdica o eventual trasplante cardíaco.
- Defectos moderados o severos de perfusión.
- Valoración del monto de tejido viable para justificar la revascularización.

La viabilidad miocárdica podrá ser valorada mediante estudios de ecocardiografía de estrés generalmente con dobutamina, EPMN, estudios PET y RC. Estas modalidades evalúan diferentes propiedades del miocito, como la integridad de la membrana, el metabolismo, la integridad mitocondrial, la evidencia de cicatriz miocárdica y la reserva contráctil(96-98).

Asimismo, en este contexto es de importancia también identificar y cuantificar la coexistencia con la isquemia miocárdica; variable para considerar al momento de definir una conducta terapéutica.

Hay parámetros como el volumen de fin de sístole ventricular izquierda que también son importantes para considerar cuando se evalúa la presencia de viabilidad miocárdica. La recuperación funcional y el pronóstico son menos favorables ante la presencia de un volumen de fin de sístole aumentado (mayor de 140 mL) (99).

Aún hacen falta resultados concluyentes de estudios aleatorizados que determinen el impacto clínico de la identificación y cuantificación de viabilidad miocárdica en pacientes con disfunción ventricular izquierda y su manejo posterior.

ANGIOGRAFÍA CORONARIA POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTIDECTOR

La angiografía coronaria por tomografía computarizada multidetector (ACTC) permite detectar o excluir en forma no invasiva la presencia de enfermedad de las arterias coronarias, cuantificar el grado de estenosis y caracterizar el tipo y morfología de las placas y además brindar información pronóstica(100-102).

Los tomógrafos multicorte (*multislice*) de 64 o más número de cortes se consideran en la actualidad como apropiados para la realización de la ACTC. Con la tecnología actual, el tiempo de adquisición de imágenes ronda los 10-15 segundos. El examen de ACTC consiste en una adquisición de imágenes del área cardíaca durante una apnea inspiratoria, luego de la inyección de contraste yodado intravenoso a través de un acceso venoso periférico (habitualmente una vena del antebrazo), por medio de una bomba de inyección automática. El volumen de contraste varía entre 70 y 100 mL (promedio 1 mL/kg de peso) y se inyecta a un caudal de 4-5 mL/s, seguidos de 30 mL de solución fisiológica que ayudan a mantener el bolo de contraste y permitir también lavar las cavidades cardíacas derechas. Es primordial una sincronización exacta entre la llegada del contraste a la circulación coronaria y el inicio del escaneo para obtener el mayor realce vascular del árbol coronario(103).

Como todo método diagnóstico que utiliza radiación ionizante, su empleo debe ser responsable. La dosis de radiación efectiva refleja el efecto potencial biológico de la radiación sobre el tejido expuesto y se expresa en milisievert (mSv). Los estudios de ACTC se realizan con una dosis de entre 2 y 15 mSv con dependencia del tomógrafo, del tipo de gatillado utilizado durante la adquisición de las imágenes (prospectivo o retrospectivo), de la corriente del tubo de rayos X y de la longitud del escaneo.

Como todo estudio que utiliza contraste yodado, posee contraindicaciones absolutas como el antecedente de reacciones adversas graves al contraste yodado, y contraindicaciones relativas como la historia de alergia o de reacciones alérgicas a otros medicamentos, frecuencia cardíaca elevada con la contraindicación para la utilización de betabloqueantes, insuficiencia renal (creatinina sérica >1,5 mg/dL), insuficiencia cardíaca congestiva, mieloma múltiple o feocromocitoma.

La mayor virtud de la ACTC sobre las pruebas funcionales es su elevado valor predictivo negativo al descartar enfermedad coronaria obstructiva. En los pacientes con enfermedad coronaria documentada, la ACTC permite visualizar la remodelación arterial y la caracterización de las placas coronarias en calcificada, no calcificada o mixta(104,105). La ACTC tiene una adecuada precisión diagnóstica para la detección de enfermedad coronaria obstructiva en comparación con la angiografía coronaria invasiva con una sensibilidad y una especificidad que oscilan entre el 93% y el 97% y el 80% al 90%, respectivamente.(106-108). La precisión diagnóstica de la ACTC para estimar el grado de estenosis coronaria se ve dificultada por la presencia de calcificaciones de elevada densi-

dad y distribución concéntrica con una tendencia a sobreestimar la gravedad en comparación con la angiografía invasiva(109). En pacientes revascularizados la valoración de la permeabilidad de *stents* a través de la ACTC se ve afectada parcialmente debido a los artefactos de endurecimiento del haz causado por los *struts* metálicos y por la menor resolución espacial con respecto a la cinecoronariografía.

Debe destacarse que la mejor visualización se obtiene en los segmentos coronarios clínicamente más relevantes (tronco coronario izquierdo y tercios proximales y medios) (110). La ACTC permite evaluar con gran precisión la permeabilidad de puentes coronarios debido a que presentan por lo general un mayor calibre que los vasos nativos y son menos pasibles de artificios de movimiento. Cabe destacar que, además, permite evaluar su distribución y su relación con el esternón y las estructuras adyacentes en caso de reoperación.

La utilidad de la ACTC debe ser evaluada en dos escenarios: el primero es el diagnóstico inicial de enfermedad coronaria en pacientes con síntomas sospechosos o sugestivos de enfermedad coronaria obstructiva, y el segundo en aquellos en los que el diagnóstico de enfermedad coronaria crónica estable ya está establecido(13). Ambos grupos de pacientes, ante la ausencia cuadros agudos o inestables, son evaluados habitualmente con estudios funcionales como la prueba ergométrica o los estudios de estrés miocárdico, que combinan las imágenes cardíacas con el estrés físico o farmacológico. Si bien esta evaluación es suficiente en la mayoría de los casos, existe un subgrupo de pacientes que son sometidos a diferentes y reiterados estudios funcionales debido a resultados no diagnósticos o discordantes y/o falta de correlación entre la sintomatología y su resultado. Asimismo, existen pacientes coronarios asintomáticos con estudios funcionales positivos para isquemia en los que surge la duda de si los hallazgos se correlacionan con la presencia de enfermedad coronaria o corresponden a un resultado falso-positivo, especialmente cuando hay discordancia entre la prueba ergométrica y el resultado de las imágenes cardíacas.

Por otro lado, existe un grupo de pacientes no pasibles de realizar ejercicio para quienes la ACTC sería una alternativa a los estudios con apremio farmacológico. La ACTC se ha convertido en una herramienta útil para este tipo de pacientes dado que, a través de la evaluación no invasiva de la anatomía coronaria, permite dilucidar dudas diagnósticas(110).

Recomendaciones

Diagnóstico inicial de la enfermedad coronaria

Sin estudios funcionales previos

Clase IIa

- Pacientes con probabilidad pretest de enfermedad coronaria baja o intermedia, que no puedan realizar pruebas de apremio (Nivel de evidencia B).

Clase IIb

- ECG interpretable y posibilidad de realizar ejercicio con probabilidad pretest intermedia de enfermedad coronaria (Nivel de evidencia B).

Con estudios funcionales previos

Clase I

- Estudios de imágenes de estrés miocárdico discordante (Nivel de evidencia B).

Clase IIa

- Prueba ergométrica previa normal con persistencia de los síntomas (Nivel de evidencia B).
- Estudios de imágenes de estrés miocárdico previo normal con nuevos síntomas o persistencia de los síntomas (Nivel de evidencia B).

Clase IIb

- Isquemia leve en estudio de imágenes de estrés miocárdico (Nivel de evidencia B).

Clase III

- Isquemia moderada a severa en estudio de imágenes de estrés miocárdico (Nivel de evidencia B).

Pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria crónica estable

Clase IIa

- Pacientes con enfermedad coronaria crónica estable que no pueden ejercer una carga de trabajo adecuada independientemente de la interpretabilidad del ECG (Nivel de evidencia C).
- Pacientes con enfermedad coronaria crónica estable con resultado indeterminado de pruebas funcionales (Nivel de evidencia C).

Clase IIb

- Pacientes con enfermedad coronaria crónica estable que pueden ejercer una carga de trabajo adecuada independientemente de la interpretabilidad del ECG (Nivel de evidencia B).

Evaluación de permeabilidad de stent y puente coronario

Clase IIa

- Paciente con antecedente de cirugía de revascularización miocárdica (CRM) para evaluación de permeabilidad de puente (*Nivel de evidencia B*).
- Paciente con antecedente de angioplastia (ATC) de tronco de coronaria izquierda asintomático, para evaluación de permeabilidad del stent (*Nivel de evidencia B*).

Clase IIb

- Paciente con antecedente de ATC con stent ≥ 3 mm, para evaluación de su permeabilidad (*Nivel de evidencia B*).

Clase III

- Paciente con antecedente de ATC con stent < 3 mm o de calibre desconocido. (*Nivel de evidencia B*).

CINECORONARIOGRAFÍA Y TÉCNICAS RELACIONADAS

Cinecoronariografía

La cineangiocoronariografía por cateterismo (CCG) permite evaluar la anatomía coronaria, la presencia de anomalías congénitas, la localización y cuantificación de las eventuales lesiones obstructivas parciales o totales, sean ateroscleróticas o de otro origen, el número de vasos afectados y la presencia de circulación colateral. Permite planificar una estrategia de revascularización quirúrgica o por cateterismo, imprescindible cuando se piensa en esa indicación terapéutica.

Por otra parte, aunque la CCG no es capaz de identificar las placas vulnerables que pueden originar eventos futuros, la cantidad de vasos afectados y la severidad de las lesiones han demostrado tener valor pronóstico(24,111-118).

Si bien es un estudio invasivo, su riesgo es muy bajo con las técnicas actuales.

En el contexto de la enfermedad coronaria crónica, su indicación es selectiva, no rutinaria. Estaría indicada en pacientes que persisten sintomáticos pese a un tratamiento médico óptimo, o presentan hallazgos de alto riesgo en estudios funcionales, así como en los que tienen deterioro de la función ventricular o aquellos en quienes, por tener un perfil clínico de alto riesgo, se sospecha la presencia de lesiones de múltiples vasos o tronco de coronaria izquierda. No estaría indicada inicialmente en aquellos pacientes asintomáticos y con perfil clínico de bajo riesgo(119-122).

Si bien el diagnóstico de enfermedad coronaria se hace en la enorme mayoría de los casos sobre la base de la clínica y métodos no invasivos de diagnóstico, en ocasiones especiales puede ser necesario recurrir a la coronariografía invasiva. Esto puede ocurrir ante la incapacidad de realizar ciertos estudios provocadores de isquemia, resultados equívocos de estos, la presencia de disfunción ventricular, o en pacientes que por desarrollar actividades de riesgo requieren una certeza diagnóstica y pronóstica(123-127).

Recomendaciones

Clase I

- Pacientes que permanecen sintomáticos o con hallazgos de alto riesgo en estudios complementarios pese a un tratamiento médico óptimo (*Nivel de evidencia B*).
- Pacientes que, en su evaluación inicial no invasiva, presentan elementos de alto riesgo que hacen presumir la presencia de lesiones coronarias extensas y graves (*Nivel de evidencia B*).
- Pacientes con enfermedad coronaria que se presentan con insuficiencia cardíaca (*Nivel de evidencia C*).
- Pacientes que por tener ocupaciones de riesgo para sí o para terceros requieren una certeza diagnóstica (*Nivel de evidencia C*).

Clase IIa

- Paciente con enfermedad coronaria conocida, con disfunción ventricular o con disfunción ventricular de etiología desconocida y factores de riesgo cardiovascular o alta probabilidad pre-test de poseer patología coronaria (*Nivel de evidencia B*).
- Pacientes con angina o alta probabilidad pre-test de enfermedad coronaria y estudios no invasivos no concluyentes o con imposibilidad de efectuar pruebas provocadoras de isquemia (*Nivel de evidencia C*).

Clase III (sin beneficio)

- Pacientes asintomáticos con criterios de bajo riesgo (*Nivel de evidencia B*).
- Pacientes que no serán candidatos a revascularización por comorbilidades, expectativa de vida limitada u otras razones (*Nivel de evidencia C*).

Dispositivos para la detección de isquemia en forma invasiva

Es reconocido que la imagen angiográfica de una arteria coronaria representa el luminograma de la luz del vaso; han existido métodos de visualización directa intracoronaria como la angioscopia, hace tiempo en desuso, pero que han aportado información muy valiosa. A partir de otros métodos adicionales a la angiografía y con abundante

experiencia en su utilización es que actualmente debemos abordarlos en ciertas circunstancias; por tal motivo este Consenso debe orientar en la correcta indicación de su uso.

Hoy existen diferentes dispositivos que permiten determinar la importancia y significación clínica de las lesiones que, en algunas circunstancias, son angiográficamente dudosas por su grado de obstrucción o por la repercusión en el grado de isquemia que producen. El empleo de algunos de estos dispositivos ha probado su utilidad en determinados casos y su indicación ha sido demostrada por varios estudios en pacientes con angina crónica estable (ACE), tanto como en otros cuadros clínicos(128-139).

Hay circunstancias, en la sala de Hemodinamia, en que no existen estudios confirmatorios de isquemia, en todos los territorios en que se visualizan obstrucciones coronarias o es confusa su interpretación, como puede suceder en pacientes con enfermedad de múltiples vasos. Se ha demostrado que la metodología de la reserva fraccional de flujo coronario (FFR), o una nueva alternativa que no requiere el uso de adenosina (iFR, del inglés: *instantaneous wave-free ratio*) ha permitido guiar hacia una conducta de revascularización, con niveles de evidencia elevados y significativos, cuando el valor fuera igual a 0,80 o menor (140-144).

La utilidad del ultrasonido intravascular (IVUS por su sigla en inglés) en el diagnóstico de enfermedad coronaria posee una indicación en la enfermedad de tronco(145,146).

Este método y la tomografía de coherencia óptica (OCT) tienen mayor utilidad durante los procedimientos terapéuticos, para evaluar las placas y los resultados del implante de los *stents*.

Recomendaciones

Clase I

- Pacientes que han llegado a la instancia de cinecoronariografía, en quienes la evidencia de isquemia no está disponible y presentan una estenosis de grado intermedio, el FFR o iFR permite evaluar la relevancia hemodinámica, dando seguridad en la decisión de revascularizar o no, cuando el valor sea igual a 0,80 o menor (*Nivel de evidencia A*).

Clase IIa

- En paciente con enfermedad coronaria de múltiples vasos, el uso de FFR debería ser considerado como guía, si se decidiera el tratamiento percutáneo con angioplastia (*Nivel de evidencia B*).
- El uso de IVUS (ultrasonido intravascular) debería ser considerado para evaluar la severidad de la enfermedad del tronco de coronaria izquierda, en casos de estenosis de grado intermedio durante la cinecoronariografía (*Nivel de evidencia B*).

Clase III (sin beneficio)

- Pacientes fuera de las indicaciones clases I y IIa.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Estratificar el riesgo en este escenario clínico se refiere a identificar la probabilidad de que un paciente sufra un infarto o la muerte a causa de su enfermedad coronaria.

Los datos sobre la evolución natural de la enfermedad coronaria estable surgen primariamente de los estudios que evaluaron estrategias de tratamiento (147-151) y de algunos registros prospectivos(23), con los consiguientes sesgos de cada tipo de estudio.

Se considera que la incidencia anual de infarto de miocardio es de 0,6-2,7%, la mortalidad cardiovascular de 0,6 a 1,4%, mientras que la mortalidad total oscila entre 1,2 y 2,4% por año.

Sin embargo, debe reconocerse como un escenario con un amplio espectro, que abarca diferentes subgrupos de pacientes, con pronóstico variable. El síntoma clásico de dolor precordial o su equivalente de disnea puede o no estar presente, así como también puede o no detectarse isquemia de acuerdo con la sensibilidad del método empleado. En los últimos años se sumó la detección de un porcentaje importante de pacientes (que puede llegar hasta el 40%) que puede presentar isquemia y síntomas anginosos aun en ausencia de lesiones mayores del 50% en las arterias coronarias epicárdicas.

Podemos considerar entonces diferentes subgrupos de pacientes dentro de la enfermedad coronaria crónica estable para estratificar su riesgo:

- Paciente sintomático (ángor/disnea) + isquemia
- Paciente asintomático con isquemia miocárdica demostrada
- Paciente sintomático sin isquemia miocárdica detectada
- Paciente con lesiones severas/no severas +/- isquemia +/- síntomas
- Paciente previamente revascularizado con isquemia residual o síntomas anginosos.

La estratificación de riesgo cobra relevancia cuando puede demostrarse que, además de identificar al grupo más vulnerable, se puede aplicar una estrategia de tratamiento que modifique el pronóstico.

Podríamos dividir la estratificación de riesgo en tres pilares fundamentales:

- Estratificación clínica
- Estratificación basada en la detección de isquemia miocárdica

- Estratificación relacionada con la detección de la anatomía coronaria.
A su vez, cada una de ellas tiene un método de detección específico que puede considerarse aditivo y relacionado con una estrategia de tratamiento.
Tradicionalmente se ha estandarizado el riesgo del paciente de acuerdo con la probabilidad de que muera en:
- Bajo: menos de 1% anual
- Moderado: 1-3% anual
- Alto: mayor de 3% anual.

Estratificación por parámetros clínicos

A diferencia de lo que ocurre con los síndromes coronarios agudos (SCA), la heterogeneidad de pacientes impidió la determinación de un puntaje de riesgo con adecuada precisión. Sin embargo, está claro que algunas variables clínicas tienen relación con el pronóstico de los pacientes con SCC.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo tradicionales (edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, sedentarismo y los antecedentes de enfermedad cardiovascular en edades tempranas en familiares de primer orden tienen impacto en el pronóstico de pacientes con SCC(12,30,117,152-159).

El tratamiento adecuado de estos factores de riesgo modifica la evolución de manera favorable en pacientes con enfermedad coronaria establecida(160-163).

Antecedentes clínicos

Es conocida la influencia de enfermedades que aumentan el riesgo en pacientes con SCC(24,34,164):

- Historia de infarto de miocardio
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedad vascular periférica.

Síntomas

La modalidad de presentación de los síntomas y especialmente la respuesta al tratamiento se relaciona con el pronóstico(124). Sin embargo, existen pacientes que se presentan con isquemia y con compromiso de la función ventricular que pueden cursar la enfermedad oligosintomáticos o asintomáticos, o con síntomas confusos. Dentro de este grupo de pacientes debemos considerar a las mujeres, los pacientes añosos y los diabéticos. En contraposición, existen pacientes con bajo umbral al dolor pero con isquemia poco extensa o sin lesiones coronarias severas, que tienen un pronóstico diferente de aquellos con gran compromiso miocárdico o lesiones coronarias extensas. Algunas series describen entre 30 y 40% de pacientes que persisten sintomáticos luego de una revascularización coronaria. Dentro de este grupo quedan incluidos un grupo heterogéneo de pacientes en los que no se realizó revascularización completa, así como pacientes con enfermedad microvascular.

La búsqueda de factores de riesgo, la historia de eventos cardiovasculares y la sintomatología constituyen una herramienta fundamental de la estratificación de riesgo para la toma de decisiones (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).

Función ventricular

La función ventricular izquierda se asocia con el pronóstico en pacientes con lesiones coronarias significativas o sin ellas e independientemente de la detección de isquemia miocárdica. Se sugiere la evaluación por un método sencillo y económico como el ecocardiograma (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*).

Detección de isquemia miocárdica

Como se mencionó, puede detectarse isquemia en pacientes asintomáticos(165). La importancia radica en establecer el valor pronóstico y el monto isquémico que se asocia a mayor mortalidad para establecer si alguna estrategia de tratamiento modifica la evolución.

Actualmente disponemos de diferentes métodos de detección de isquemia (Tabla 6). Tanto el SPECT (166,167) como el ecocardiograma con estrés (168) y la RMN cardíaca (169) demostraron asociación entre isquemia y eventos cardiovasculares mayores.

La elección del mejor método de detección de isquemia depende de varios factores (*véase Evaluación funcional*).

La detección del monto de isquemia relacionado con el pronóstico depende del método utilizado.

En ergometría, el puntaje de Duke permite estratificar el riesgo, con un peso fundamental de la capacidad funcional, la presencia de angina y los cambios en el electrocardiograma (ECG) (170). De igual manera, la detección de isquemia mayor de 10% (166,171,172), la presencia de isquemia en la RMC en la RMC (173) o de

Tabla 6. Métodos complementarios para la detección de isquemia para la estratificación de riesgo

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Estratificación de riesgo clínica y con prueba de isquemia en SCC	I	B
– Prueba de isquemia con imágenes si PEG es no concluyente	I	B
– Prueba farmacológica cuando no puede realizarse ejercicio físico	I	B
– Ecocardiograma de estrés y SPECT en pacientes con marcapasos y BCRI	I	B
– TC multicorte para descartar enfermedad coronaria en bajo pretest y síntomas típicos o isquemia demostrada	Ila	C

3/17 segmentos en el ecocardiograma con estrés (173,174) se interpretan de alto riesgo y podrían considerarse para adicionar una estrategia de tratamiento de revascularización asociada al tratamiento médico óptimo(175).

Grado de estenosis

Existe una relación creciente entre el grado de enfermedad coronaria y el riesgo de un evento CV (Figura 3).

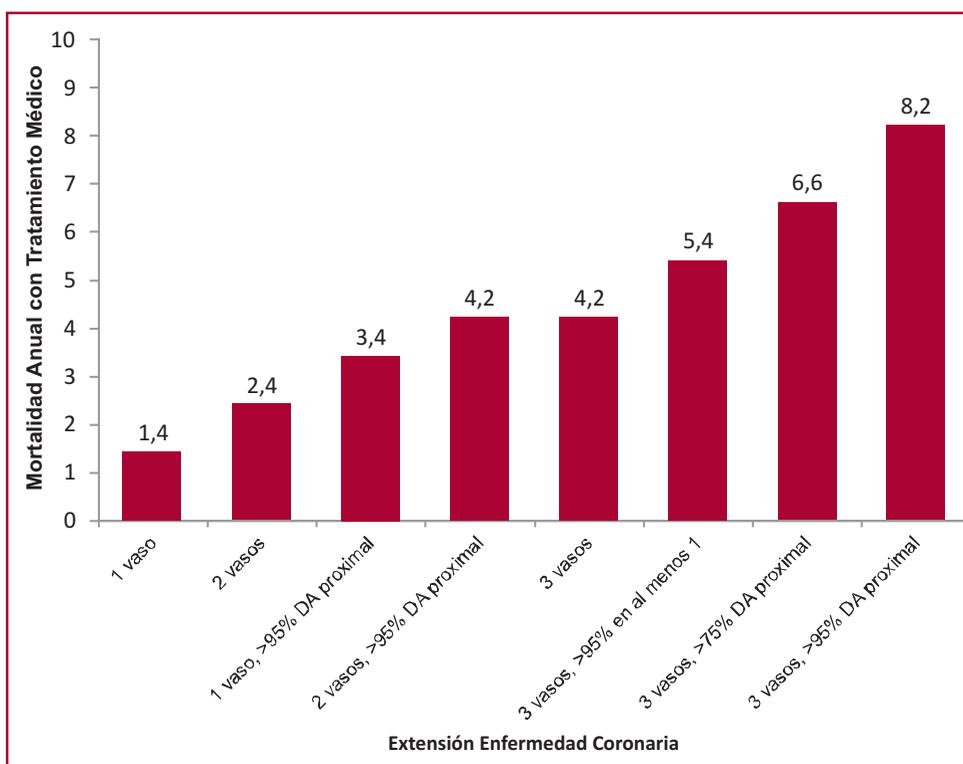


Fig. 3. Relación entre el grado y la extensión de la enfermedad coronaria y el riesgo de muerte al año con tratamiento médico. Modificado de Proudfit WL y col. Circulation 1983; 68: 986.

Recientemente, el National Institute of Health and Care Excellence (NICE) propuso considerar la angiografía por tomografía coronaria como la primera prueba para realizar en pacientes con dolor precordial estable sin enfermedad coronaria confirmada(176), dejando las pruebas funcionales para evaluar pacientes con enfermedad conocida. A fin de mejorar la especificidad sugiere adicionar una prueba de reserva de flujo (FFR) (177).

Independientemente de la relación de costos relacionada con esta recomendación, no existe actualmente evidencia de beneficio con esta estrategia.

Este Consenso considera que, dado el alto valor predictivo negativo de este método, debe aplicarse para descartar casos con muy baja probabilidad pre-test pero con síntomas típicos de enfermedad coronaria en personas jóvenes (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*).

Recomendaciones en estratificación de riesgo

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– En pacientes con SCC se recomienda realizar estratificación de riesgo basada en evaluación clínica y estudios evocadores de isquemia.	I	B
– El ecocardiograma es útil para evaluar la función sistólica como determinante de riesgo.	I	B
– La ergometría puede ser el primer método para estratificar riesgo en pacientes con ECG evaluable y capacidad de realizar esfuerzo físico (cuando no se encuentre disponible una prueba funcional con imágenes).	I	B
– En pacientes con incapacidad de realizar actividad física o alteraciones del ECG que dificultan la evaluación de cambios isquémicos se deben preferir estudios con imágenes con esfuerzo (si fuera posible) o fármacos como adenosina, dipiridamol o dobutamina.	I	A
– La TC multicorte puede ser el primer método para estratificar en pacientes que no pueden ser sometidos a estudios evocadores de isquemia o con resultados dudosos.	Ila	B
– La TC multicorte con FFR debe ser preferida a la evaluación anatómica aislada.	Ila	B
– La CCG con FFR debe utilizarse para estratificar riesgo solamente cuando existen dudas o resulta imposible realizar métodos evocadores de isquemia.	Ila	C

TRATAMIENTO MÉDICO

TRATAMIENTO MÉDICO NO FARMACOLÓGICO

Rehabilitación cardiovascular

En los pacientes con enfermedad coronaria crónica estable ya diagnosticada e iniciado el tratamiento médico con revascularización o sin ella, siempre está indicado completarlo con una derivación a un Programa de Rehabilitación Cardiovascular (PRHCV) (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*) (178).

Dependerá el grado de compromiso del estado general y/o discapacidad que genere la enfermedad coronaria, para que esa derivación sea prioritariamente institucional. Es decir, a mayor compromiso más indicación de derivación institucional a un PRHCV.

En todos los casos de pacientes con enfermedad coronaria crónica estable, el arsenal terapéutico elegido se debe completar con una propuesta integral de medidas médicas no farmacológicas, basado en tres objetivos(12):

- Medidas hábito-dietéticas:* con ellas se busca disminuir el peso corporal total, las grasas (más aún en quienes tienen dislipidemia), los hidratos de carbono (más en los diabéticos) y ambos, en todos aquellos con factores de riesgo coronario, incluidas cesación tabáquica y medidas ante el alcoholismo.
- Medidas de aptitud física:* se recomienda en todos los pacientes con ángor crónico estable incorporar medidas médicas de aptitud física (con predominio aeróbico) cíclicas con períodos de entrenamiento progresivo y combinado, con supervisión profesional, como mínimo durante de 12 semanas.
- Medidas de actitud psíquica:* se recomienda en los pacientes con ángor crónico estable, recibir medidas de soporte psicológico, como mínimo en las primeras etapas de la enfermedad y toda vez que se considere conveniente y necesario.

A los pacientes coronarios ya diagnosticados se recomienda derivarlos a un PRHCV, por un período mínimo de 12 semanas teniendo en claro que, a más tiempo y adherencia al programa, se agregan más beneficios terapéuticos.

En todos los casos, en la FASE II –que es posterior al alta de internación– y durante las primeras 8 a 10 semanas se extremen los cuidados y se mantienen las indicaciones del equipo de internación.

Para los pacientes con cirugía de revascularización miocárdica se diagraman sesiones con extremo cuidado de la zona quirúrgica.

A los pacientes con desaturación al movimiento se les agrega oxigenoterapia durante la sesión.

La rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio ha demostrado consistentemente su eficacia para reducir la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones, en comparación con los controles sin ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria crónica, y este beneficio persiste en la era moderna(2).

Son escasos los estudios que han comparado la rehabilitación cardiovascular (RC) versus tratamiento control en pacientes con angina crónica estable (ACE) con un adecuado diseño, realizando una revisión sistemática que evalúe específicamente el impacto de la RC basada en el ejercicio(179).

Las guías de práctica clínica sobre enfermedad cardiovascular suelen basarse en estudios realizados sobre todo en varones, con un promedio del 30% de participación de mujeres en ensayos clínicos desde 2006.(178).

Por ello debemos recurrir a una revisión de Cochrane reciente y un metaanálisis de 63 ensayos, que asignaron al azar a 14.486 participantes con enfermedad coronaria (incluida angina) a RC con ejercicio o un control sin ejercicio; mostraron que la RC basada en el ejercicio condujo a una reducción de la mortalidad cardiovascular (riesgo relativo (RR) 0,74; IC 95% 0,64 a 0,86), los ingresos hospitalarios (RR 0,82; IC 95% 0,70 a 0,96) y una mejor calidad de vida relacionada con la salud, no hallando diferencias significativas en cuanto a mortalidad de cualquier causa, nuevo infarto agudo de miocardio, CRM, angioplastia coronaria (ATC) y tasa de recurrencia de internaciones cardiovasculares (178,180,181).

En términos generales, los pacientes con ACE pueden entrenar con cargas aeróbicas moderadas a altas, continuas o intercaladas, e incluso de alta intensidad, donde es muy importante respetar los períodos de calentamiento y reposo. Además, pueden incluirse trabajos de fuerza-resistencia con pesos libres o aparatos (11,178,182).

Ante la dificultad de los pacientes para asistir a las sesiones en su hospital local o centro de rehabilitación y la poca predisposición para participar en clases grupales, se han generado programas de rehabilitación cardíaca domiciliaria (RCD), para mejorar la participación y la adherencia. Esta modalidad de RC se ha incorporado a los sistemas de salud de varios países, incluidos Australia, Canadá y el Reino Unido. Once ensayos informaron sobre la mortalidad total hasta un año después de la intervención. Un análisis agrupado de 11 estudios con 13 comparaciones de 1505 participantes no encontró evidencia de una diferencia significativa en la mortalidad a los 3 a 12 meses de seguimiento entre la RCD y rehabilitación cardíaca en el centro (RCC) (RR 1,19; IC 95% 0,65 a 2,16). No hubo pruebas sólidas de una diferencia en los resultados globales de calidad de vida relacionada con la salud, ni eventos cardíacos en el seguimiento entre la RCD y RCC ya sea a corto plazo (3 a 12 meses) o a largo plazo (hasta 24 meses) (183).

Es claro que los programas de RCD todavía están en su "infancia". Sin embargo, las directrices europeas sobre prevención de enfermedades cardiovasculares establecen que la rehabilitación en el hogar con telemonitorización o sin ella puede representar una estrategia alternativa positiva y prometedora para aumentar la participación y apoyar el cambio de comportamiento (183,184).

Las herramientas tecnológicas incorporadas en los modelos de RCD tienen la posibilidad de expandir el alcance de la RC al mejorar la aceptación y la adherencia en comparación con los enfoques de la RCC. Se necesita más investigación para evaluar si la RCD asistida por tecnología tiene un impacto favorable duradero en la inscripción, el cumplimiento y los resultados del programa.

Las tasas de participación y adherencia en RCD, informadas en un número relativamente pequeño de estudios, fueron similares o solo ligeramente mejores en comparación con RCC. En la práctica clínica real, la adherencia a los programas basados en el hogar podría ser aún mayor si los pacientes realmente eligen (en lugar de ser asignados al azar) este modelo de atención (183,185).

La flexibilidad en la estructura y la entrega de estos programas es esencial para llegar al mayor número posible de personas y tener el mayor efecto (186).

Se realizó el primer ensayo aleatorio controlado, que investigó el cumplimiento y la capacidad funcional del programa de RC en las mujeres en 3 modelos de programas de RC disponibles. Los resultados no favorecen claramente a ningún modelo individual, sino demuestran que las mujeres logran aumentos clínicos y estadísticamente significativos en la capacidad funcional con cualquier participación de RC. Sin embargo, en general, las mujeres solo asistieron a la mitad de las sesiones de ejercicio prescriptas. Aunque se necesita más investigación sobre la utilidad de modelos de programas alternativos para promover una mayor participación de RC entre las mujeres, las estrategias comprobadas como el autocontrol, la planificación de acciones y la asesoría personalizada deben aplicarse de manera más amplia (185).

Varios estudios han demostrado que la RC es costo/efectiva e incluso puede llegar a ser costo/ahorrativa porque no solo aumenta la sobrevida sino que lo hace a menor costo. (187).

Una de las principales barreras para el uso de RC es la falta de derivación médica. En una encuesta a médicos canadienses, las razones predominantes proporcionadas para no referir a los pacientes incluyeron falta de conocimiento de las ubicaciones de RC, falta de formularios de referencia estandarizados en todos los programas, percepciones de mala calidad del programa, falta de comunicación previa al alta con los pacientes, larga distancia al programa de RC para que el paciente viaje, percepciones de baja motivación del paciente y falta de claridad sobre quién en el equipo de atención médica es responsable de la derivación (185,188).

Desafíos y dudas en rehabilitación cardiovascular

La heterogeneidad de los diseños y la duración de los programas requieren mejores medidas que conduzcan a mejores resultados de tratamiento (183).

En algunos subgrupos de pacientes, la rehabilitación en el domicilio puede sustituir la rehabilitación hospitalaria (184,185) o centro de rehabilitación.

La participación de los pacientes en centros de rehabilitación cardíaca sigue siendo baja, especialmente las mujeres, los ancianos y las personas socioeconómicamente desfavorecidas, aunque su indicación sistemática podría ser beneficiosa superando las barreras de acceso.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– En los pacientes con SCC ya diagnosticado e iniciado el tratamiento médico con revascularización o sin ella, siempre está indicado completarlo con una derivación a un Programa de Rehabilitación Cardiovascular (PRHCV).	I	A
– Se recomienda la RC con ejercicios de moderada a alta intensidad, como opción segura para pacientes con ACE para mejorar la capacidad funcional, el control de los factores de riesgos cardiovasculares (FRC) y la disminución de los episodios de ángor y su duración(186,189).	I	B
– La RC podría ser beneficiosa pos-ATC con enfermedad coronaria estable para reducir morbilidad.	Ila	B
– Se recomienda la implementación de programas de RC para pacientes pos-CRM, para mejorar el retorno laboral, la calidad de vida, la capacidad funcional y la tasa de eventos cardiovasculares(186,189).	I	A
– La implementación de programas de RHCV para pacientes pos-CRM podría ser beneficiosa para mejorar la mortalidad total y cardiovascular.	Ila	B

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA PREVENCIÓN DE EVENTOS

Antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios reducen la agregación plaquetaria disminuyendo la probabilidad de la formación de trombos intracoronarios. El ácido acetilsalicílico (aspirina [AAS]) actúa mediante la inhibición de la cicloxigenasa 1 plaquetaria y producción de tromboxano A2. El uso de aspirina aumenta el riesgo de sangrado en forma dosis-dependiente(190,191). La dosis recomendada en pacientes con ECCE es de 75-162 mg/día. El otro antiagregante plaquetario con demostrada eficacia para para reducir el infarto o la muerte, o ambos, en pacientes con antecedentes de patología vascular previa, accidente cerebrovascular (ACV), infarto de miocardio o enfermedad vascular periférica es el clopidogrel. En el estudio CAPRIE demostró leve superioridad sobre la aspirina especialmente en pacientes con enfermedad vascular periférica(192). En caso de alergia o contraindicaciones para el uso de aspirina, es razonable indicarlo.

En el estudio CHARISMA en el que se comparó aspirina vs. aspirina más clopidogrel en pacientes con múltiples factores de riesgo, no se observó beneficio(193). Sin embargo, en una subpoblación de pacientes con eventos vasculares previos, estos tuvieron menor incidencia de mortalidad global, infarto y ACV.

En un metaanálisis realizado sobre cinco ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparó aspirina con aspirina más clopidogrel en pacientes portadores de ECCE, fue menor la incidencia de muerte global, infarto y ACV, pero hubo un aumento significativo del sangrado mayor(194).

Recientemente se publicó el estudio COMPASS –*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*– que evaluó la combinación de rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día + aspirina 100 mg/día vs. rivaroxabán 5 mg c/12 horas vs. aspirina 100 mg/día solo, en 24.824 pacientes con enfermedad coronaria estable definida por la presencia de infarto previo, enfermedad de múltiples vasos, historia de angina estable o inestable o revascularización previa(195). La combinación de rivaroxabán con aspirina vs. aspirina sola redujo el punto final primario de la combinación de infarto, ACV o muerte CV un 26% (4% vs. 6%; HR 0,74; IC 95% 0,65 a 0,86; p <0,0001). También se observó una reducción en la mortalidad total (3% vs. 4%, HR 0,77; IC 95% 0,65 a 0,90; p = 0,0012). El rivaroxabán solo vs. aspirina no mostró beneficios en el punto final primario (HR 0,89; IC 95% 0,78 a 1,02; p = 0,094). Ambos esquemas de rivaroxabán se asociaron con una mayor incidencia de sangrados mayores comparados con la aspirina sola (HR 1,66; IC 95% 1,37 a 2,03 y HR 1,51; IC 95% 1,23 a 1,84, respectivamente) ambos con p <0,0001. Por lo tanto, si bien hay un aumento significativo de sangrados mayores, parecería que no opaca el beneficio observado, sobre todo en pacientes con alto riesgo isquémico.

Recomendaciones

- En pacientes portadores de SCC se recomienda tratamiento con aspirina en dosis de 75 a 162 mg/día en forma crónica (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- En caso de contraindicación o intolerancia a la aspirina se puede indicar clopidogrel 75 mg/día (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B*).
- En casos seleccionados de pacientes portadores de SCC y alto riesgo isquémico se puede indicar doble antiagregación con aspirina y clopidogrel evaluando riesgo/beneficio dada la mayor probabilidad de sangrado (*Recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia B*).

Duración de la doble antiagregación luego de la angioplastia

Los estudios efectuados con el objetivo de analizar la duración óptima de la doble antiagregación plaquetaria luego de la angioplastia fueron efectuados en poblaciones que incluyeron, en conjunto, síndromes coronarios agudos y estables. Por lo tanto, el criterio para construir en este sentido proviene de datos indirectos o metaanálisis, con los cuales los sesgos poblacionales o resultados que impliquen elevada heterogeneidad al momento de analizar los eventos en la evolución pueden determinar conclusiones al menos discutibles. Asimismo, el uso cada vez más rutinario de *stents* farmacológicos de nueva generación en la práctica médica (con menor incidencia de trombosis y requerimiento de nuevas intervenciones en comparación con los metálicos o con paclitaxel) ha determinado una reevaluación en cuanto a los tiempos de administración de la doble antiagregación plaquetaria. En efecto, el estudio SPIRIT IV (3687 pacientes, 72% con síndromes estables) comparó los *stents* de segunda generación con fármacos (everolimus) versus los de primera (paclitaxel) (196). La incidencia a 2 años de “fracaso del *stent*” en la lesión tratada definida como muerte cardíaca, IAM o revascularización del vaso tratado fue menor en aquellos tratados con everolimus (4,2% vs. 6,8%; RR 0,62; IC 95% 0,46 a 0,82; $p = 0,001$), así como menor la frecuencia de trombosis del *stent* (0,17% vs. 0,85%; $p = 0,004$). Resultados similares se observaron utilizando *stents* farmacológicos de 2.ª generación con zotarolimus en el estudio PROTECT (8709 pacientes aleatorizados, 8% infartos con ST, 18% sin ST, 26% angina inestable y el resto estables) comparándolos con los *stents* de sirolimus de 1.ª generación (CYPHER) en un seguimiento a 4 años(197). El punto final primario (trombosis del *stent*) fue significativamente menor en el grupo con zotarolimus así como los eventos secundarios (muerte cardíaca o total o IAM no fatal). El 90% de los pacientes recibió tratamiento antiplaquetario dual hasta el año y no hubo diferencia en los eventos de acuerdo con la presentación clínica.

Doble antiagregación 3 y 6 meses versus 12 meses

Palmerini y col.(198) efectuaron un metaanálisis de 6 estudios que incluyeron un total de 11.473 pacientes, evaluando el efecto de una doble antiagregación abreviada (3-6 meses versus 12 meses) de acuerdo con la forma de presentación del síndrome coronario (4567 pacientes [41,3%] con síndromes coronarios agudos [de los cuales 5,8% eran con supradesnivel de ST] y 6502 pacientes [58,7%] coronarios estables). Solo el 6% de las angioplastias fueron efectuadas con *stents* farmacológicos con paclitaxel. En pacientes con enfermedad coronaria estable no hubo diferencias en la incidencia de muerte cardíaca, infarto, trombosis del *stent* entre ambos periodos (2,42% vs. 2,48%; HR 0,97; IC 95% 0,72 a 1,33) o necesidad de revascularización (2,9% vs. 3,1%; HR 0,96; IC 95% 0,72 a 1,27). Por otra parte, hubo una menor incidencia de hemorragia mayor 0,4% vs. 0,9% (HR 0,52; IC 95% 0,27 a 0,99; $p = 0,05$) con doble antiagregación menor de 6 meses. Es de destacar que en los pacientes con enfermedad coronaria estable no hubo diferencias de eventos (muerte cardíaca, IAM o trombosis del *stent*) al comparar un período de administración de 3 vs. 6 meses (HR 0,90; IC 95% 0,48 a 1,7), sin diferencias en la incidencia de hemorragia mayor (HR 0,77; IC 95% 0,18 a 3,22). En cambio, en los pacientes con síndromes coronarios inestables hubo una mayor incidencia de eventos (IAM/trombosis del *stent*) con doble antiagregación por 3 meses (HR 2,08; IC 95% 1,10 a 3,93) pero no con 6 meses (HR 1,28 IC 95% 0,73 a 2,27) al compararlos con aquellos tratados por un año.

Nueve estudios con un total de 19.909 pacientes fueron incluidos en un metaanálisis que evaluó el tiempo de administración y eventos clínicos, comparando un período de administración de 6 meses vs. 12 meses (199). Comprendieron una población mayoritariamente de bajo riesgo (43% pacientes con enfermedad coronaria estable y 30% angina inestable). Se usaron *stents* de nueva generación en el 90% de los casos. No hubo diferencias en la incidencia de muerte de cualquier causa con el período abreviado de antiagregación (1,6% vs. 1,8%; RR 0,90; IC 95% 0,73 a 1,11; $p = 0,34$; $I^2 = 0\%$), infarto no fatal (1,9% vs. 1,7%; RR 1,14; IC 95% 0,92 a 1,40; $p = 0,23$; $I^2 = 0\%$), trombosis probable o definida del *stent* (0,61% vs. 0,47%; RR 1,25; IC 95% 0,84 a 1,86; $p = 0,27$; $I^2 = 0\%$) y ACV (0,6% vs. 0,66%; RR 0,91; IC 95% 0,63 a 1,31; $p = 0,6$; $I^2 = 0\%$). Por el contrario, hubo una menor incidencia de hemorragia mayor (0,61% vs. 1,1%; RR 0,58; IC 95% 0,39 a 0,86; $p = 0,007$; $I^2 = 21\%$). Estas conclusiones no pueden extrapolarse a pacientes con alto riesgo isquémico habida cuenta de que estos estuvieron subrepresentados.

Recientemente se publicaron 2 estudios efectuados en Japón y Corea, el STOPDAPT-2(200) y el SMART-CHOICE(201) que se diseñaron con el objetivo de comparar si tiempos breves de uso de doble antiagregación con aspirina (1 y 3 meses, respectivamente) continuando luego con un antagonista P2Y12 (60% clopidogrel y 40% prasugrel en el primero y clopidogrel (77%) y prasugrel o ticagrelor en el 23% restante en el segundo estudio) versus doble antiagregación hasta el año, otorgaba un beneficio similar (no inferioridad) o de superioridad sobre puntos finales clínicos y de seguridad en cuanto a la incidencia de hemorragias. En ambos estudios, el período de antiagregación dual abreviada fue no inferior o incluso superior en el STOPDAPT-2, al doble esquema de administración durante 1 año en cuanto a la incidencia de eventos isquémicos, con significativa menor frecuencia de hemorragias. Es de destacar que ambos estudios fueron abiertos, se utilizaron *stents* farmacológicos a partir de los de segunda generación (en el STOPDAPT-2 se utilizó un solo tipo de *stent* con fármacos CoCr-EES –Xience–) y en ambos la población mayoritariamente (alrededor del 70%) eran pacientes con síndromes coronarios estables o inestables de bajo riesgo y anatomía poco compleja (mayoritariamente 1 vaso tratado). Asimismo,

estos esquemas fueron aplicados a una población exclusivamente asiática y, en el STOPDAPT-2, la mayoría de las angioplastias fueron definidas y su resultado optimizado mediante el empleo de ultrasonido intracoronario (85% de los casos), una práctica no habitual en nuestro medio. Accesoriamente, existen variaciones genéticas en el metabolismo de los fármacos P2Y12, especialmente con el clopidogrel, por lo que estos resultados no deberían ser extrapolados a otras poblaciones.

Doble antiagregación 12 meses versus más de 12 meses

Existen controversias acerca de la utilidad de prolongar la DAPT más allá del año, especialmente porque la mayoría de los estudios son retrospectivos, no han sido aleatorizados de acuerdo con la presentación clínica, se emplearon diferentes tipos de *stents*, diseños de los estudios abiertos, diferentes definiciones de infarto y de clasificaciones utilizadas para hemorragia mayor entre otros, determinando evidencias contradictorias.

El estudio DAPT incluyó 11.648 pacientes (30% con infarto, la mitad con elevación del ST y los restantes con síndromes coronarios estables) tratados mediante angioplastia. Se observó una reducción de la incidencia de muerte, infarto o ACV y de trombosis del *stent* para el uso prolongado, pero a expensas de mayor mortalidad total y hemorragias moderadas a graves en el seguimiento entre 1 y 2,5 años. Si bien es un análisis de subgrupo, hubo una interacción positiva a favor del uso de doble antiagregación prolongada solo en los pacientes que se presentaron con infarto (3,9% vs. 6,8%; HR 0,56; IC 95% 0,42 a 0,76; $p < 0,001$) pero no en estables (4,4 vs. 5,3%; HR 0,83; IC 95% 0,68 a 1,02; $p = 0,08$) (p interacción = 0,03) (202).

Por otra parte, en el estudio PRODIGY (1465 pacientes con síndromes inestables [46% con infarto con ST] y 505 pacientes estables) y tratados con angioplastia usando *stents* de 1.^a y 2.^a generación fueron aleatorizados a tratamiento dual por 6 o 24 meses. No se observaron beneficios en los puntos finales clínicos, pero sí mayor incidencia de hemorragias moderadas o graves independientemente de la forma de presentación clínica (203).

Un metaanálisis reciente de 6 estudios incluyó un total de 21.457 pacientes (14.132 con síndromes coronarios estables y 7325 inestables) comparando la evolución del tratamiento con DAPT de 1 año y más de 1 año (mediana 19,5 meses), todos con empleo de *stents* farmacológicos (204). En la población total, la incidencia de infarto fue mayor con DAPT <1 año: 2,7% vs. 1,6% (HR 1,63; IC 95% 1,37 a 1,95; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$), así como mayor frecuencia de trombosis del *stent* en pacientes con DAPT <1 año: 0,9% vs. 0,3% (HR 1,95; IC 95% 1,23 a 3,08; $p < 0,001$; $I^2 = 26,4\%$), respectivamente, sin interacción con la forma de presentación clínica. No hubo diferencias en muerte cardíaca y ACV. Por el contrario, la incidencia de hemorragia mayor fue menor en el DAPT <1 año (0,6% vs. 0,9%; HR 0,64 IC 95% 0,52 a 0,99; $p = 0,01$; $I^2 = 37,4\%$). Al comparar el beneficio neto clínico (infarto más hemorragia mayor) observamos que el DAPT prolongado fue más beneficioso en los pacientes inestables (HR 1,59; IC 95% 1,24 a 2,02; $p < 0,0001$) pero no en pacientes estables (HR 0,86; IC 95% 0,56 a 1,34; $p = 0,17$; p de interacción = 0,04). Asimismo, observamos que la incidencia de muerte no cardíaca en la población general fue menor para el tratamiento con DAPT <1 año: 0,7 vs. 1% (HR 0,71; IC 95% 0,52 a 0,96), también sin interacción con la forma de presentación. Finalmente, si comparamos los dos subgrupos clínicos, los resultados son similares.

Otro metaanálisis de 17 estudios que incluyeron 46.864 pacientes tratados con angioplastia con *stents* farmacológicos de nueva generación evaluó la eficacia de administrar DAPT por un período corto (<6 meses, $n = 13.234$), estándar (hasta 12 meses, $n = 18.473$) y prolongado (> 18 meses, $n = 15.157$) confirma los resultados de metaanálisis anteriores, con la información adicional de que el DAPT corto tuvo similar frecuencia de muerte total o cardíaca y menor incidencia de hemorragias comparadas con el DAPT estándar o prolongado, sin diferencias de acuerdo con la forma de presentación clínica (205). La única diferencia a favor del DAPT prolongado comparado con el DAPT corto fue una menor incidencia de infarto y trombosis del *stent*.

La prevalencia mayor de infarto con DAPT 6-12 meses versus > 12 meses y cuya definición está basada mayormente en el criterio enzimático (troponinas), sin diferencias en la incidencia de mortalidad cardíaca, traduce un evento de escaso impacto clínico. Además, el aumento de la mortalidad no cardíaca, aunque se trate de un punto final secundario y con una población no dimensionada para sacar conclusiones ciertas, es de importancia clínica ya que suele correlacionarse con el incremento de la frecuencia de hemorragia mayor.

En este sentido, un metaanálisis de 8 estudios (206) que incluyó 14.963 pacientes, observó que aquellos sometidos a angioplastias complejas (implante ≥ 3 *stents*, varias lesiones o vasos tratados, lesiones en bifurcación con al menos 2 *stents* utilizados, lesiones largas ≥ 60 mm u oclusiones crónicas) comparados con procedimientos más simples, el DAPT >1 año redujo eventos isquémicos (IAM, trombosis del *stent*, ACV o nueva revascularización del vaso responsable) pero beneficiando solo a aquellos pacientes con no alto riesgo hemorrágico (definido mediante un puntaje PRECISE-DAPT <25) y con síndromes coronarios agudos. Por el contrario, ningún beneficio se observó en pacientes de alto riesgo hemorrágico independientemente de la presentación clínica del síndrome coronario o complejidad anatómica. Debe destacarse que la categorización de alto o bajo riesgo hemorrágico fue un análisis *post-hoc*, retrospectivo, ya que los pacientes no fueron aleatorizados de acuerdo con el puntaje, por lo que los resultados deberían ser tomados con cautela. El fundamento de continuar con el DAPT >1 año se relaciona con prevenir el infarto y la trombosis del *stent* así como el infarto en otros vasos no tratados. Con

el advenimiento de los *stents* de nueva generación, la incidencia de trombosis del *stent* y consecuentes eventos isquémicos son poco frecuentes y solo responsables del 15% de los eventos isquémicos recurrentes, por lo que los períodos cortos de DAPT parecen ser razonables (207).

Por lo tanto, la decisión médica de continuar con DAPT prolongado, debe fundamentarse más en el riesgo hemorrágico que en el isquémico o en la complejidad anatómica.

Antiagregantes en prevención secundaria

El estudio PEGASUS-TIMI 54(208), multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, controlado con placebo, doble ciego, enroló 21.162 pacientes con infarto entre 1 y 3 años de evolución (mediana 1,7 años) y un factor de riesgo adicional (edad ≥ 65 años, diabetes, enfermedad de múltiples vasos, un segundo infarto previo espontáneo o insuficiencia renal no terminal), aleatorizados en forma 1:1:1 a recibir ticagrelor 90 mg cada 12 horas, ticagrelor 60 mg cada 12 horas o placebo. Se excluyeron pacientes con hemorragias recientes, antecedentes de ACV o necesidad de anticoagulación. El seguimiento promedio fue de casi 3 años (33 meses); todos los pacientes recibieron aspirina en dosis bajas. Un poco más de la mitad (53,6%) eran infartos con elevación del ST y el resto sin ST. Los pacientes tratados con ticagrelor mostraron una disminución del punto final primario de muerte cardiovascular, IAM o ACV a los 3 años en un 16% (7,85%, 7,77% y 9,0% con 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente; $p < 0,001$ ambas dosis vs. placebo) a expensas de menor incidencia de infarto con ambas dosis (definido por criterios de la definición universal), sin diferencias en la mortalidad cardiovascular.

La incidencia de hemorragia mayor TIMI fue del 2,60%, 2,30% y 1,06% con 90 mg, 60 mg y placebo, respectivamente ($p < 0,001$). No hubo diferencias en la incidencia de sangrado mortal o intracraneal (alrededor del 0,5% en los tres grupos). Alrededor del 30% de los pacientes tratados con ticagrelor suspendieron tempranamente la medicación por efectos adversos en comparación con el 21,4% del grupo placebo ($p < 0,001$). Uno de cada cinco pacientes presentó disnea, que fue causa de suspensión en el 6,5% y 4,5% de los pacientes tratados con 90 mg y 60 mg de ticagrelor, respectivamente.

Si consideramos que la dosis de 60 mg fue la que tuvo mejor relación riesgo/beneficio, observamos que su beneficio anualizado fue del 0,4% y un número necesario para tratar de 250 pacientes a fin de evitar 1 evento primario, el cual es neutralizado por una similar incidencia de hemorragia mayor.

Recomendaciones

Puntajes de riesgo

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Puede considerarse el uso de puntajes de riesgo hemorrágico (PRECISE-DAPT) o de riesgo isquémico/hemorrágico (DAPT).	IIb	A

Doble antiagregación posangioplastia coronaria

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– El uso de DAPT en pacientes con angioplastia y uso de <i>stents</i> metálicos o farmacológicos de nueva generación debe considerarse por 6 meses.	IIa	B
– El uso de DAPT en pacientes con angioplastia y riesgo hemorrágico elevado (PRECISE-DAPT > 25) debe considerarse por 3 meses.	IIa	B
– El uso de DAPT en pacientes con angioplastia y uso de <i>stents</i> metálicos o farmacológicos de nueva generación y anatomía compleja puede considerarse hasta el año.	IIb	B
– En todos los casos se recomiendan los <i>stents</i> de nueva generación.	I	A
– El uso de DAPT (clopidogrel o ticagrelor) no se recomienda en los pacientes tratados en forma conservadora.	III	B

Hipolipemiantes. Estatinas

Existe amplia evidencia del beneficio de las estatinas en prevención secundaria de enfermedad arterial coronaria. En el año 2010, Baigent y col. (209) publicaron un metaanálisis que incluyó 26 ensayos clínicos aleatorizados (estatinas vs. placebo, o estatinas en dosis convencionales vs. dosis altas). Incluyeron más de 160.000 pacientes con criterios de prevención secundaria o con factores de riesgo cardiovascular y mostraron una reducción del 22% de eventos cardiovasculares mayores. Navarese y col.(210) publicaron otro metaanálisis de 34 estudios (con más de 270.000 pacientes) y mostraron que un descenso más intensivo de los niveles del LDL con el tratamiento hipolipemiante se asoció con una reducción de la mortalidad por todas las causas. A su vez, los ensayos que tuvieron niveles iniciales de LDL ≥ 160 mg/dL revelaron la mayor reducción en la mortalidad total.

Recientemente, Wang publicó otro metaanálisis de 12 ensayos en prevención secundaria, de tratamiento de alta intensidad con estatinas, estatinas + ezetimibe o inhibidores PCSK-9.(211). Allí mostró una reducción del 12% de los eventos cardiovasculares mayores. Esta reducción fue mayor para el tratamiento intensivo con estatinas que con estatinas + ezetimibe y con PCSK-9. Por lo que el tratamiento intensivo con estatinas resulta superior en la reducción de eventos mayores.

Los pacientes con enfermedad coronaria conocida son de muy alto riesgo. Deben ser tratados con estatinas salvo intolerancia y/o contraindicaciones. Se recomienda llegar a un valor de c-LDL ≤ 70 mg/dL y/o reducción de $>$ del 50% del nivel basal, si no se pudo alcanzar el objetivo.

La actualización del tratamiento hipolipemiante en pacientes con enfermedad vascular demostrada se desarrolla con más detalle en el Consenso de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología, publicado en el año 2012 y actualizado en 2016 (212,213).

Recomendaciones

- Hipolipemiantes en pacientes con enfermedad coronaria (objetivo: colesterol LDL < 100 mg/dL) (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Objetivo LDL < 70 o altas dosis de estatinas (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia A*).

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Antagonistas de los receptores AT-II

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) reducen la mortalidad total, el infarto agudo de miocardio, el ACV y la insuficiencia cardíaca en grupos seleccionados de pacientes como aquellos con deterioro de la función sistólica del VI, diabetes y enfermedad vascular previa. No hay evidencia de estos beneficios clínicos en pacientes con enfermedad aterosclerótica y buena función ventricular.

Al-Mallah y col. publicaron un metaanálisis que incluyó 35.000 pacientes con enfermedad coronaria y función sistólica conservada, que mostró un modesto efecto favorable sobre la mortalidad, el infarto no fatal y necesidad de revascularización(214).

El estudio PEACE fue el único que evaluó el efecto de un IECA, el trandolapril, en 8290 pacientes con enfermedad coronaria estable y función ventricular izquierda normal o levemente reducida, comparando trandolapril 4 mg/día o placebo, con un seguimiento de 4,8 años(215). El punto final primario de muerte cardiovascular, infarto o revascularización coronaria fue similar en ambos grupos. Estos resultados difieren de los logrados en los estudios HOPE (216) y EUROPA (217) y ello se debería a que la población incluida en este estudio fue de menor riesgo, con un tratamiento más intensivo de los factores de riesgo y una tasa de revascularización previa mucho mayor, de forma tal que la tasa anualizada de mortalidad por cualquier causa fue de 1,6% similar a la de la población general.

Por lo expuesto previamente, es recomendable indicar IECA, ante su intolerancia o contraindicación un antagonista del receptor AT II (ARA II) a los pacientes con enfermedad coronaria crónica estable en presencia de otras condiciones como diabetes, deterioro de la función ventricular, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial o insuficiencia renal crónica.

Recomendaciones

- Pacientes con enfermedad coronaria, más diabetes, hipertensión, disfunción ventricular o renal (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Es razonable usar antagonistas de los receptores AT-II si estos pacientes tienen intolerancia a IECA (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Pacientes con enfermedad coronaria y otra enfermedad vascular (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia B*).
- Es razonable usar antagonistas de los receptores AT-II si estos pacientes tienen intolerancia a IECA(*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia C*).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA EL ALIVIO SINTOMÁTICO

Consideraciones generales

En los SCC, el tratamiento antiisquémico tiene como objetivos mejorar la calidad de vida aliviando los síntomas, prolongar la tolerancia al ejercicio y mejorar el pronóstico evitando el infarto de miocardio y la muerte cardiovascular prematura.

Si bien no hay una definición universal de tratamiento médico óptimo (TMO) puede interpretarse como aquel que controla los síntomas satisfactoriamente y previene de eventos cardiovasculares con máxima adherencia del paciente y mínimos efectos adversos.

El tratamiento de inicio consta de uno o dos fármacos antianginosos, según necesidad, más fármacos de prevención secundaria. Con respecto a la selección del o de los fármacos de comienzo, dependerá de la tolerancia esperada según las características del paciente, la presencia de comorbilidades, potenciales interacciones medicamentosas, las preferencias del paciente luego de ser informado de los potenciales efectos adversos y la disponibilidad del fármaco. Aún existe controversia en torno al beneficio clínico de la terapia combinada de dos drogas antianginosas (por ejemplo: un β -bloqueante más un antagonista cálcico) respecto de la monoterapia.

Los β -bloqueantes o los antagonistas cálcicos están recomendados como primera elección, aunque no hay ensayos clínicos controlados que comparen esta estrategia con otra alternativa como medicación de inicio. Los resultados del metaanálisis publicado por Belsey y col. en el año 2015(218), que incluyó cuarenta y seis estudios aleatorizados en los que se compararon setenta y un tratamientos antiisquémicos, apoyan el tratamiento inicial combinado de un β -bloqueante con un antagonista del calcio. Además, los autores concluyeron que algunos fármacos considerados de segunda línea como nitratos de acción prolongada, ranolazina, trimetazidina e ivabradina pudieran ser eficaces asociados a un β -bloqueante o antagonista cálcico. Independientemente de la estrategia inicial se sugiere evaluar al paciente luego de 2 a 4 semanas.

Nitratos

Son moléculas orgánicas que en la pared del vaso, por medio de la enzima aldehído deshidrogenasa, producen óxido nítrico y vasodilatación. En bajas dosis predomina el efecto venodilatador, reducen la precarga, el retorno venoso y el estrés parietal. En altas dosis hay relajación de las fibras musculares lisas de arterias sistémicas, incluidas las coronarias, provocan vasodilatación con aumento del flujo, mejoran la perfusión de áreas miocárdicas isquémicas, el flujo sanguíneo subendocárdico y la circulación colateral, disminuyen la presión de fin de diástole y la poscarga. Previenen del vasoespasmio de las arterias coronarias epicárdicas. Dada la activación simpática refleja, la asociación con β -bloqueantes es beneficiosa puesto que habría un efecto sinérgico.

Nitratos de acción corta para tratamiento y prevención de la crisis anginosa

Las presentaciones de nitroglicerina sublingual y en aerosol proveen alivio inmediato a la angina de esfuerzo. Las tabletas de dinitrato de isosorbide (DNI) de 5 mg tienen un comienzo de acción más lento comparado con la nitroglicerina sublingual o el aerosol (*spray*), dado que debe convertirse en el fármaco activo, que es el mononitrato. El efecto del DNI sublingual puede durar hasta una hora, en cambio por vía oral puede persistir por más tiempo.

Kimchi y col. publicaron en el año 1983 un trabajo simple ciego controlado con placebo, aplicado en una pequeña población de pacientes portadores de cardiopatía isquémica crónica(219). Demostraron la eficacia antianginosa de la nitroglicerina (NTG) sublingual en aerosol versus placebo, al objetivarse que –en los que recibieron la droga activa– se prolongó el tiempo a la isquemia inducida por el ejercicio en forma significativa. Thadani y col., en el año 2012, publicaron otro trabajo doble ciego controlado con placebo para determinar el efecto de la NTG sublingual en aerosol en la capacidad de ejercicio, y arribaron a conclusiones semejantes(220). Estos datos fundamentan la indicación de los nitratos de acción corta para el tratamiento de la crisis anginosa como para ante un esfuerzo desencadenante conocido.

La nitroglicerina, además, mejora la función endotelial y tiene efecto antiagregante plaquetario.

Se sugiere indicar para la crisis anginosa 0,3 a 0,6 mg de NTG sublingual hasta un máximo de 1,2 mg distribuidos en quince minutos y, si el dolor no cede consultar de urgencia. Cuando este fármaco no está disponible, se puede utilizar –como en nuestro medio– dinitrato de isosorbide de 5 mg en tabletas sublinguales. El comienzo de acción es más lento y la biodisponibilidad, variable. Con respecto a la indicación preventiva, pueden utilizarse antes de un esfuerzo conocido que desencadene angina.

Nitratos de acción prolongada

Los nitratos de acción prolongada (nitroglicerina, dinitrato y mononitrato de isosorbide) tienen eficacia demostrada en el tratamiento crónico de pacientes con angina de pecho, con un comienzo de acción más lento y alivio de los síntomas por un período prolongado, si bien su efecto antianginoso no cubre las 24 horas. Los mononitratos tienen dosificación y efectos similares a los del dinitrato de isosorbide.

El uso de dosis repetidas de nitratos produce aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial y lleva a un descenso del efecto terapéutico conocido como tolerancia o taquifilaxia, cuya magnitud está en función de la dosis y frecuencia de administración del fármaco; el mecanismo de origen sería la depleción intracelular de grupos sulfidrilos en la conversión metabólica de nitratos en S-nitrosotioles, que es un paso necesario para la conversión de los nitratos en óxido nítrico activo(221). La tolerancia se puede atenuar o evitar dejando un intervalo diario libre de fármaco por un mínimo de 10 a 12 horas o indicando dosis única matutina. La biodisponibilidad del dinitrato de isosorbide por vía oral depende de la variabilidad individual en la conversión hepática a su metabolito activo, que es el mononitrato. Es necesario titular la dosis para obtener el máximo efecto antianginoso y la suspensión del fármaco debe ser gradual para evitar el efecto rebote.

La nitroglicerina en parches transdérmicos tampoco mantiene su efecto durante 24 horas cuando su uso es prolongado. La administración discontinua en intervalos de 12 horas permite que el fármaco actúe en unos minutos y su efecto perdure entre 3 y 5 horas.

En el metaanálisis de Heidenreich que comparó la eficacia y tolerabilidad de tratamiento antiisquémico entre β -bloqueantes, antagonistas cálcicos y nitratos de acción prolongada no se objetivaron diferencias significativas(222).

Está contraindicado el uso de nitratos si el paciente recibiera inhibidores de la fosfodiesterasa como sildenafil, tadalafil, vardenafil o riociguat. En caso de administrar inadvertidamente nitratos a pacientes en tratamiento con dichos inhibidores, puede ser necesario el tratamiento de urgencia con alfa adrenérgicos o incluso norepinefrina. No se deben administrar nitratos con bloqueadores alfa adrenérgicos. Se pueden indicar nitratos a los pacientes con patología prostática tratados con tamsulosina. Otras contraindicaciones son: miocardiopatía hipertrófica obstructiva, estenosis aórtica y mitral severas, pericarditis constrictiva y glaucoma de ángulo estrecho. Los efectos adversos más frecuentes son: cefalea, rubor facial, taquicardia e hipotensión arterial.

Las complicaciones clínicas del uso de nitratos de acción prolongada son similares entre sí, excepto el efecto rebote, que es menos manifiesto con mononitrato de isosorbide debido a los cambios en su biodisponibilidad indicado por vía oral. Sin embargo, comparado con nitroglicerina el mononitrato de isosorbide produce mayor disfunción endotelial, tolerancia, estrés oxidativo, producción de renina, expansión del volumen plasmático, expresión de endotelina I y sensibilidad vascular a agentes vasoconstrictores como fenilefrina y angiotensina II.

Recomendaciones

- *Clase I, Nivel de evidencia B:* nitratos de acción corta para el tratamiento de pacientes sintomáticos con angina persistente a pesar del tratamiento con β -bloqueantes, bloqueantes cálcicos o revascularización.
- *Clase IIa, Nivel de evidencia B:* nitratos de acción prolongada para el tratamiento crónico de pacientes con angina de pecho.

β -bloqueantes

Los β -bloqueantes son la base del tratamiento antiisquémico y de prevención secundaria para pacientes que han presentado infarto agudo de miocardio. El fundamento de esta indicación surge de estudios aleatorizados realizados entre los años 1970 y 1980, cuyos resultados demostraron disminuir la mortalidad en los pacientes tratados luego del infarto agudo de miocardio (IAM).

En 1985, Yusuf y Peto publicaron un metaanálisis que mostró 23% de reducción del riesgo de muerte manifestado fundamentalmente por 32% de reducción de riesgo de muerte súbita(223). Desde entonces, el uso extendido de tratamientos de reperfusión, antiplaquetarios y estatinas ha derivado en un mejor pronóstico de esta población de pacientes, y el impacto en la morbimortalidad de los β -bloqueantes parece haber declinado o es controvertido. En el año 1999, Freemandle y col. publicaron un metaanálisis con el objetivo de evaluar el efecto de los β -bloqueantes en el corto y largo plazo en pacientes pos-IAM(224). Abarcó 82 estudios aleatorizados con un total de 54.234 pacientes. De los trabajos analizados, 51 incluyeron pacientes en la etapa aguda del infarto considerada hasta la sexta semana, y 31 incluyeron pacientes en el seguimiento a largo plazo, de 6 a 48 meses. Observaron un 23% de reducción de riesgo de muerte en los pacientes tratados a largo plazo versus 4% en los tratados a corto plazo, con lo que afirmaron que el tratamiento con β -bloqueantes pos-IAM a largo plazo es bien tolerado y reduce la morbimortalidad respecto de los no tratados. Más de una década después, Huang y Fox (225) publicaron en el año 2011 otro metaanálisis referido al impacto de los β -bloqueantes en la mortalidad de pacientes con angina estable. Incluyeron 89 estudios aleatorizados con 21.674 pacientes en total. Excluyeron los estudios realizados pos-IAM o con angina inestable. El punto final primario fue mortalidad cardiovascular, y concluyeron que no hay evidencia de un efecto estadísticamente significativo de los β -bloqueantes sobre la mortalidad en pacientes con angina estable. Dan Shu y col. (226) publicaron, en el año 2012, un metaanálisis que incluyó veintiséis estudios aleatorizados cuyo objetivo fue determinar el efecto a largo plazo de los β -bloqueantes en pacientes con SCC. Concluyeron que no encontraron reducción en mortalidad, IAM y frecuencia de los episodios de angina, ni mejor calidad de vida, así como tampoco más eventos adversos comparando β -bloqueantes con otros fármacos antianginosos, como los antagonistas cálcicos, o placebo.

Cuando se comparó a los pacientes con β -bloqueantes con los grupos sin ningún tipo de control, hubo menor mortalidad, menor porcentaje de pacientes con angina y de eventos adversos en los tratados con β -bloqueantes. También describieron menor consumo de nitratos con β -bloqueantes que con antagonistas cálcicos. Bangalore y col., en el año 2012, publicaron los resultados de un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, realizado con los pacientes del registro REACH (*Reduction of atherothrombosis for Continued Health Registry*), en el cual participaron 44.708 pacientes agrupados según tuvieran enfermedad coronaria con infarto previo, sin infarto previo o factores de riesgo cardiovascular sin coronariopatía demostrada(227). La mediana del tiempo de seguimiento fue 44 meses. El registro incluyó pacientes de siete regiones geográficas del mundo y el reclutamiento se realizó durante siete meses entre 2003 y 2004. Concluyeron que no se observó menor incidencia de eventos cardiovasculares en los grupos evaluados. Bauters y col. (228) analizaron los datos de pacientes incluidos en el registro francés de portadores de enfermedad coronaria crónica llamado CORONOR. Fueron 4184 pacientes que se incluyeron entre los años 2010-2011, y se los dividió en dos grupos según tuvieran indicados β -bloqueantes en la admisión al estudio o no. El seguimiento fue por 2 años. A diferencia del resultado de Bangalore y col., (227), en este estudio observacional, el uso de esta molécula se asoció con menor riesgo de muerte cardiovascular. En 2016, Jaradat y col. publicaron un metaanálisis relacionado con la falta de beneficio en la supervivencia en población de pacientes con demostración angiográfica de enfermedad coronaria pero sin infarto ni baja fracción de eyección(229).

Motivala y col., en el año 2018, publicaron los resultados de un registro retrospectivo de pacientes con enfermedad arterial coronaria, ≥ 65 años, sin infarto previo ni insuficiencia cardíaca, que fueron sometidos a tratamiento de angioplastia coronaria(230). Concluyeron que la indicación de β -bloqueantes al alta no se asoció a reducción de la morbimortalidad a 30 días y 3 años de seguimiento. Zhang y col. publicaron, en 2015, un trabajo que evaluó la eficacia del tratamiento con β -bloqueantes en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica con infarto previo o sin él y seguimiento a largo plazo(231). Observaron que tuvieron menor riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Dadas las divergencias con respecto al efecto preventivo de eventos cardiovasculares mayores de los de β -bloqueantes en pacientes coronarios crónicos estables, las recomendaciones de las guías son cautelosas y adecuadas a las diferentes subpoblaciones. Hay suficiente evidencia acerca del beneficio de los β -bloqueantes como bisoprolol, carvedilol y metoprolol en pacientes con enfermedad coronaria y baja fracción de eyección, o antecedentes de IAM complicado con insuficiencia cardíaca. Por ello, son de elección para el tratamiento sintomático antiisquémico y mejorar el pronóstico en pacientes con SCC e infarto previo, baja fracción de eyección y/o insuficiencia cardíaca.

Heidenreich y col. publicaron en 1999 un metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y tolerancia al tratamiento comparando estudios con β -bloqueantes, antagonistas cálcicos y nitratos de liberación sostenida(222). Se excluyeron trabajos referidos a insuficiencia cardíaca, infarto reciente, trastornos groseros de la conducción, diabetes, o enfermedad pulmonar significativa. No hubo diferencias significativas con respecto a la mejoría sintomática y tolerancia. Los estudios incluidos fueron de corta duración, salvo dos, por lo que no pudo evaluarse mortalidad ni infarto. Este trabajo mostró que los antagonistas cálcicos están asociados a mayor número de eventos adversos que los β -bloqueantes y puso en duda la seguridad de los antagonistas del calcio de corta duración como la nifedipina. Sobre la base de lo expuesto, la elección para el tratamiento sintomático entre los fármacos de primera línea dependerá de las comorbilidades, contraindicaciones, tolerancia y preferencias del paciente.

El efecto antianginoso y antiisquémico de los β -bloqueantes puede explicarse por su mecanismo de acción. Se unen competitivamente a la proteína G de los receptores β adrenérgicos del corazón y reducen la frecuencia cardíaca, la contractilidad, la conducción A-V y la actividad ectópica. Al prolongar la diástole mejoran la perfusión de áreas isquémicas. El mayor efecto terapéutico se observa sobre los receptores β del sistema cardiovascular. Cuando hay estímulo simpático para antagonizar, el β -bloqueante baja la frecuencia cardíaca y disminuye el inotropismo. Cuando el estímulo simpático es bajo, el efecto del fármaco es modesto, por lo que el efecto cardiovascular resulta más evidente durante el ejercicio. El flujo arterial coronario aumenta con el ejercicio o con el estrés para responder a las demandas metabólicas del corazón. Cuando hay enfermedad coronaria con obstrucciones fijas, se atenúa el aumento del flujo coronario ante el apremio generando isquemia miocárdica. Sintetizando, el efecto neto es de mejorar la relación oferta-demanda y la tolerancia al ejercicio en pacientes con angina.

Es la única clase de fármaco eficaz para reducir la severidad y frecuencia de la angina de esfuerzo y mejorar la supervivencia de los pacientes pos-IAM. Hay diferencias entre distintos β -bloqueantes respecto de la cardioselectividad, bloqueo de receptores alfa, diferencias en solubilidad lipídica, capacidad para inducir vasodilatación y parámetros farmacocinéticos. Sin embargo, parecen tener igual eficacia en SCC.

Sobre la base de los resultados de dos estudios con seguimiento a largo plazo de pacientes medicados con β -bloqueantes que investigaron la implicancia pronóstica de la frecuencia cardíaca sobre la mortalidad global, que mostraron un progresivo aumento de la mortalidad con frecuencias de reposo elevadas, se recomienda en pacientes portadores de SCC una frecuencia cardíaca de reposo entre 55-60 latidos por minuto.

Si hay poca eficacia clínica, o intolerancia se puede sugerir el cambio a un antagonista cálcico.

La indicación combinada de un β -bloqueante con un antagonista cálcico fue investigada en pequeños estudios aleatorizados y mostró una modesta mejoría en la tolerancia al ejercicio.

Fox y col(232), en el estudio TIBET (*The Total Ischaemic Burden European Trial*), compararon el efecto antiisquémico del atenolol respecto de la nifedipina de liberación sostenida y su asociación en la respuesta al ejercicio evaluado por ergometría. Concluyeron que la eficacia antiisquémica de ambos fármacos es similar y su combinación no mostró una mejoría sintomática significativa.

Packer (233) publicó una revisión de estudios clínicos controlados en los que se aplicó tratamiento antiisquémico combinado con β -bloqueantes y antagonistas cálcicos. La conclusión a la que arribó es que no hay beneficio aditivo o sinérgico antiisquémico con el tratamiento combinado, y hay subpoblaciones de pacientes sintomáticos con baja fracción de eyección o trastornos groseros de la conducción, en los que los antagonistas cálcicos no dihidropiridínicos como diltiazem y verapamilo no deben asociarse a β -bloqueantes por el alto porcentaje de eventos adversos. Por lo tanto, se sugiere utilizar un antagonista cálcico dihidropiridínico combinado con el β -bloqueante para evitar efectos adversos relacionados con el efecto sobre el nodo sinusal y el nódulo AV.

La indicación combinada de un β -bloqueante con nitratos tiene un efecto aditivo. El β -bloqueante contrarresta el estímulo del tono simpático inducido por los nitratos.

Son contraindicaciones absolutas para los β -bloqueantes la presencia de bradicardia severa, bloqueo AV de alto grado, enfermedad del nódulo sinusal e insuficiencia cardíaca refractaria.

Son contraindicaciones relativas el broncoespasmo severo y la enfermedad arterial periférica sintomática.

Dado que pueden enmascarar las hipoglucemias, deben indicarse con precaución en los diabéticos que requieren insulina. Los principales efectos adversos son fatigabilidad, intolerancia al ejercicio, letargo, insomnio, pesadillas e impotencia.

Cuando se decide la suspensión de estos fármacos, se sugiere hacerlo gradualmente para evitar el rebote.

Recomendaciones

- *Clase I, Nivel de evidencia A:* para pacientes con SCC y antecedentes de infarto previo, fracción de eyección baja, y/o insuficiencia cardíaca. Los β -bloqueantes indicados son carvedilol, bisoprolol o metoprolol.
- *Clase I, Nivel de evidencia A:* para pacientes con SCC sin antecedentes de infarto previo, ni fracción de eyección baja ni insuficiencia cardíaca.

Bloqueantes o antagonistas cálcicos

Los bloqueantes o antagonistas cálcicos (AC) son un grupo de fármacos que tienen estructura química diferente pero similar mecanismo de acción, dado que disminuyen la velocidad de entrada del ion calcio a través de estructuras proteicas de membrana plasmática llamadas canales de calcio.

Se clasifican según su estructura en dihidropiridínicos (amlodipina, felodipina, nifedipina, nisoldipina) y no dihidropiridínicos, que incluyen una fenilalquilamina como el verapamilo o una benzotiazepina como el diltiazem. Todos inhiben el ingreso de calcio a través de los canales tipo L en la membrana excitable, tanto a nivel de las células del miocardio, de las fibras musculares de las arterias periféricas y coronarias, de las células del nodo sinusal y auriculoventricular (AV) provocando vasodilatación, disminución del automatismo cardíaco, disminución del dromotropismo y de la contractilidad miocárdica, aunque la predominancia de estos efectos es diferente según la clase de antagonista cálcico. Los no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) tienen mayor efecto cronotrópico, dromotrópico e inotrópico negativo, al actuar sobre las células marcapasos del nodo sinusal y del nódulo AV, disminuyen la frecuencia cardíaca, la conducción auriculoventricular y la contractilidad ventricular izquierda. Los dihidropiridínicos son potentes vasodilatadores arteriales, afectan poco la contractilidad y el automatismo cardíacos. Los bloqueantes cálcicos son seguros y eficaces, comparables a los β -bloqueantes, en el tratamiento de pacientes con enfermedad coronaria.

En el estudio ACTION(234) se comprobó que un AC como la nifedipina de liberación prolongada no aumentaba el riesgo coronario y disminuyó el número de eventos vasculares, además de disminuir la presión arterial y la evolución a la insuficiencia cardíaca. En el estudio CAMELOT(235) se comparó amlodipina con enalapril y placebo en pacientes portadores de cardiopatía isquémica crónica con tratamiento estándar. Se evaluaron los eventos cardiovasculares en un seguimiento de 2 años. La comparación de amlodipina versus placebo mostró reducción del 27% de la necesidad de revascularización y en una subpoblación de pacientes en los que se realizó ecografía intracoronaria se observó una menor progresión de placa en el grupo amlodipina sugiriendo un efecto antiaterogénico de este fármaco. En el estudio INVEST(236), los AC no dihidropiridínicos demostraron ser equivalentes al atenolol con buen perfil de eficacia y seguridad en pacientes hipertensos con SCC.

Las guías norteamericanas los reservan como alternativa para casos de intolerancia, contraindicación, efecto insuficiente o fracaso de los β -bloqueantes, mientras que la guía NICE (del Reino Unido) y el último consenso europeo proponen considerarlos de primera línea de tratamiento en angina crónica estable, ya que fundamentalmente los bloqueantes cálcicos de acción prolongada presentan un perfil hemodinámico favorable, son metabólicamente neutros, bien tolerados y, por sus efectos pleiotrópicos, podrían ser beneficiosos indicados solos

o combinados con otros fármacos que modifiquen los factores de riesgo. Esto se contrapone con los resultados del mencionado metaanálisis de Heidenreich y col. (222) que, si bien no encuentra diferencias significativas en el efecto antianginoso, destaca mayor cantidad de eventos adversos que motivan el cambio de medicación con antagonistas cálcicos especialmente de corta duración.

Alderman y col. (237) publicaron en 1997 un estudio en el que evaluaron el efecto de AC de corta duración con los de acción prolongada y los β -bloqueantes. Observaron aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con AC de corta duración. Furberg y col.(238) publicaron en 1995 un metaanálisis sobre la nifedipina y su relación con la mortalidad. El uso de nifedipina de acción corta en dosis moderadas o altas se relacionó con aumento en la mortalidad total.

El tratamiento con bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos solos o asociados a nitritos de acción prolongada se recomienda en pacientes con arterias coronarias normales o enfermedad coronaria leve con espasmo coronario.

En pacientes con angina vasoespástica con síntomas severos pueden requerirse dos bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos o no dihidropiridínicos con nitratos de acción prolongada o sin ellos. Entre los bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos, verapamilo y diltiazem son de acción prolongada. Ambos, administrados por vía oral, tienen metabolismo de primer paso hepático y solo un 10 a 20% y un 40%, respectivamente, pasa a la circulación sistémica.

El diltiazem sumado a nitratos mejora la función endotelial y alivia el espasmo coronario y los episodios anginosos. El verapamilo disminuye la frecuencia de episodios anginosos, el uso semanal de comprimidos de nitratos, los cambios transitorios en el segmento ST. Ambos son beneficiosos en el uso a largo plazo como alternativa a los β -bloqueantes en pacientes sin insuficiencia cardíaca o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y debe evitarse la asociación con β -bloqueantes por el riesgo de bradicardia, trastornos de conducción auriculoventricular o disfunción ventricular izquierda.

En caso de requerirse la asociación de antagonistas cálcicos con β -bloqueantes se optará por bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos como amlodipina, felodipina o nicardipina. La amlodipina ofrece eficacia y seguridad demostradas para el tratamiento de pacientes con angina vasoespástica, con disminución de los ataques anginosos diarios y menor requerimiento de comprimidos de nitritos de acción corta.

En el año 1999, Frishman y col. publicaron los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego, que comparó el efecto antiisquémico de verapamilo de liberación sostenida, amlodipina y amlodipina más atenolol versus placebo en pacientes con SCC.(239). Se observó que el verapamilo como monodroga y la amlodipina asociada al atenolol fueron más eficaces que la monoterapia con amlodipina en disminuir la isquemia miocárdica.

Otro bloqueante cálcico dihidropiridínico como la nifedipina es eficaz en angina vasoespástica, en dosis de 60 a 120 mg/d; sus efectos adversos se deben a su efecto vasodilatador periférico y a la activación refleja simpática con aumento de la demanda de oxígeno, de la frecuencia cardíaca y de la isquemia.

Los efectos adversos más frecuentes son hipotensión arterial, cefalea, mareos, rubor facial, palpitaciones y edema de miembros inferiores. Con los dihidropiridínicos puede presentarse taquicardia refleja, y con los no dihidropiridínicos bradicardia, bloqueo auriculoventricular de 2.º y 3.º grado, y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Todos se metabolizan en hígado a través del citocromo P4503A4, al igual que la ivabradina, por lo que no debería asociarse ivabradina con diltiazem o verapamilo, por riesgo de bradicardia severa. Estos efectos empeoran en pacientes ancianos o con insuficiencia renal crónica. Dado el efecto inotrópico negativo, no se sugiere indicarlo a pacientes con deterioro severo de la función ventricular o insuficiencia cardíaca. No mejoran la sobrevida en pacientes con SCC con o sin infarto previo, con o sin disfunción ventricular.

Recomendación

- *Clase I, Nivel de evidencia A:* en pacientes sin infarto previo, ni deterioro de la función sistólica y/o insuficiencia cardíaca.

Ivabradina

La ivabradina es un antagonista selectivo del canal $I(f)$ localizado en las células del nodo sinoauricular y responsable de su automatismo. Su mecanismo de acción se basa en la reducción de la pendiente de despolarización diastólica espontánea de las fibras, retardando significativamente el potencial de acción en el nódulo marcapaso, hiperpolarizando las células nodales con la consecuente reducción de la frecuencia cardíaca(240).

Se une preferentemente a los canales que se encuentran “abiertos”, por lo que el efecto sobre la frecuencia cardíaca es mayor cuanto más alto sea este valor.

No afecta la producción de adenosín monofosfato cíclico (AMPC), por lo cual no altera la contractilidad. Tampoco tiene efecto sobre la relajación diastólica intramiocárdica del VI, la presión arterial, ni la conducción intraventricular(241).

Borer y col., en un estudio aleatorizado, observaron que la ivabradina versus placebo en angina estable mejoró la tolerancia y el tiempo hasta desarrollar isquemia durante el ejercicio(242). En el estudio ASSOCIATE, Tardiff y col. demostraron eficacia adicional en incrementar la capacidad funcional y disminuir el número y la severidad de los episodios de angina, al agregar ivabradina a pacientes previamente tratados con atenolol(243).

Fox y col., en el estudio BEAUTIFUL, aleatorizaron 10.917 pacientes con enfermedad coronaria crónica estable y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, y encontrar que en pacientes con FC > 70 lpm no disminuyó la muerte cardiovascular o la internación por progresión de la insuficiencia cardíaca (HR 1,00; IC 95% 0,91 a 1,1; p = 0,94), pero fue eficaz en reducir la internación por IAM fatal y no fatal (HR 0,64; IC 95% 0,49 a 0,84; p = 0,001).(244).

Un reciente análisis de pacientes enrolados en el estudio SHIFT(245) demostró que hubo una consistente reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con IC y angina. En el SIGNIFY se aleatorizaron 19.102 pacientes con enfermedad coronaria crónica estable sin insuficiencia cardíaca. No se observó diferencia significativa en la incidencia de muerte cardiovascular e infarto no fatal con el agregado de ivabradina a β -bloqueantes. En la subpoblación de pacientes con angina clase funcional ≥ 2 de la CCS, hubo mayor incidencia del punto final combinado en el grupo ivabradina, lo cual fue atribuido a la utilización de dosis más altas de ivabradina y la combinación con otros agentes bradicardizantes como verapamilo.(246).

La dosis inicial de tratamiento es de 2,5 o 5 mg dos veces al día; luego de dos semanas de tratamiento se sugiere titular dosis para alcanzar una FC de entre 50 y 60 lpm.

Los efectos adversos más frecuentes son la bradicardia, los fosfenos y la fibrilación auricular. No debe asociarse a bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos dado el riesgo de bradicardia, ya que tanto la ivabradina como el verapamilo y el diltiazem se metabolizan en hígado a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Está aprobada para el tratamiento de pacientes con SCC que se encuentren sintomáticos con ritmo sinusal y que no toleren o presenten contraindicaciones para recibir los β -bloqueantes. También pueden asociarse a estos últimos cuando la FC sea >60 lpm.

Recomendación

- Clase IIa, Nivel de evidencia B.

Trimetazidina

Se trata de un derivado de la piperazina (1-[2,3,4-trimetoxibenzil]-piperazina), trimetazidina. Fue aprobada por ANMAT mediante la Disposición 2688/11. Esta molécula es farmacológicamente diferente en su modo de actuar con respecto al resto de los fármacos antianginosos. No actúa sobre el aporte de sangre al miocardio ni varía la presión arterial ni la frecuencia cardíaca. Modifica el metabolismo del cardiomiocito, haciendo más efectivo el aprovechamiento de los nutrientes durante el período de isquemia, en especial al desviar la ruta de los ácidos grasos libres de cadena larga, bloqueando la beta-oxidación en el ciclo de Krebs (fosforilación oxidativa del adenosin difosfato -ADP-), a través de la inhibición de la 3-ketoacil coenzima A tiolasa, que es la última enzima en el proceso de la beta-oxidación(247). Fomenta entonces, durante la isquemia, la oxidación y el consumo de glucosa, lo que facilita la generación de adenosin trifosfato -ATP-. Claramente, esto permite obtener una fuente de energía más útil y sencilla, solo que pagando con la producción de lactato.

En el año 2005, Ciapponi, Pizarro y Harrison (248) publicaron un metaanálisis cuyo objetivo fue determinar la eficacia y tolerancia de la trimetazidina en esta patología. Incluyó 23 estudios con un total de 1378 pacientes. Concluyeron que la trimetazidina tiene una eficacia moderada para el tratamiento de la angina comparada con placebo. Además, reforzaron el concepto de la falta de estudios aleatorizados comparando su eficacia con otros antianginosos, así como de información sobre su tolerabilidad y seguridad.

Song Peng y col. publicaron en el año 2014 otro metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la trimetazidina asociada a otros antianginosos versus otros antianginosos(249). Incluyeron 13 estudios con 1628 pacientes. Los resultados mostraron la eficacia de la trimetazidina en el control de los síntomas, y mejor tolerancia al ejercicio comparada con los pacientes tratados con otros antianginosos. Los autores aclararon que son necesarios más datos a partir de estudios aleatorizados doble ciego, con inclusión de mayor cantidad de pacientes, para arribar a conclusiones más certeras.

A pesar de la falta de grandes estudios multicéntricos que avalen definitivamente su uso, mayormente está consensuada su aplicación asociada al resto de los fármacos antianginosos o en casos particulares de intolerancia a estos fármacos convencionales (*Recomendación Clase IIb*) o aun en pacientes con angina recurrente posrevascularización endovascular (20-40%)(250).

La trimetazidina fue introducida por primera vez en las guías europeas de 2006 como fármaco que mejoraba la capacidad funcional en el esfuerzo y reducía los episodios recurrentes de ángor en un 64%(251). Se utiliza habitualmente la de acción prolongada en una dosis diaria de 35 mg cada 12 horas. Los eventos adversos son poco frecuentes, aunque hay informes de alteraciones del movimiento tipo parkinsoniano que ceden en su mayoría

cuando se la suspende. Por este motivo, está contraindicada en pacientes con enfermedad de Parkinson ya que puede exacerbar la sintomatología de base de esta patología. Además, no debe emplearse en pacientes ancianos o con insuficiencia renal severa, embarazadas o durante el período de lactancia.

El grado de recomendación para este fármaco fue debatido entre los integrantes de este Consenso y se decidió elevar a recomendación clase IIa, nivel de evidencia B.

Recomendación

- Clase IIa, Nivel de evidencia B.

Ranolazina

La ranolazina fue aprobada por FDA y EMEA e introducida en las guías europeas de 2006(251). A pesar de estar aprobada por ANMAT en el año 2010 (Disposición 3941/10) aún no se halla disponible en la Argentina. Está indicada en el tratamiento de la enfermedad coronaria estable asociada a la medicación convencional.

La ranolazina es una toxina racémica de anémona, derivada de la piperazina. Presenta un novedoso mecanismo de acción, que consiste en la inhibición de la corriente tardía de sodio del cardiomiocito(252). La inhibición que realiza es selectiva y reduce la acumulación intracelular de Na^+ en la fase de la corriente tardía de Na^+ . Además, inhibe el componente rápido de la corriente de salida de potasio que presenta rectificación interna (I_{kr}), encargada de la repolarización celular en la fase 3 del potencial de acción que lo prolonga a nivel epicárdico y endocárdico (dispersión transmural de la repolarización). Este mecanismo tan particular tiende a evitar la prolongación del potencial de acción que sucede durante la isquemia. Esta molécula no actúa sobre la presión arterial ni la frecuencia cardíaca. Además, comparte un parecido con la trimetazidina al estimular la oxidación de la glucosa e inhibir la vía de los ácidos grasos. A través de un mecanismo aún no aclarado disminuye la hemoglobina glicosilada y se transforma en indudablemente útil para el tratamiento de pacientes diabéticos(253).

Su tolerancia es buena pero presenta efectos adversos, mayormente observados en ancianos, que han alcanzado el 4% comparada con el placebo en los ensayos multicéntricos en los que fue utilizada. Con las dosis habituales de 500 a 1000 mg/día, los efectos adversos mayormente observados fueron náuseas, vómitos, astenia, constipación y cefaleas.

En el estudio Merlin-TIMI 36 fue investigada en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST, en dosis de 1000 a 1500 mg/día mostrando buena tolerancia, aunque no mejoró el pronóstico(254).

Dado que utiliza la vía del CYP_{3A_4} , deberá emplearse con precaución cuando sea asociada a otras moléculas que también emplean esta vía (inhibidores de la proteasa, ketokonazol, eritromicina, claritromicina, etc.). Está contraindicada en pacientes con cirrosis o disfunción hepática y con insuficiencia renal con aclaramiento (*clearance*) de creatinina $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Esta consideración es importante, dado que hay que evitar su acumulación en sangre porque puede en estos casos prolongar el iQTc debido a que su efecto depende de la dosis. En el caso de pacientes medicados con digoxina tal vez aumentaría su concentración, por lo que debe indicarse con cuidado.

En el estudio MARISA (*Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina Trial*) se la ha empleado como monoterapia en dosis de 500, 1000 y 1500 mg/día y se demostró que el paciente mejoraba su capacidad funcional por aumento en la duración en el tiempo de ejercicio y disminución del tiempo de inicio de angina, sin observarse efectos a nivel de la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca(255).

En el estudio CARISA (*The Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina*) se utilizaron dosis de 750 mg y 1000 mg dos veces al día, en pacientes tratados con atenolol, amlodipina o diltiazem, y se observaron resultados similares(256).

En el estudio TESIRA (*Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina*), la ranolazina redujo el número de episodios de angina y el uso de nitroglicerina semanal en pacientes diabéticos tratados con hasta dos fármacos(257).

En 2013, Savarese y col. publicaron un metaanálisis(258) con un total de 9223 pacientes y demostraron que la ranolazina prolonga la duración del ejercicio, el tiempo hasta la aparición de isquemia y de depresión del ST de 1 mm, además de disminuir la frecuencia de angina y el consumo de nitroglicerina.

Más recientemente, el estudio RIVER-PCI asignó al azar a 2389 pacientes con antecedentes de angina estable crónica y revascularización coronaria incompleta a recibir ranolazina o placebo(259). Aunque se observó a los 6 meses una mejoría significativa tanto en la frecuencia de angina en diabéticos con peor control metabólico como en pacientes con angina más grave, esto no persistió posteriormente.

La ranolazina no tiene efecto en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca(260), por lo que es una alternativa en pacientes que no toleran β -bloqueantes o bloqueantes cálcicos.

Recomendación

- Clase IIa, Nivel de evidencia B.

Alopurinol

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa reductasa. Podría reducir el consumo miocárdico de oxígeno, disminuyendo el estrés oxidativo vascular por una menor formación de radicales libres y por este mecanismo tener propiedades antianginosas.

Si bien la evidencia clínica es escasa, en un estudio cruzado y aleatorio, que incluyó a 65 pacientes con angina crónica estable, una dosis diaria de alopurinol de 600 mg aumentó el tiempo transcurrido en la ergometría y de aparición de depresión del segmento ST, aumentando el tiempo total de ejercicio y retrasando el tiempo de aparición del dolor torácico(261).

En presencia de afección renal, esta dosis alta puede producir efectos secundarios tóxicos.

Los pacientes con cardiopatía isquémica podrían beneficiarse de otra modalidad terapéutica, segura, económica y con extensa experiencia clínica en otras enfermedades; sin embargo, en este campo, serán necesarios otros ensayos.

Nicorandil

Es un nitrato derivado de nicotinamida que tiene un doble mecanismo de acción que induce la relajación del músculo liso vascular. La acción de apertura de los canales de K⁺ sensibles a adenosina (K_{atp}) en el músculo liso vascular provoca dilatación de arterias de resistencia con reducción de la poscarga y dilatación coronaria. Además, tiene un componente nitrato que favorece la dilatación venosa disminuyendo la precarga. Ejerce un efecto directo sobre las arterias coronarias sin producir fenómeno de robo, mejorando el flujo sanguíneo en las regiones posestenóticas. No tiene efecto directo sobre la contractilidad.

En el estudio aleatorizado, prospectivo, doble ciego –IONA– que incluyó 5126 pacientes con seguimiento a 1,6 años, redujo el punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto o internación por dolor precordial en un 14%, fundamentalmente por disminución de las internaciones(262). Sin embargo, no disminuyó la mortalidad cardiovascular. En un trabajo observacional japonés disminuyó la frecuencia de los episodios de angina comparado con nitroglicerina(263). Se puede asociar o combinar con β-bloqueantes y antagonistas cálcicos. En los países en los que se comercializa está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable que no está adecuadamente controlada, o que presentan contraindicaciones o intolerancia a los tratamientos antianginosos de primera línea(264).

El uso combinado con aspirina puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal, perforación o hemorragia. Puede predisponer a hiperpotasemia, por lo que debe usarse con precaución con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y los antiinflamatorios no esteroideos. Dado su mecanismo de acción no se sugiere asociar a inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Está aprobado su uso en Japón, Francia, Líbano, Irán y Reino Unido.

Recomendación

- Clase IIa, Nivel de evidencia B.

ENFOQUES PARA LA INDICACIÓN DE MEDICACIÓN

En el año 2018, un grupo de expertos europeos publicaron un documento de opinión proponiendo un nuevo enfoque en la indicación de la medicación antiisquémica, más personalizada y adecuada a las comorbilidades y preferencias del paciente(265). Esta propuesta tuvo como objetivo ofrecer un marco de referencia para un tratamiento sintomático individualizado independientemente de si los fármacos son de primera o segunda línea. En la Figura 4 se presenta el esquema diamante de posibles asociaciones y en las Figuras 5 y 6 dos gráficos en los que se presentan las sugerencias de monodroga o combinaciones posibles, según las características clínicas y/o comorbilidades de cada paciente, adaptados a la disponibilidad de fármacos antiisquémicos en nuestro país.

En las guías recientemente publicadas de la Sociedad Europea de Cardiología(2), si bien se sigue utilizando el concepto de fármacos de primera y segunda línea, recomiendan una estrategia gradual de indicación de tratamiento antiisquémico según algunas características basales de los pacientes (Figura 7). La falta de respuesta terapéutica o mala tolerancia al fármaco de cada etapa justificaría moverse a la siguiente. La estrategia debe adaptarse a las características y preferencias del paciente (Tabla 7) y no necesariamente seguir los pasos de la Figura 7. El cuadro está adaptado en su contenido a los fármacos disponibles actualmente en nuestro país.

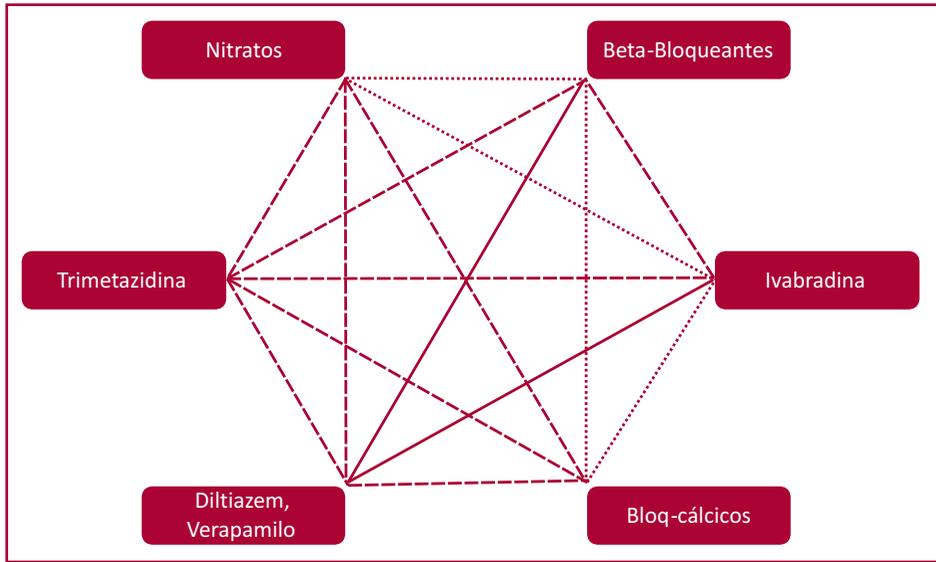


Fig. 4. Esquema diamante que muestra las posibles asociaciones de diferentes fármacos antianginosos.
 asociaciones útiles; — asociaciones no recomendadas; — asociaciones posibles.

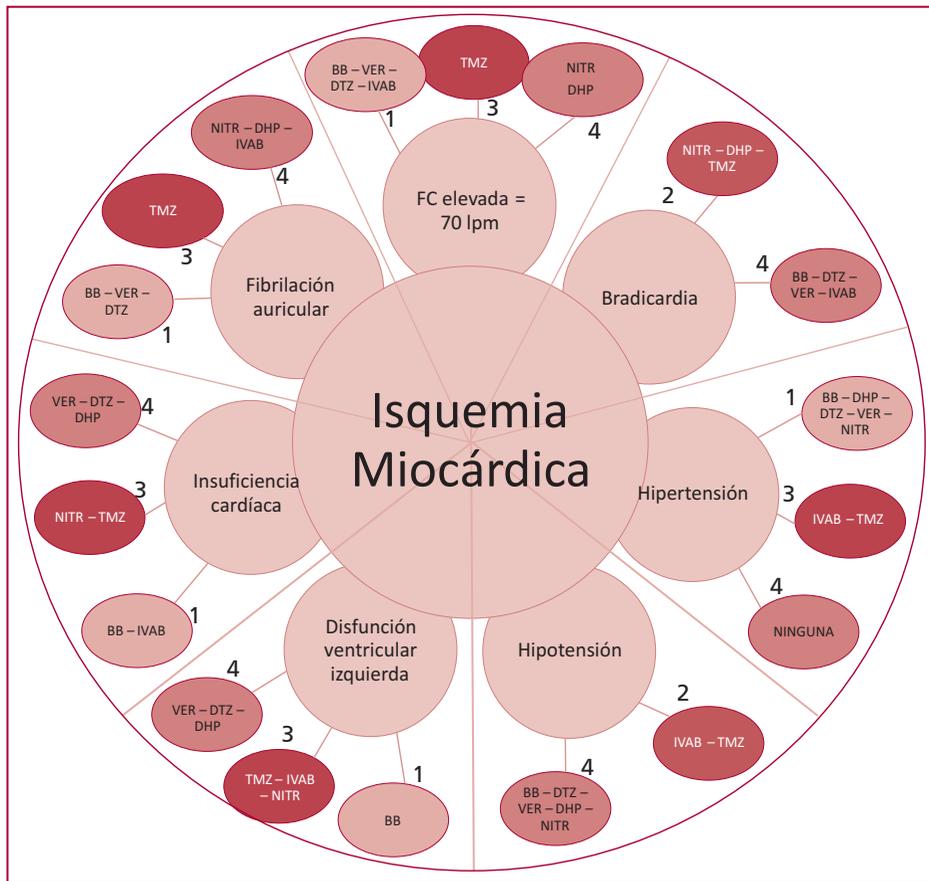


Fig. 5. Sugerencias de tratamiento médico con monodrogas o combinaciones posibles, según las características clínicas y/o comorbilidades de cada paciente, adaptadas a la disponibilidad de fármacos antiisquémicos en nuestro país. El 1: preferidas; el 2: todas son posibles; el 3: coadministradas; el 4: contraindicadas o administradas con precaución. BB: -bloqueantes; DTZ: diltiazem; VER: verapamilo; DHP: dihidropiridinas; NITR: nitratos; IVAB: ivabradina; TMZ: trimetazidina.

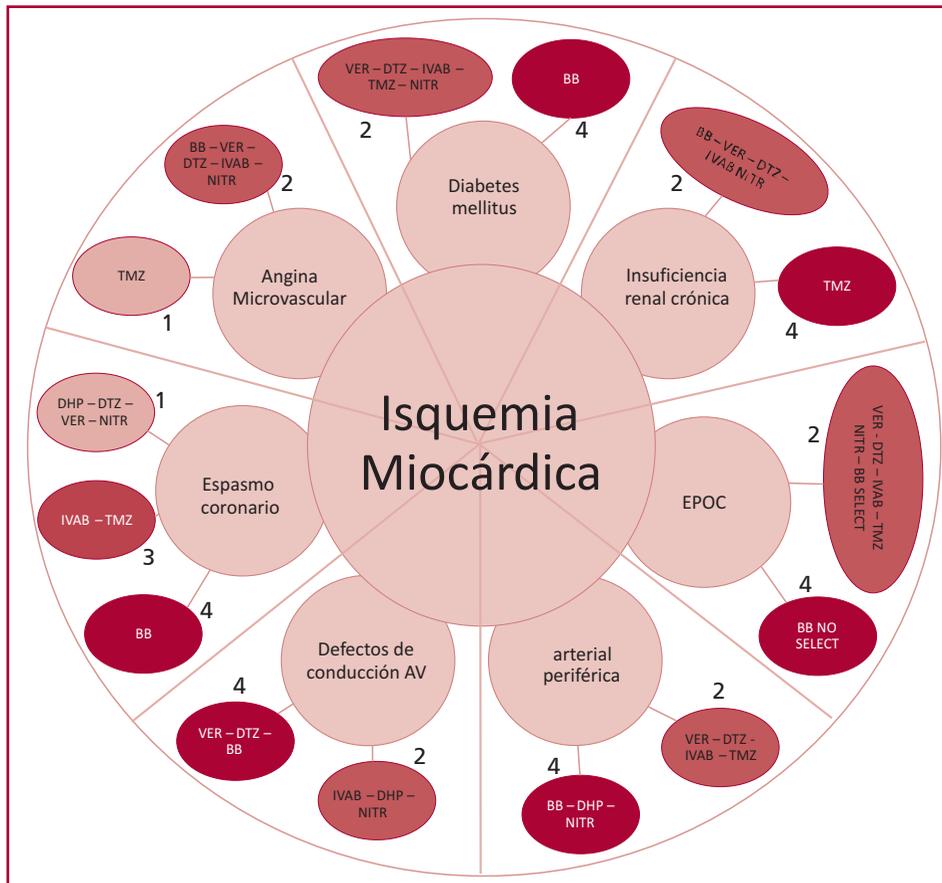


Fig. 6. Sugerencias de tratamiento médico con monodrogas o combinaciones posibles, según las características clínicas y/o comorbilidades de cada paciente, adaptadas a la disponibilidad de fármacos antiisquémicos en nuestro país. El 1: preferidas; el 2: todas son posibles; el 3: coadministradas; el 4: contraindicadas o administradas con precaución. BB: β-bloqueantes; DTZ: diltiazem; VER: verapamilo; DHP: dihidropiridinas; NITR: nitratos; IVAB: ivabradina; TMZ: trimetazidina

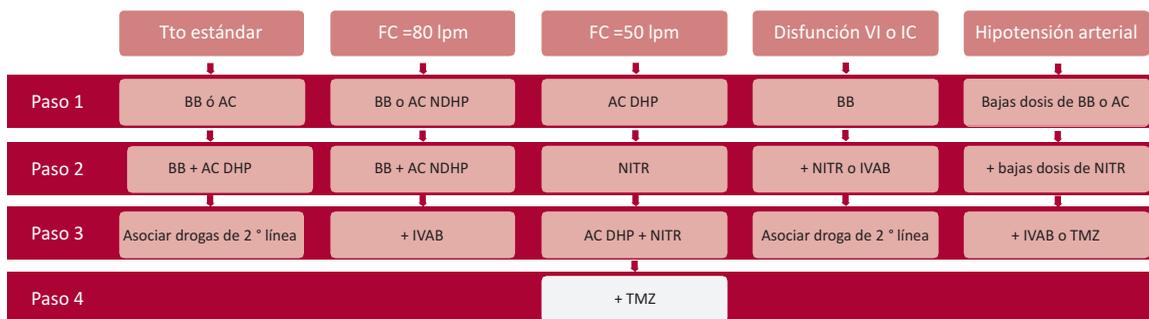


Fig. 7. Estrategia por pasos para el tratamiento antiisquémico a largo plazo sugerida por la Sociedad Europea de Cardiología. BB: β-bloqueantes; DTZ: diltiazem; VER: verapamilo; DHP: dihidropiridinas; NITR: nitratos; IVAB: ivabradina; TMZ: trimetazidina. Modificado de (2).

Tabla 7. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico sintomático/antiisquémico del paciente con síndrome coronario crónico

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– En pacientes sintomáticos, el tratamiento médico requiere uno o más fármacos antianginosos/antiisquémicos asociados con fármacos para prevención de eventos.	I	C
– Se recomienda que los pacientes sean instruidos o educados con respecto a su enfermedad, los factores de riesgo y la estrategia terapéutica.	I	C
– Se recomienda control de la respuesta terapéutica a 2-4 semanas del inicio del tratamiento.	I	C
– Nitratos de acción corta para el alivio sintomático inmediato.	I	B
– β -bloqueantes en pacientes con infarto previo, Fey baja y/o IC (carvedilol, metoprolol, bisoprolol).	I	A
– β -bloqueantes o antagonistas cálcicos en pacientes sin infarto previo, ni baja Fey y/o IC.	I	A
– β -bloqueantes con antagonistas cálcicos dihidropiridínicos en pacientes que continúan sintomáticos con monodroga.	Ila	B
– β -bloqueantes + antagonistas cálcicos dihidropiridínicos como tratamiento inicial de 1.a línea.	Ila	B
– Nitratos de acción prolongada como fármacos de segunda línea, cuando los β -bloqueantes o los antagonistas cálcicos no dihidropiridínicos estén contraindicados, no sean tolerados o haya un inadecuado control de los síntomas.	Ila	B
– Cuando se indiquen nitratos, debe dejarse intervalo libre de medicación para evitar tolerancia.	Ila	B
– Trimetazidina o ivabradina deben considerarse como tratamiento de 2.a línea en pacientes que no toleren o tengan contraindicaciones o mal control sintomático con β -bloqueantes o antagonistas cálcicos o nitratos de acción prolongada.	Ila	B
– En pacientes seleccionados se puede considerar la asociación de un β -bloqueante o antagonista cálcico con fármacos de 2.a línea como trimetazidina o ivabradina basándose en la FC, PA y tolerancia.	Ilb	B
– Los nitratos no deben indicarse en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva o tratados con inhibidores de la fosfodiesterasa.	III	B
– Para pacientes con angina vasoespástica considerar antagonistas cálcicos y/o nitratos y evitar β -bloqueantes.	I	B

Fey: fracción de eyección, IC: insuficiencia cardíaca, FC: frecuencia cardíaca, PA: presión arterial.

REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA

Introducción

En esta sección se reúne la opinión de cardiólogos clínicos, intervencionistas y cirujanos cardiovasculares para analizar la evidencia disponible sobre la mejor estrategia de revascularización miocárdica.

Son múltiples las consideraciones para tener en cuenta en el proceso de toma de decisiones ante la necesidad de requerir intervención. En líneas generales podríamos resumir como la presencia de síntomas de los pacientes, la mejoría en el pronóstico, la evaluación funcional con pruebas evocadoras de isquemia, la utilización de métodos invasivos en la estratificación, la conformación de un “heart team” de trabajo, la opción de la angioplastia coronaria (ATC) o la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) y consideraciones en algunas poblaciones especiales para revascularizar, sin descuidar nunca la participación del paciente en la elección final.

Estratificación de riesgo

El concepto de revascularización anatómica o funcional se desarrolla en un capítulo anterior. Pruebas diagnósticas no invasivas para determinar la presencia de isquemia o viabilidad son fundamentales para optar por una estrategia intervencionista o adecuar el tratamiento médico. Nuevas prácticas se han desarrollado para mejorar el entendimiento de posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados, como la reserva fraccional de flujo coronario (FFR) o índices derivados de esta técnica así como también la utilización de ultrasonido intravascular.

Fundamentos para optar por una estrategia de intervención

Las indicaciones de revascularización en pacientes con enfermedad coronaria crónica son la persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento médico óptimo y la posibilidad de que con ella se mejore el pronóstico(11). Diversos estudios han demostrado, además, que la revascularización mejora los síntomas anginosos, la capacidad

de ejercicio y la calidad de vida con reducción de la utilización de fármacos antianginosos en comparación con una estrategia de terapia médica aislada durante el seguimiento a corto y largo plazo(143,144,147,266-270).

Uno de los objetivos para lograr con la revascularización miocárdica es minimizar la isquemia residual. En apoyo de este concepto, el subestudio del ensayo COURAGE demostró un incremento en el beneficio de reducción del riesgo de muerte e infarto de miocardio (IM) al reducir la isquemia residual inducida por estrés de >10% del miocardio hasta ≤5%(163).

Sin embargo, el estudio ORBITA (*Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina*) comparó angioplastia con un procedimiento placebo en pacientes con enfermedad coronaria estable (59% en CF II), asociada a enfermedad de un único vaso epicárdico con estenosis mayor de 70% y buena función sistólica. Luego de 6 semanas de tratamiento médico óptimo, no se observaron diferencias en la capacidad de ejercicio, lo que resalta la importancia del tratamiento médico óptimo en pacientes con estas características(151).

Por otro lado, el estudio FAME 2 comparó tratamiento médico óptimo versus revascularización con angioplastia guiada únicamente por la existencia de disminución de FFR. La revascularización mostró una mejoría de la angina (10,2% vs. 28,5%) al mes y a los tres meses de seguimiento (5,2% vs. 9,7%)(144).

En pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos, la evidencia que surgió de los estudios SYNTAX, FREEDOM (*Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus*) y EXCEL (*Evaluation of XIENCE Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*) sugiere que la revascularización guiada por FFR se asociaría con un mejor pronóstico en el seguimiento a largo plazo(271-273).

Las indicaciones para revascularización miocárdica en pacientes con angina o isquemia demostrada para mejorar el pronóstico como mejor opción se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Indicaciones de revascularización en pacientes con síntomas o isquemia

Extensión de la enfermedad anatómica o funcional		Clase	Nivel de evidencia
Por pronóstico	Enfermedad de tronco ≥ 50% [#]	I	A
	Estenosis de DA ≥70% [#]	I	A
	Enfermedad 2-3 vasos con estenosis ≥ 50% y con deterioro de la función VI (FEy ≤35%) [#]	I	A
	Área de isquemia > 10% o FFR alterado [†]	I	B
	Solo una arteria ≥70% [#]	I	C
Por síntomas	Estenosis significativa [#] , en presencia de angina limitante o equivalente con respuesta insuficiente al tratamiento médico óptimo [†]	I	A

[#]Con isquemia documentada o estenosis hemodinámicamente relevante definida por un FFR ≤0,80 o iFR ≤0,89 o estenosis >90% en un vaso coronario importante.

[†]Con base en un FFR <0,75 que indica la importancia pronóstica de la lesión.

[†]Teniendo en cuenta la adherencia al tratamiento y el deseo del paciente sobre la intensidad del tratamiento antianginoso.

Revascularización por angioplastia

Diversos metaanálisis han comparado la revascularización miocárdica con ATC versus el tratamiento médico óptimo en pacientes con enfermedad coronaria crónica sin poder demostrar, teniendo en cuenta la existencia de un elevado porcentaje de entrecruzamiento a la rama revascularización, una clara superioridad del tratamiento invasivo en términos de sobrevida o infarto(274).

Otro gran metaanálisis que comparó tratamiento médico óptimo versus revascularización encontró mejoría en la sobrevida de los pacientes que recibieron revascularización con *stents* de última generación (everolimus: RR 0,75; IC 95% 0,59 a 0,96; zotarolimus: RR 0,65; IC 95% 0,42 a 1,00) (275).

Una consideración merece el estudio FAME 2 (143), el cual incluyó pacientes coronarios crónicos con al menos una estenosis funcionalmente comprometida medida por FFR (≤0,80), aleatorizados a tratamiento médico versus ATC guiada por FFR con utilización de *stents* de nueva generación liberadores de fármacos. A los tres años de seguimiento, el punto final combinado (muerte, infarto de miocardio y revascularización urgente) fue significativamente menos frecuente en el grupo intervención guiada (10,1% vs. 22% p <0,001) pero a expensas únicamente de la necesidad de revascularización urgente (4,3% vs. 17,2%; p<0,001). Es importante destacar que a los 2 años de seguimiento fue menor la tasa de infarto y muerte en el grupo intervenido (4,6% vs. 8%; HR 0,56; IC 95% 0,32 a 0,97; p = 0,04) analizando desde los 8 días a los 2 años; pero la incidencia de IAM periprocedimiento fue claramente superior entre los días 0 y 7.

Revascularización quirúrgica

Diversos metaanálisis han verificado la superioridad de la revascularización quirúrgica por sobre el tratamiento médico óptimo en pacientes con enfermedad coronaria crónica. Existe consenso acerca del beneficio en términos de sobrevida de los pacientes con angina crónica y estenosis de tronco de coronaria izquierda o tres vasos, particularmente cuando existe compromiso proximal de la arteria descendente anterior. Estos hallazgos han sido corroborados en estudios más recientes como en un metaanálisis en red con 93.533 pacientes donde los que recibieron revascularización quirúrgica tuvieron mayor sobrevida comparados con quienes recibieron tratamiento médico solamente (RR 0,80; IC 95% 0,63 a 0,99), con menor riesgo de infarto en el seguimiento (RR 0,79; IC 95% 0,83 a 0,99) (276).

En el estudio STICH, 1212 pacientes con enfermedad coronaria crónica y deterioro de la función sistólica (FEy \leq 35%) fueron aleatorizados para recibir tratamiento médico óptimo o cirugía de revascularización. En el seguimiento a 10 años se observó beneficio con la estrategia de revascularización quirúrgica con menor mortalidad global (59% vs. 66%; HR 0,84; IC 95% 0,73 a 0,97; $p < 0,02$) y menor mortalidad de causa cardiovascular (41% vs. 49%; HR 0,79; IC 95% 0,66 a 0,93; $p = 0,006$) (127).

Comparación en técnicas de revascularización: ATC vs. CRM

Las recomendaciones para revascularizar a un paciente por angioplastia o por cirugía parten de la premisa de que la morbimortalidad de ambos procedimientos es baja y que el paciente podría ser intervenido por ambos métodos. La decisión del equipo de trabajo deberá considerar todas las características clínicas del paciente, sus comorbilidades, su fragilidad y también su preferencia.

Son criterios trascendentales para optar por la mejor opción de intervención la mortalidad quirúrgica, la complejidad anatómica y la posibilidad de llegar a una revascularización completa.

El Sistema Europeo para la Evaluación del Riesgo Quirúrgico Cardíaco (EuroSCORE II) y el puntaje de la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS) se desarrollaron a partir de variables clínicas para estimar el riesgo de muerte intrahospitalaria o a 30 días de la intervención quirúrgica(277-279).

Comparado con el EuroSCORE II, más reciente el EuroSCORE logístico tiene una discriminación similar pero una calibración más pobre y, por lo tanto, sobreestima la mortalidad quirúrgica en aproximadamente dos veces(280).

También recomendamos utilizar un modelo práctico desarrollado en nuestro medio como el ArgenScore (*Argentinean System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) (www.argenscore.org) (281), que discrimina según el tipo de procedimiento para realizar y predice mortalidad intrahospitalaria. En un estudio posterior fue validado prospectivamente en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico (aislado o combinado).(282).

A pesar de la utilidad de estos puntajes no hay un solo modelo de riesgo que proporcione una evaluación perfecta, porque los puntajes están limitados por varios factores como la metodología aplicada, la ausencia de algunas variables (p. ej., fragilidad), porque no reflejan todos los datos en puntos finales de morbimortalidad, por carencia de valoración externa adecuada, entre otros. La decisión final no puede depender de estas escalas, pero de todas maneras deben ser utilizadas como guía en las discusiones.

Para combinar la estimación del riesgo clínico y anatómico, el puntaje SYNTAX II se obtuvo retrospectivamente de la cohorte SYNTAX y posteriormente validado externamente.(118,283,284). Además, se encontró que la puntuación SYNTAX era un predictor independiente de eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares (MACE) a largo plazo y de muerte en pacientes tratados con ATC, pero no con CRM(285-287).

Hubo un gradiente de riesgo con un incremento gradual en la mortalidad por ATC según el tercilo de la puntuación SYNTAX (puntuación SYNTAX 0-22: 10,5 vs. 8,4%; HR 1,11; IC 95% 0,77 a 1,62; $p = 0,57$; puntuación SYNTAX 23-32: 14,0 vs. 9,5%; HR 1,50; IC 95%: 1,09 a 2,08; $p = 0,0129$; puntuación SYNTAX >32 : 19,2 vs. 11,2%; HR 1,70; IC 95%: 1,13 a 2,55; $p = 0,0094$).(288).

En el ensayo SYNTAX, la revascularización anatómica completa se definió como ATC o CRM de todos los vasos epicárdicos con un diámetro superior a $\geq 1,5$ mm y una reducción luminal de $\geq 50\%$ en al menos una vista angiográfica. Un metaanálisis de 89.883 pacientes incluidos en estudios clínicos aleatorizados y observacionales reveló una menor mortalidad a largo plazo (RR 0,71; IC 95%: 0,65 a 0,77; $p < 0,001$), menor incidencia de infarto (RR 0,78; IC 95% 0,68 a 0,90; $p = 0,001$) y necesidad de nueva revascularización miocárdica (RR 0,74; IC 95% 0,65 a 0,83; $p < 0,001$) en los pacientes que recibieron una revascularización completa (según la definición anatómica en el 87% de los pacientes) en comparación con revascularización incompleta(289). El beneficio de la revascularización completa fue independiente de la modalidad de tratamiento.

Se obtuvieron resultados consistentes con ello en un análisis de 3212 pacientes de los estudios SYNTAX, BEST y PRECOMBAT con un valor promedio de SYNTAX de 27 y una FEy de 59%(290). En un análisis por tendencia, la mortalidad y el riesgo compuesto de muerte, infarto y ACV fueron significativamente más bajos después de la ATC con revascularización completa frente a incompleta. Después de la ATC con revascularización completa, el riesgo de muerte o del compuesto de muerte, infarto o ACV no fue significativamente diferente del logrado por CRM con revascularización completa (HR ajustado 1,16; IC 95% 0,83 a 1,63; $p = 0,39$ y HR 1,14; IC 95% 0,87 a

1,48; $p = 0,35$, respectivamente), mientras que estos riesgos aumentaron significativamente después de la ATC con revascularización incompleta.

Dadas las limitaciones de las técnicas de imagen no invasivas, las lesiones intermedias o ambiguas se identifican mejor por FFR, iFR o ultrasonido intravascular. Según los datos de los estudios FAME y FAME-2, la estrategia preferida para la ATC es la revascularización completa basada en la definición funcional.

El papel de guiar en forma funcional la CRM es menos claro(291). Uno de los beneficios potenciales de la CRM es la protección contra la progresión de la enfermedad en los segmentos proximales, que puede disminuir al restringir los *by-pass* a lesiones funcionalmente relevantes. Esto debe sopesarse frente al riesgo de oclusión de los *by-pass* cuando el flujo de los vasos nativos es alto.

Compromiso proximal de la arteria descendente anterior como único vaso

La evidencia disponible sugiere resultados similares cualquiera fuera el método de revascularización en términos de muerte, infarto y ACV, pero con mayor necesidad de reintervención en los pacientes tratados con angioplastia(292,293).

Compromiso del tronco de la coronaria izquierda

La evidencia surgida de los ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis que comparan la revascularización quirúrgica frente a la ATC utilizando *stents* liberadores de fármaco verifican similares tasas de muerte, infarto y ACV en el seguimiento a 5 años. Existe un beneficio temprano con la ATC con menor tasa de ACV periprocedimiento que se neutraliza con una mayor tasa de infarto y necesidad de revascularización en el seguimiento alejado(294).

El estudio EXCEL comparó revascularización quirúrgica con angioplastia utilizando *stents* liberadores de fármaco en 1905 pacientes con estenosis severa del tronco de coronaria izquierda. En el seguimiento a 3 años se observaron resultados similares en tasas de muerte, ACV e infarto de miocardio con ambos métodos de revascularización (14,7 vs.15,4%; HR 1,00; IC 95% 0,79 a 1,26; $p = 0,98$) (295).

El estudio NOBLE (*Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization Study*) comparó la CRM con ATC utilizando *stents* liberadores de biolimus sobre 1201 pacientes con estenosis significativa del tronco de la arteria coronaria izquierda con un puntaje de SYNTAX promedio de 23. En el seguimiento a 3,1 años, el punto final primario de muerte, infarto, revascularización miocárdica y ACV ocurrió más frecuentemente en el grupo ATC (29% vs. 19%; HR 1,48; IC 95% 1,11 a 1,96; $p = 0,007$) (296).

Existe evidencia proveniente de múltiples ensayos aleatorizados que muestran que, en pacientes con enfermedad de tronco o de múltiples vasos, la cirugía de revascularización miocárdica se asociaría con una mayor supervivencia a 5 años respecto de la angioplastia (11,2% vs. 9,2%; HR 1,20; IC 95% 1,06 a 1,37; $p = 0,0038$). Asimismo, los pacientes con puntaje de SYNTAX más alto se beneficiarían más con la cirugía. Sin embargo, los pacientes con compromiso aislado del tronco de coronaria izquierda tendrían similar mortalidad en el seguimiento a 5 años tanto con revascularización quirúrgica como con angioplastia (10,5% vs. 10,7%; HR 1,07; IC 95% 0,87 a 1,33; $p = 0,52$) (288).

Por ello existe consenso acerca de que los pacientes con compromiso aislado del tronco y complejidad quirúrgica baja o intermedia podrían resolverse con ambas estrategias de revascularización (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).

Los pacientes con enfermedad de tronco de coronaria izquierda y anatomía de complejidad intermedia podrían resolverse con angioplastia (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia A*) o cirugía (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*), mientras que –cuando la anatomía resulta compleja y dado que estos pacientes están poco representados en los ensayos clínicos– la evidencia disponible sugiere que se beneficiarían con la estrategia de revascularización quirúrgica (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).

Enfermedad coronaria de múltiples vasos

En gran medida, el beneficio de la cirugía de revascularización miocárdica por sobre la angioplastia en términos de supervivencia, y en pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos con puntaje de SYNTAX intermedio o alto, se ha atribuido en parte a la colocación de los puentes a nivel del tercio medio de los vasos coronarios con la consiguiente protección miocárdica frente a un eventual compromiso del vaso nativo proximal.

El estudio *BEST trial* comparó la revascularización quirúrgica con ATC utilizando *stents* de última generación en pacientes con enfermedad coronaria multivaso (77% con compromiso de 3 vasos y 23%, 2 vasos) con puntaje de SYNTAX de 24. El estudio debió interrumpirse de manera anticipada luego de incluir 880 pacientes, por reclutamiento lento(297). Luego de una media de seguimiento de 4,6 años, la angioplastia se asoció con una mayor incidencia del punto final primario combinado de muerte, infarto agudo de miocardio y revascularización del vaso tratado (RVT) (15,3 vs. 10,6%; HR 1,47; IC 95% 1,01 a 2,13; $p = 0,04$). El riesgo de muerte, infarto y ACV fue similar entre ambos grupos (11,9 vs. 9,5%; HR 1,26; IC 95% 0,84 a 1,89; $p = 0,26$), mientras que la revascularización por angioplastia se asoció con mayor necesidad de nueva revascularización (11,0 vs. 5,4%; HR

2,1; IC 95% 1,28 a 3,41; $p = 0,003$), pero no de revascularización del vaso culpable (5,7 vs. 3,8%; HR 1,51; IC 95% 0,82 a 2,80; $p = 0,19$).

La revascularización completa se lograría más frecuentemente con la cirugía respecto de la angioplastia (71,5 vs. 50,9%; $p < 0,001$) con una menor incidencia de revascularización de nuevas lesiones (5,5 vs. 2,3%; HR 2,47; IC 95% 1,18 a 5,17; $p = 0,01$) y menor mortalidad por todas las causas en el seguimiento a 5 años (8,9% vs. 11,5%; HR 1,28; IC 95% 1,09 a 1,49; $p = 0,0019$) (288). Los diabéticos revascularizados por cirugía tuvieron menor mortalidad respecto de aquellos que recibieron angioplastia (10,0% vs. 15,5%; HR 1,48; IC 95% 1,19 a 1,84; $p = 0,0004$). Asimismo, a mayor complejidad anatómica estimada por el puntaje de SYNTAX, mayor beneficio y menor mortalidad con la revascularización quirúrgica respecto de la angioplastia (puntaje de SYNTAX 0-22: 8,4% vs. 10,5%; HR 1,11; IC 95% 0,77 a 1,62; $p = 0,57$; puntaje de SYNTAX 23-32: 9,5% vs. 14,0%; HR 1,50; IC 95% 1,09 a 2,08; $p = 0,0129$; puntaje de SYNTAX ≥ 33 : 11,2% vs. 19,2%; HR 1,70; IC 95% 1,13 a 2,55, $p = 0,0094$).

Un análisis conjunto de los resultados de los estudios SYNTAX y BEST, sobre 1275 pacientes sin diabetes y con enfermedad coronaria multivaso con puntaje de SYNTAX 26 (89% con compromiso de 3 vasos), encontró mejores resultados con la revascularización quirúrgica vs. angioplastia, con menor mortalidad (6,0% vs. 9,3%; HR 0,65; IC 95% 0,43 a 0,98; $p = 0,04$) y menor infarto (3,3% vs. 8,3%; HR 0,40; IC 95% 0,24 a 0,65; $p < 0,001$) en un seguimiento a 61 meses. Curiosamente, la mortalidad fue similar con ambos métodos de revascularización cuando el puntaje de SYNTAX era < 22 (6,0% vs. 7,5%, $p = 0,66$), mientras que la cirugía resultó superior con puntaje de SYNTAX > 22 (7,1% vs. 11,6%, $p = 0,02$) (298).

Otro metaanálisis de datos individuales de 1166 pacientes con enfermedad de múltiples vasos que involucra la DA proximal (88% enfermedad de tres vasos y SYNTAX promedio 28) incluidos en el SYNTAX y el BEST, comparando CRM con ATC usando *stents* con fármacos, mostró que el punto final combinado de muerte total, infarto no fatal y ACV a 5 años fue de 16,3% en el grupo ATC y 11,5% en el grupo CRM (HR 1,43; IC 95% 1,05 a 1,95; $p = 0,023$). También se observó diferencia en la muerte cardíaca (6,6% en el grupo ATC vs. 3,1% en el grupo CRM; HR 2,18; IC 95% 1,24 a 3,45; $p < 0,001$). No hubo diferencias en muerte de cualquier causa ni ACV (299).

La evidencia disponible sugiere que, en la enfermedad coronaria multivaso en ausencia de diabetes y complejidad anatómica baja, ambos métodos de revascularización tendrían resultados similares a largo plazo (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*). En pacientes no diabéticos con enfermedad coronaria multivaso y complejidad anatómica intermedia o alta, la evidencia que surge de los estudios SYNTAX y BEST sugiere que la revascularización quirúrgica obtendría mejores resultados en términos de mortalidad, infarto y ACV (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*). En el reciente metaanálisis de los datos individuales se han obtenido resultados similares en pacientes con enfermedad de múltiples vasos (288); por lo tanto, se mantiene la Recomendación Clase III para ATC en múltiples vasos de mayor complejidad anatómica.

Lagunas de la evidencia

A pesar de todo el análisis que hemos realizado nos queda aún por determinar si la revascularización mediante ATC mejoraría el pronóstico en la enfermedad coronaria crónica estable, concepto que se está investigando en el estudio ISCHEMIA con más de 5000 pacientes, quienes presentan evidencia de isquemia moderada-grave por técnicas de imagen no invasivas, aleatorizados antes de la coronariografía a tratamiento médico o intervención y de esta manera buscar diferencias en el punto final combinado de muerte o infarto.

En función de lo anterior podríamos mencionar el concepto de ATC selectiva solo para aquellos vasos con estenosis que causan isquemia, que ha demostrado reducir el requerimiento de intervenciones futuras. Park y col. informaron los resultados de un registro con 5340 pacientes con enfermedad coronaria estable comparando pacientes con estudios de perfusión anormales con aquellos sin estudios de perfusión previos a la revascularización (300). En el seguimiento, la cohorte que recibió revascularización guiada por isquemia de 2259 pacientes evidenció en punto final combinado de muerte, infarto, ACV o necesidad de nueva revascularización un 16,2% comparado con 20,7% en el grupo que recibió revascularización no guiada por isquemia (HR 0,73; IC 95% 0,60 a 0,88; $p = 0,001$), atribuible fundamentalmente a la diferencia en la tasa de repetir la revascularización: 9,9% vs. 22,8% (HR 0,66; IC 95% 0,49 a 0,90; $p = 0,009$). La mayor reducción de eventos con revascularización guiada por isquemia se registró en el grupo tratado con ATC (17,4% vs. 22,8%; HR 0,59; IC 95% 0,43 a 0,81; $p = 0,001$), pero no en aquellos con CRM (16,0% vs. 18,5%; HR 0,87; IC 95% 0,67 a 1,14; $p = 0,31$).

En la actualidad basamos la indicación de revascularización en la coronariografía diagnóstica y en la detección de lesiones que causan defectos isquémicos, pero es posible que los eventos adversos futuros se relacionen, en buena parte, con placas vulnerables que no necesariamente limitan el flujo coronario. Por ello será necesario identificar con más precisión placas activas capaces de complicarse, y desarrollar planes de tratamiento adecuados. En contexto de la revascularización completa, tampoco está definido cuál es el momento oportuno de hacerlo.

Revascularización y diabetes

En los pacientes con diabetes, la enfermedad coronaria es hasta dos a cuatro veces más prevalente que en quienes no la padecen, así como también es posible que su desarrollo se produzca en etapas más tempranas de la vida y

su pronóstico sea peor comparados con los no diabéticos(301). En estudios de revascularización, la prevalencia de diabetes es de aproximadamente un 25 a 39%(302).

También es posible evidenciar características anatómicas coronarias muy diferenciadas en esta población de pacientes, como la enfermedad del tronco de coronaria izquierda, enfermedad de múltiples vasos, y que esta es en general difusa y se localiza en vasos más pequeños(303). Estos pacientes tienen mayor carga aterosclerótica compuesta principalmente con placas ricas en lípidos y susceptibles de complicarse(304).

Otro aspecto para tener en cuenta en una población de más riesgo como la diabética es la asociación frecuente con comorbilidades propias de la enfermedad metabólica, así como también con complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares.

En líneas generales, las indicaciones de revascularización miocárdica obedecen a principios comunes a la población no diabética.

Los resultados de acuerdo con el grado de revascularización electiva alcanzado en un seguimiento a más de 5 años del estudio BARI 2D, el punto final muerte fue más frecuente en los revascularizados en forma incompleta, así como también la tasa de eventos combinados, muerte, infarto de miocardio y ACV. La repetición de la revascularización fue más común en el grupo después de angioplastia y los puntos combinados fueron similares en cualquiera de los procedimientos siempre que la revascularización fuera completa(305).

El estudio FREEDOM comparó la intervención por CRM o ATC con *stents* farmacológicos de primera generación en una población de 1900 pacientes diabéticos portadores de lesión de tres vasos (sin lesión de tronco) y con buena función sistólica ventricular izquierda. El punto final combinado de muerte por todas las causas, infarto no fatal o ACV a 5 años produjo una diferencia significativa a favor del grupo quirúrgico (18,7% vs. 26,6%; IC 95%, 3,3 a 12,5; $p = 0,005$). La incidencia de muerte e infarto fue superior en el grupo ATC, mientras que el ACV fue mayor en el grupo CRM(306).

En el subgrupo de 452 pacientes diabéticos incluidos en el estudio SYNTAX(307) no hubo diferencias en los puntos de mortalidad total, ACV ni infarto a 5 años, pero sí fue significativamente más frecuente la necesidad de nueva revascularización en los pacientes del grupo ATC (HR 2,01; IC 95% 1,04 a 3,88; $p < 0,001$).

Analizando al subgrupo de pacientes diabéticos incluidos en el estudio BEST (con *stent* liberador de everolimus), la tasa del punto final combinado muerte, infarto o revascularización del vaso responsable fue significativamente más elevada en el grupo ATC que en el grupo CRM (19,2% vs. 9,1%; $p = 0,007$; HR 2,24; IC 95% 1,25 a 4,00) (297).

En un metaanálisis de 4 ensayos aleatorizados en el cual se comparó ATC con *stents* liberadores de fármacos de primera generación con CRM en pacientes diabéticos con enfermedad de múltiples vasos, el riesgo de muerte e infarto fue más elevado en el grupo ATC (RR 1,51; IC 95% 1,09 a 2,10; $p < 0,01$) pero en ellos fue menor el riesgo de ACV (2,3% del grupo ATC vs. 3,8% del grupo CRM; RR 0,59; IC 95% 0,39 a 0,90; $p < 0,01$) (308). La ventaja de la cirugía frente a los *stents* con sirolimus fue más marcada en pacientes con puntuaciones de SYNTAX más elevadas.

En el análisis colaborativo sobre 11.518 pacientes con enfermedad de múltiples vasos o enfermedad de tronco, aleatorizados a CRM o ATC con *stent*, la mortalidad por todas las causas fue diferente a favor de mejores resultados en diabéticos intervenidos quirúrgicamente (10,5% frente a 15,7%; $p = 0,001$) pero dicha diferencia no fue significativa en no diabéticos (8,4% vs. 8,7%; $p = 0,81$) (288).

A modo de síntesis podríamos concluir que la evidencia disponible está a favor de la indicación de la CRM como una modalidad de intervención de elección para la revascularización de pacientes con diabetes y enfermedad de múltiples vasos coronarios. En caso de existir alguna comorbilidad que aumente el riesgo de la cirugía, es aconsejable tomar una modalidad de revascularización luego del análisis multidisciplinario e individualizado según cada caso en particular.

Resumen

La enfermedad coronaria estable es una manifestación común de la cardiopatía isquémica y está asociada a una sustancial morbimortalidad. La suma del tratamiento médico óptimo y la revascularización de territorios con lesiones hemodinámicamente significativas o guiada por isquemia derivan en una mejora de los síntomas, de la calidad de vida y en una reducción de las intervenciones futuras no planeadas o urgentes.

La revascularización por angioplastia podría ser la opción inicial ante la presencia de comorbilidades graves, edad avanzada, fragilidad, expectativa de vida reducida, movilidad restringida y condiciones que comprometan significativamente una adecuada rehabilitación. También por sobre la cirugía frente a ciertas condiciones anatómicas como la existencia de enfermedad de múltiples vasos con puntaje de SYNTAX menor de 22, imposibilidad de lograr una revascularización quirúrgica completa debido a conductos vasculares ausentes o inadecuados, deformaciones torácicas o secuelas fibróticas torácicas secundarias a radioterapia y la calcificación severa de la aorta (“aorta en porcelana”).

La revascularización quirúrgica, en cambio, sería preferible en presencia de diabetes, deterioro de la función sistólica (FEy $\leq 35\%$), contraindicación para doble antiagregación plaquetaria, estenosis recurrente del *stent*, enfermedad de múltiples vasos con puntaje de SYNTAX ≥ 23 , imposibilidad de lograr una revascularización completa

con angioplastia y calcificación coronaria que dificulte o limite la expansión del *stent*. Por supuesto, favorecerá su indicación la necesidad de procedimientos quirúrgicos concomitantes como la cirugía valvular o de aorta.

Las recomendaciones se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Recomendaciones sobre el tipo de revascularización para pacientes con enfermedad coronaria estable y anatomía coronaria adecuada para ambos procedimientos y baja mortalidad quirúrgica[#]

Extensión de la enfermedad [#]	CRM		ATC	
	Clase	Nivel de evidencia	Clase	Nivel de evidencia
Enfermedad coronaria de 1 vaso				
– Sin estenosis en DA proximal	IIb	C	I	C
– Con estenosis en DA proximal	I	A	I	A
Enfermedad coronaria de 2 vasos				
– Sin estenosis en DA proximal	IIb	C	I	C
– Con estenosis en DA proximal	I	B	I	C
Enfermedad coronaria de tronco de coronaria izquierda				
– Con puntuación de Syntax bajo (0-22)	I	A	I	A
– Con puntuación de Syntax intermedio (23-32)	I	A	IIa	A
– Con puntuación de Syntax alto $\geq 23^*$	I	A	III	B
Enfermedad coronaria de 3 vasos sin diabetes				
– Con puntuación de Syntax bajo (0-22)	I	A	I	A
– Con puntuación de Syntax intermedio/alto (≥ 22)	I	A	III	B
Enfermedad coronaria de 3 vasos con diabetes				
– Con puntuación de Syntax bajo (0-22)	I	A	IIb	A
– Con puntuación de Syntax intermedio/alto (≥ 22)	I	A	III	A

[#]Ausencia de cirugía cardíaca previa, morbilidad grave, fragilidad o inmovilidad que impide una CRM

DA: Descendente anterior.

^{*}Se debe considerar la ATC si el heart team tiene dudas sobre el riesgo quirúrgico del paciente o si este rechaza el tratamiento con CRM después de recibir un asesoramiento adecuado.

Es fundamental la conformación y el funcionamiento de un grupo de trabajo institucional dedicado exclusivamente al abordaje en conjunto de la toma de decisiones para la revascularización en la enfermedad coronaria estable. Esta forma de proceder hace que la responsabilidad no pase únicamente por los médicos intervencionistas y permite además al paciente contar con información apropiada y tener participación respecto del tratamiento propuesto, comprendiendo beneficios y riesgos, así como también su pronóstico a corto y largo plazo.

Creemos que tanto esta como otras guías disponibles basadas en la evidencia deben darnos soporte en la práctica clínica, partiendo siempre del concepto de que cada paciente es un universo diferente y teniendo presente que tanto la angioplastia coronaria como la cirugía de revascularización miocárdica son altamente eficaces en la resolución de la enfermedad coronaria. No debemos olvidarnos de la variabilidad de recursos y oportunidades que existen en nuestro sistema de salud y que, si bien no tienen relación directa con lo estrictamente médico, condicionan e influyen a la hora de proponer lo mejor para el paciente.

SEGUIMIENTO

El ánimo del “Seguimiento” es brindar herramientas para mejorar la adherencia de los pacientes y de los actores del sistema de salud al cuidado a largo plazo de acuerdo con la evidencia y las recomendaciones disponibles. Las decisiones de colaboración mutua: pacientes-médicos-sistema son más propensas para abordar las barreras potenciales, en comparación con el tratamiento y la orientación ofrecidos sin colaboración mutua.

¿Qué es Seguimiento?

Involucra el cuidado del paciente con cardiopatía isquémica crónica cuyo diagnóstico se conoce, cuando las opciones terapéuticas farmacológicas y de prevención ya se iniciaron. Involucra además la reestratificación pronóstica continua y el cuidado luego de la revascularización por cualquier método.

Objetivos

Los cambios en los últimos 50 años en la sobrevida y mejoría en calidad de vida, luego de un evento cardiovascular, han llevado a nuevos desafíos que involucran a los médicos asistenciales, los financiadores del sistema de salud y las instituciones médicas. Asimismo, los actores del cuidado son varios: el paciente y su entorno socioambiental desempeñan un papel positivo, neutro o negativo en todos los niveles de las estrategias de prevención secundaria. Así, las principales sociedades de cardiología han incluido la centralidad del paciente en sus recomendaciones como “Prevención y tratamiento *centrados* en el paciente”.

Esquema de manejo global centrado en el paciente

- El control de los factores de riesgo cardiovascular debe hacerse sobre la base de metas de prevención con un grupo de manejo multidisciplinario (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Terapia antitrombótica simple y doble según las guías (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- La terapia hipolipemiente con estatinas en dosis altas debe mantenerse indefinidamente (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- El tratamiento sintomático debe instituirse con β -bloqueantes para mejoría de los síntomas y tolerancia al ejercicio (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- La decisión de revascularización miocárdica debe ser tomada por el *heart team* (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*), atendiendo además las expectativas y preferencias del paciente (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Los objetivos de prevención en seguimiento deben adecuarse en poblaciones con necesidades económicas y socioambientales desfavorables (etnia, bajo nivel de educación, difícil acceso a médicos, violencia ambiental y/o intrafamiliar) (*Recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia C*).
- El seguimiento debe involucrar la evaluación de la adherencia en el cumplimiento de metas de calidad de vida, dieta y medicamentos (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia B*).

Manejo de los factores de riesgo cardiovascular y sus tratamientos

Seguimiento es prevención, es decir, una historia clínica detallada con la reevaluación de los factores de riesgo, y un algoritmo terapéutico dirigido a la prevención de la isquemia y la de la progresión de la aterosclerosis. Involucran el diagnóstico, tratamiento y control en la dieta, estilo de vida y sedentarismo, además del cumplimiento de las metas de tratamiento en hipertensión arterial, dislipidemia y cesación de hábito tabáquico.

Recomendaciones en el Seguimiento

Recomendación Clase I

- 1) Todos los pacientes con ECCE deben recibir seguimiento, al menos uno por año (*Nivel de evidencia C*). En todos los casos debe incluir:
 - a) Historia clínica con especial énfasis en la recurrencia anginosa y la presencia o desarrollo de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.
 - b) Reevaluación de todos los factores de riesgo cardiovascular con especial énfasis en dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus (*Nivel de evidencia A*) (213,309-313).
 - c) Reevaluación del hábito tabáquico y cesación (*Nivel de evidencia A*)
- 2) Electrocardiograma de reposo anual (*Nivel de evidencia C*)
- 3) Reevaluación de función ventricular izquierda en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca incidente o disnea o arritmias (*Nivel de evidencia C*)

Recomendación Clase II

- 1) Reevaluación de cumplimiento de adherencia medicamentosa y causas eventuales de no cumplimiento (*Nivel de evidencia B*) (314-316).
- 2) Reevaluación de comorbilidades prevalentes y/o la aparición de diabetes mellitus, deterioro de la función renal, deterioro cognitivo y depresión (*Nivel de evidencia C*).
- 3) Participación en grupos de salud y autoayuda para cesación tabáquica (*Recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia C*).

Desarrollo de Seguimiento

Seguimiento en pacientes sintomáticos y/o con progresión

Un componente clave en el seguimiento de pacientes con SCC sintomático es monitorizar sistemáticamente los síntomas, la frecuencia de angina y los cambios en la clase funcional.

La evaluación de los síntomas debe ser *detallada y dirigida*, ya que muchos pacientes se muestran reacios a ofrecer tal información voluntariamente. Así, el cambio sintomático y la disminución de la capacidad funcional

son marcadores importantes para un mayor riesgo en pacientes con SCC, en particular con el aumento de la edad y comorbilidades. Además, es frecuente que los pacientes reduzcan su actividad, tal vez en un esfuerzo por mejorar los síntomas anginosos o como un síntoma de disfunción ventricular. La importancia pronóstica adversa de la angina típica y frecuente en ellos es evidente desde los estudios de riesgo más antiguos hasta los más recientes que involucran tratamientos actuales óptimos.

Las limitaciones del paciente debidas a la angina, a su satisfacción con el tratamiento y sus percepciones de cómo la angina limita su calidad de vida se convierten en oportunidades para mejorar su percepción y conocimiento de enfermedad (salud literaria o "health literacy") y adherencia al cuidado(23,125).

Seguimiento en asintomáticos

Los pacientes con SCC deben recibir un seguimiento regular de los síntomas y la progresión o complicaciones de enfermedad. Aunque hay escasos datos sobre el tiempo adecuado de seguimiento en el que basar una recomendación, se recomienda una evaluación clínica durante el primer año posevento agudo y/o revascularización, cada 4 a 6 meses.

Luego del primer año es difícil dar una clara recomendación ya que deben reevaluarse los factores de riesgo y la adherencia; en ese momento probablemente sea útil trazar un plan de metas y resultados adaptados a las condiciones de accesibilidad a los centros médicos, cobertura de medicaciones y entorno social/ambiental. Además, debe incluirse en este plan de metas quién es el principal médico de seguimiento. En este sentido hay datos limitados de estudios observacionales que indican que los resultados podrían ser mejores para pacientes que reciben seguimiento de un cardiólogo (317,318) y/o cuando son manejados conjuntamente por su médico de atención primaria y el cardiólogo. Es entonces cuando la comunicación efectiva entre los médicos resulta esencial y objeto de adherencia de los sistemas de salud para su implementación.

El Consenso observa que, en áreas con dificultad de acceso o postergadas, algunas visitas pueden satisfacerse por la implementación efectiva de dispositivos electrónicos accesibles: teléfono/teléfono móvil, correo electrónico u otro tipo de contacto entre el paciente y el equipo de salud como, por ejemplo, promotoras de salud de los municipios.

Examen físico en el seguimiento

El examen físico debe incluir evaluación de la frecuencia cardíaca, presión arterial, peso e índice de masa corporal (IMC). Deben buscarse especialmente signos de insuficiencia cardíaca.

El examen vascular debe identificar cualquier cambio en la periferia, debe constatarse disminución de pulsos y/o índice tobillo/brazo, además de patología vascular en carótidas y tronco braquiocefálico; finalmente debe considerarse en el seguimiento a largo plazo la presencia de patología en aorta abdominal.

Electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo

El ECG estándar de 12 derivaciones tiene un valor clínico independiente del contenido diagnóstico y pronóstico: proporciona una base y punto de comparación en el seguimiento.

Las anomalías de repolarización que se instalan en el tiempo pueden sugerir isquemia no reconocida o cambios asociados a hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos. En el subgrupo de pacientes hipertensos con SCC del estudio Framingham se demostró un mayor riesgo de eventos cardiovasculares después del desarrollo de cambios de repolarización durante la evaluación seriada(319,320).

Aunque no hay estudios prospectivos o aleatorizados sobre las intervenciones basadas en la evaluación periódica del ECG, se acepta que debe realizarse en oportunidad de las consultas y/o ante cambios en el estado clínico.

Reestratificación pronóstica y diagnóstica complementaria

Eco Doppler cardíaco para valoración de función ventricular y función valvular

Situación clínica	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Valoración de función ventricular y función valvular en pacientes con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, soplos en la auscultación, ECG anormal o infarto previo.	I	A
– Valoración de función ventricular en pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria estable asintomática, sin soplos ni infarto previo y con ECG normal.	IIb	C
– Reevaluación periódica de rutina de función ventricular en pacientes sin cambios clínicos ni nuevas alteraciones ECG.	III	

Pacientes con condición física para realizar ejercicio
Prueba ergométrica graduada (ergometría)

Situación clínica	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Pacientes con algún cambio en su situación clínica por aparición de nuevos síntomas en pacientes asintomáticos, empeoramiento de su clase funcional de angina o disnea, o aumento de la frecuencia de los episodios siempre que tengan un ECG basal interpretable y puedan realizar ejercicio.	I	C
– Pacientes con síntomas ambiguos de difícil interpretación, en quienes existen dudas de su relación con la enfermedad coronaria, que tengan un ECG basal interpretable y puedan realizar ejercicio.	I	C
– Para evaluar respuesta al tratamiento o definir umbral isquémico previo al ejercicio que tengan un ECG basal interpretable y puedan realizar ejercicio.	IIa	C
– Pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada asintomáticos o sin cambios en su patrón de síntomas que tengan un ECG basal interpretable y puedan realizar ejercicio para reestratificación de riesgo periódica.	IIb	B
– Pacientes asintomáticos o sintomáticos con alteraciones significativas en el ECG basal (infradesnivel del ST, hipertrofia, sobrecarga de VI) que dificultan la interpretación de los resultados.	III	
– Pacientes asintomáticos o sintomáticos con ECG con BCRl o ritmo de marcapasos.	III	
– Pacientes con antecedentes de ergometría previa anormal por infradesnivel del ST que fue interpretada como falso positivo luego de haber realizado estudios con imágenes no invasivos de mayor especificidad o CCG.	III	
– Pacientes que no pueden hacer ejercicio.	III	

Estudios de estrés (ejercicio) con imágenes

Situación clínica	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Pacientes con algún cambio en su situación clínica por aparición de nuevos síntomas en pacientes asintomáticos, empeoramiento de su clase funcional de angina o disnea, o aumento de la frecuencia de los episodios que puedan realizar ejercicio.	I	A
– Pacientes con síntomas ambiguos de difícil interpretación en quienes existen dudas de su relación con la enfermedad coronaria y puedan realizar ejercicio.	I	A
– Pacientes con empeoramiento de la función de VI asintomática detectada en estudios de reposo o acompañada de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca.	I	C
– Pacientes con ergometría previa anormal por infradesnivel del ST con baja o intermedia probabilidad pre-test sin criterios clínico-electrocardiográficos de alto riesgo en quienes se pretende descartar o confirmar isquemia para estratificación de riesgo.	IIa	C
– Pacientes con antecedentes de ergometría previa anormal por infradesnivel del ST que fue interpretada como falso positivo luego de haber realizado estudios con imágenes no invasivos de mayor especificidad o CCG.	IIa	C
– Pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada asintomáticos o sin cambios en su patrón de síntomas y puedan realizar ejercicio para reestratificación de riesgo periódica.	IIa	B
– Pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada por CCG en los que se plantea una revascularización para ayudar a definir el significado funcional de las lesiones coronarias y dirigir la estrategia de tratamiento.	IIa	C
– Pacientes que no pueden hacer ejercicio.	III	

Pacientes con incapacidad física para realizar una prueba de ejercicio adecuado

Situación clínica	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Pacientes comprendidos dentro de las indicaciones clase I para los estudios de ejercicio: podrán realizar una prueba funcional asociada a imagen con apremios farmacológicos.	I	B
– Pacientes con algún cambio en su situación clínica por aparición de nuevos síntomas en pacientes asintomáticos, empeoramiento de su clase funcional de angina o disnea, o aumento de la frecuencia de los episodios podrán realizar angiotomografía coronaria siempre que se pueda esperar una imagen técnicamente adecuada de ella (véase Indicaciones de angio-TC).	Ila	B
– En pacientes con resultados no coincidentes de los diferentes estudios no invasivos y que pueden ser candidatos a revascularización: CCG invasiva.	I	A

Angiografía coronaria por tomografía computarizada multidetector

Situación clínica	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Pacientes con enfermedad coronaria con cambios en su situación clínica por aparición de síntomas o empeoramiento de la función VI en los que otros estudios no invasivos dan resultados contradictorios o de difícil interpretación en el contexto clínico del paciente, cuando se den los siguientes requisitos: <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de contraindicaciones para el contraste endovenoso • Condiciones de anatomía coronaria que permitan una adecuada interpretación de las imágenes (ausencia de excesiva calcificación coronaria o stents, calibre arterial ≥ 3 mm). 	Ilb	C
– Pacientes contemplados en el apartado anterior que no puedan realizar ejercicio.	Ila	C
– Pacientes con alto riesgo de nefrotoxicidad por contraste.	III	
– Paciente con extensa calcificación coronaria o stents, calibre arterial < 3 mm.	III	
– Pacientes que tienen programada cirugía de revascularización miocárdica.	III	

Resonancia nuclear magnética cardíaca

Situación clínica	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Pacientes con enfermedad coronaria en los que se plantea la posibilidad de una estrategia de revascularización y se desea una adecuada valoración de la función ventricular y presencia de viabilidad.	I	B
– Pacientes con enfermedad coronaria en los que se precisa conocer la función ventricular con dificultades técnicas para valorar función ventricular por otros estudios no invasivos o con resultados contradictorios de estos o reñidos con el contexto clínico del paciente.	Ila	B
– Pacientes en los que la información necesaria para el manejo clínico ya está respondida por otros estudios de más fácil disponibilidad y menor costo.	III	

Cinecoronariografía invasiva

Situación clínica	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
– Pacientes con aparición de nuevos síntomas o empeoramiento de su clase funcional de angina o disnea, o aumento de la frecuencia de los episodios que son resistentes al tratamiento farmacológico o limitan significativamente la calidad de vida y que son candidatos a revascularización.	I	C
– Pacientes con síntomas en baja clase funcional o limitantes para su calidad de vida con resultados ambiguos o de difícil interpretación de otros estudios no invasivos y que son candidatos a revascularización.	I	A
– Pacientes con empeoramiento de la función de VI acompañado de evidencia de isquemia/viabilidad en otros estudios no invasivos y que son candidatos a revascularización.	I	B
– Pacientes estables clínicamente sin criterios clínicos o de estudios no invasivos que se correlacionen con una mala evolución clínica.	III	
– Pacientes que por su estado vital físico y mental (edad, comorbilidades, fragilidad) no son candidatos a ser revascularizados.	III	

Terapia farmacológica

Educación, evaluación socioambiental y adherencia

Dirigido a la educación del paciente y las principales barreras para la adherencia, el seguimiento en los SCC debe realizarse en el marco de un plan “de largo plazo” que involucre múltiples intervenciones farmacológicas, en calidad de vida y hábitos saludables, en educación sobre los riesgos en las recurrencias de enfermedad vascular y comorbilidades (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia C*). Involucra además una discusión consensuada de objetivos terapéuticos realistas con el paciente y su entorno familiar.

El seguimiento debe ser individualizado sobre los factores de riesgo, en los tratamientos farmacológicos indicados, y en la comprensión de estos (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia B*), en las pautas de alarma y en los beneficios de adoptar un estilo de vida activo y sano.

Debe considerarse la existencia de varios escenarios o condiciones socio/ambientales para evaluar, no relacionadas “directamente” pero que afectan los resultados de la salud cardiovascular y que debieran incluirse en “el plan de seguimiento”: la inestabilidad de la vivienda y laboral, el acceso a alimentos sanos, la inseguridad y seguridad interpersonal, las dificultades de transporte y acceso a los centros de salud, las necesidades de asistencia en pacientes con limitaciones físicas o sensoriales a servicios públicos son todos ejemplos que repercuten en la adherencia y cuidado. Además, los profesionales de la salud deben reconocer aquellas situaciones relacionadas con la desventaja socioeconómica y ambiental y el escaso conocimiento de su patología, que no son recogidas por ecuaciones de riesgo y pronóstico de la enfermedad cardiovascular en individuos “concretos” pero que agregan riesgo en el pronóstico a mediano plazo de estas poblaciones. En tal sentido, el abordaje de las necesidades sociales y educativas no satisfechas mejora la gestión y cuidado de la presión arterial, de los lípidos, el tabaquismo, la depresión (344-349) y la actividad física(350). Sin embargo, se desconoce, en términos de cuantía, el beneficio pronóstico.

Otro aspecto en este punto es que los sistemas médicos requerirán más tiempo de atención de todo el grupo de salud; es claro que estos aspectos de tiempo de trabajo médico y recursos debieran contenerse en los protocolos de seguimiento de las comunidades asistenciales y de los distintos sistemas proveedores de atención(351).

Seguimiento de pacientes con enfermedad renal crónica y en diálisis

La enfermedad cardiovascular representa casi la mitad de las muertes de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERC). De estos, aproximadamente el 20% se puede atribuir a la enfermedad arterial coronaria (EAC). Además de a los factores de riesgo tradicionales, en especial la diabetes y la hipertensión, estos pacientes están sometidos a otros factores que aceleran la progresión de la cardiopatía isquémica (CI). La sobrecarga crónica de volumen y la anemia, que conducen a hipertrofia ventricular, y el desequilibrio del metabolismo fosfocálcico con calcificación vascular y coronaria son algunos de los factores que contribuyen a la patogénesis y la progresión de la CI(353).

La ERC es un factor de riesgo fuertemente relacionado con la CI y tiene un impacto importante en los resultados y las decisiones terapéuticas. Los puntajes de riesgo en ERC no dialítica son válidos a la hora de estimar probabilidad de eventos cardiovasculares independientemente de la función renal y la presencia de albuminuria(354). No obstante, estos pacientes suelen ubicarse en los grupos de alto riesgo y la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) se quintuplica en aquellos en estado de diálisis (355). Por ello deben vigilarse

estrechamente los síntomas que sugieran CI en pacientes con ERC. Aunque las pruebas de imagen de perfusión miocárdica ofrecen valor pronóstico para pacientes asintomáticos con enfermedad renal en fase terminal, no hay datos que confirmen el beneficio clínico del *screening* en estos pacientes con pruebas evocadoras más allá del electrocardiograma basal(11).

Se sugiere remitir a prueba evocadora de isquemia a aquellos pacientes en plan de trasplante renal, aquellos que presentan deterioro significativo de la FEVI (fracción de eyección menor del 40%) y los pacientes sintomáticos con angina o signos de insuficiencia cardíaca(355).

Aunque con leve incremento en la tasa de fibrilación auricular transitoria, el ecocardiograma de estrés con dobutamina en esta población es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de pacientes con enfermedad coronaria(356,357).

Aunque hay estudios que sugieren que la angiografía coronaria por tomografía computarizada multidetector en centros de referencia podría proporcionar precisión diagnóstica superior a otras técnicas de imágenes no invasivas, se necesitan más estudios para sacar conclusiones(358). La necesidad de contraste yodado, la dificultad con los accesos venosos y las frecuentes calcificaciones parietales que pueden dificultar la interpretación de la prueba son algunos de los motivos por los cuales no se recomienda esta modalidad de imágenes en forma rutinaria(355).

Los pacientes que solo presentan isquemia leve sugerida por pruebas no invasivas o que tienen angina estable durante el esfuerzo y/o durante la diálisis podrían ser tratados médicamente sin remitirse a angiografía. Los pacientes con isquemia moderada o grave en las pruebas de esfuerzo pueden someterse a una angiografía, siempre que sean candidatos para una eventual revascularización. Entre los pacientes que tienen algún grado de función renal residual es prudente emplear medidas para prevenir la nefropatía inducida por contraste en la preparación para la angiografía coronaria. Esto se debe a que la función renal residual se asocia con una mayor supervivencia(11).

No hay datos sobre el seguimiento en pacientes con angina crónica estable en este contexto. Sin embargo, se recomienda el seguimiento cardiológico anual con pruebas evocadoras de isquemia(355).

El tratamiento médico y la modificación de los factores de riesgo deben ser intensivos en este subgrupo de pacientes. El tratamiento debe seguir los lineamientos de la población general; en particular, los pacientes deben recibir aspirina, β -bloqueantes, nitroglicerina, inhibidores de la enzima convertidora (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA), o bloqueadores de los canales de calcio (BCC), según esté indicado. Los ajustes de dosis son necesarios para los medicamentos que se excretan vía renal o se dializan(353,355).

Con respecto al uso de estatinas en la población en diálisis se deben tener en cuenta ciertas consideraciones. La enfermedad coronaria puede estar tan avanzada en esta población que las estatinas pueden no tener beneficio clínico significativo como se demostró en el estudio SHARP(359). Quizás el uso de este grupo de fármacos en prevención secundaria de pacientes estables tenga mayor beneficio en aquellos con ERC no dialítica que en la etapa terminal, ya que la mortalidad por arritmia e insuficiencia cardíaca podría contrarrestar el efecto sobre la prevención de nuevos eventos cardíacos isquémicos(360).

En pacientes sometidos a angioplastia con *stent*, dado que tienen más riesgo de reestenosis así como también de sangrado, se recomienda doble antiagregación con AAS más clopidogrel por al menos 4 semanas preferentemente durante 6 meses dependiendo del riesgo de sangrado(361).

El manejo de la hipertensión arterial no controlada con ultrafiltración en pacientes con cardiopatía isquémica debe llevarse a cabo preferentemente con β -bloqueantes y IECA o BRA. Es importante evitar la hipotensión intradiálisis por ultrafiltración excesiva, por el riesgo de angina, por el efecto sobre la función renal residual y el riesgo de isquemia intestinal y cerebral(362).

En pacientes con lesiones obstructivas tanto la angioplastia coronaria como la cirugía de revascularización (CRM) son técnicas de revascularización apropiadas. Como el riesgo de reestenosis es mayor en los pacientes en diálisis, se favorece el uso de *stents* liberadores de fármacos. Para los pacientes con enfermedad de tres vasos y/o enfermedad del tronco de coronaria izquierda (TCI) debe preferirse la CRM ya que, si bien se asocia a mayor mortalidad y mayor probabilidad de necesidad de hemodiálisis posrevascularización, existe mayor supervivencia a largo plazo(11,355,361).

Los pacientes en diálisis siguen los mismos criterios para colocación de cardiodesfibrilador implantable (CDI) tanto en prevención primaria y como en secundaria(363). Si bien este subgrupo tiene mayor cantidad de choques apropiados, en un reciente estudio de pacientes en diálisis adecuadamente tratados, aleatorizados a recibir CDI en prevención primaria, no se observó reducción de la mortalidad por todas las causas a pesar del dispositivo. Esto se debe principalmente a problemas durante el implante del dispositivo, infecciones, e insuficiencia cardíaca(364).

Los aspectos generales del manejo en la población en diálisis incluyen mantenimiento del peso seco, mantenimiento de los niveles aceptables de hemoglobina, modificación de los regímenes de dosificación para que los medicamentos no impacten adversamente en la diálisis (considerar la dosis nocturna de medicamentos). Los diuréticos de asa para aumentar la producción de orina pueden ser útiles para aquellos pacientes con algún grado de función renal residual(355).

Con respecto a las recomendaciones para realizar ejercicio físico, los pacientes en diálisis deben ser motivados

a participar en actividad física de moderada intensidad. Los que presentan fatiga temprana o astenia pueden beneficiarse de intervenciones de entrenamiento de fuerza, teniendo en cuenta que los ejercicios aeróbicos y de resistencia se deben iniciar con intensidad relativamente baja en ellos y progresar considerando el nivel de tolerancia al ejercicio con el fin de evitar efectos indeseables(365).

La vacuna antigripal anual y la antineumocócica son obligatorias en pacientes con enfermedad renal y cardiopatía isquémica crónica(366).

CESACIÓN TABÁQUICA

Indicación de cesación tabáquica

La cesación tabáquica en pacientes con cardiopatía isquémica reduce la mortalidad por todas las causas e infartos no fatales.

En una revisión, Critchley incluyó 20 estudios prospectivos de cesación tabáquica en pacientes coronarios con un seguimiento de al menos dos años. Encontró una reducción del 36% en la mortalidad por todas las causas y una reducción significativa en la incidencia de infartos no fatales. Sin embargo, no pudo determinar una escala de beneficio temporal a partir de estos resultados(367).

Rea estudió la evolución tras el alta de pacientes que fueron hospitalizados por haber sufrido un infarto de miocardio y comparó la mortalidad del grupo de los que eran fumadores activos al momento del ingreso, y continuaron en cesación, con los no fumadores. Encontraron que el riesgo relativo (RR) de los que cesaron fue decreciendo a medida que transcurría el tiempo de abstinencia desde el evento agudo, de tal modo que fue de 1,62 (IC 95% 1,02 a 2,61) si la duración del cese era de 0 a menos de 6 meses; 1,60 (IC 95% 0,97 a 2,60) si la duración fue de 6 a menos de 18 meses; 1,48 (IC 95% 0,76 a 2,51) si la duración fue de 18 a menos de 36 meses y 1,02 (IC 95% 0,54 a 1,86) si la duración fue de 36 meses o más (p = 0,01 para la tendencia) (368). Por lo tanto, sostener la abstinencia en el tiempo es fundamental para reducir el riesgo de nuevos eventos e igualarse a los tres años al de un paciente coronario que nunca fumó.

Consejo breve y entrevista motivacional

El consejo breve ha demostrado en múltiples estudios aumentar la tasa de abstinencia en relación con el consejo o la entrevista tradicional. Un consejo más extenso aumenta la tasa de abandono, pero no alcanza la significación estadística en relación con el consejo breve. Cabe aclarar que el consejo breve no es una simple sugerencia de abandono, sino que debe seguir lo que se llama estrategia de las 5 “A” del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (Tabla 10) (369,370).

Tabla 10. Estrategia de las 5 “A” para lograr el abandono del hábito tabáquico

Estrategia de las 5 “A” Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos	
Averiguar	sobre el consumo de tabaco
Aconsejar	dejar de fumar
Analizar	la motivación
Avudar	en el intento
Acordar	una fecha de cesación y un seguimiento

Realizado de esta manera, el procedimiento no lleva más de 10 minutos y reditúa en un 3% más de abstinencia libre de recaída al año, lo cual –para una condición fuertemente adictiva– no es un incremento despreciable(371).

En una revisión de trabajos que compararon la intervención breve frente a la entrevista motivacional en más de 10.000 pacientes esta última mostró mejores tasas de abstinencia por lo que ambas técnicas debieran considerarse complementarias.(372)

Uso de biomarcadores de consumo de tabaco

En líneas generales, el dato de la continuidad en abstinencia tabáquica de un paciente es autorreferencial. Sin embargo, se han encontrado diferencias significativas entre lo relatado en las consultas y los dosajes de biomarcadores como CO₂ en el aire espirado y cotinina en la saliva, por lo que algunos expertos aconsejan su medición periódica para verificar la continuidad de la abstinencia por un método objetivo(373).

Twardella siguió a una población de pacientes coronarios que fueron fumadores y relataban haber cesado en el consumo de cigarrillos. Los que tenían cotinina positiva sufrieron más nuevos eventos que los que mantenían negativa la determinación del biomarcador(374).

Grupos de autoayuda

Las dificultades en la cesación y las frecuentes recaídas no deberían desalentar ni al médico ni al paciente. Prochaska y DiClemente describieron en 1991 las diferentes etapas por las que transcurre todo fumador repitiéndose en un círculo de estados de cambio que da lugar a segundas oportunidades(375,376).

Una opción, tanto para la cesación como para el tratamiento de las recaídas, es la terapia grupal, que se presenta como una técnica de buena aceptación por parte de los pacientes fumadores, pero los estudios son escasos y con poco número de pacientes. En una revisión se pudo determinar que la terapia grupal para la cesación es mejor que la autoayuda, pero no arrojó luz sobre si es mejor que el consejo intensivo individual dado en el consultorio(377). Además, no está claro si en prevención secundaria ese resultado también se evidenciaría.

Fármacos

El tratamiento farmacológico del tabaquismo en pacientes con enfermedad coronaria crónica ha demostrado eficacia en aumentar las tasas de abstinencia(378). El uso terapéutico de nicotina se mostró seguro en la población de fumadores sin cardiopatía siendo poco frecuentes los efectos adversos cardiovasculares(379).

La nicotina transdérmica ha duplicado y en algunos casos triplicado la cesación, manteniendo un perfil de seguridad cardiovascular aceptable. En un estudio sobre 156 pacientes con enfermedad coronaria crónica que fueron aleatorizados a recibir 14 mg de nicotina transdérmica o placebo transdérmico, la nicotina no afectó la frecuencia de la angina, el estado general de los síntomas cardíacos, los eventos nocturnos, las arritmias o los episodios de depresión isquémica del segmento ST. El 36% de los pacientes que recibieron nicotina transdérmica y el 22% del grupo placebo lograron dejar de fumar ($p < 0,05$).(380). Estos resultados son consistentes con el ensayo clínico controlado de Joseph que en un grupo de 584 pacientes llegó a las mismas conclusiones en materia de eficacia y seguridad(381).

Vareniclina y bupropión han demostrado eficacia en la cesación tabáquica en fumadores sin cardiopatía(382). Sin embargo, a pesar de que la vareniclina se ha mostrado eficaz en el tratamiento de tabaquismo en población general(383), se han comunicado efectos cardiovasculares graves en forma aislada como el caso de la trombosis coronaria(384).

Rigotti evaluó el uso de vareniclina frente a placebo en 714 pacientes coronarios estables durante 12 semanas: el tratamiento activo triplicó la cesación obtenida con el placebo(385). Según Ockene(386), que realizó un estudio aleatorizado comparando placebo, bupropión, nicotina y vareniclina en pacientes con enfermedad cardiovascular crónica, la vareniclina sería segura en estos pacientes si no cursan cuadros depresivos como comorbilidad, situación frecuente especialmente en los cardiopatas con clases funcionales más bajas(387). Según Pizzi, hasta el 47% de los pacientes coronarios presentarían síntomas depresivos de diferente severidad, por lo que el margen de prescriptibilidad de este fármaco se vería severamente reducido(388). También debería tenerse presente que su uso en pacientes coronarios que cursan un episodio agudo está desaconsejado(386).

El uso de bupropión para el tratamiento del tabaquismo ha duplicado la tasa de abstinencia al año en prevención primaria (389) y no ha demostrado asociarse a efectos adversos cardiovasculares en sujetos sin cardiopatía al inicio del tratamiento(390). En pacientes con enfermedad coronaria estable se realizó un ensayo clínico aleatorizado que comparó bupropión vs. placebo en 626 individuos durante siete semanas mostrando también en este caso duplicar la abstinencia en relación con los controles, con adecuado nivel de seguridad(391).

Recomendaciones

Clase I

- Indicar cesación tabáquica en los pacientes fumadores (*Nivel de evidencia A*).
- Consejo médico y entrevista motivacional (*Nivel de evidencia A*).
- Terapia de reemplazo nicotínico (*Nivel de evidencia A*).

Clase IIa

- Bupropión (*Nivel de evidencia B*).
- Vareniclina (*Nivel de evidencia B*).
- Uso de biomarcadores de consumo de tabaco (*Nivel de evidencia B*).

Clase IIb

- Actividad grupal (*Nivel de evidencia C*).

Clase III

- No indicar la cesación tabáquica en los pacientes fumadores.

GRUPOS ESPECIALES

ANCIANOS

Introducción

La edad es el factor de riesgo más importante relacionado con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria, la cual es la principal causa de morbimortalidad en los ancianos. Sin embargo, esta población se encuentra muy poco representada en los estudios clínicos o es excluida.

Asimismo, acumula el riesgo de otras poblaciones especiales como las mujeres, los diabéticos y pacientes con enfermedad renal crónica.

Fisiopatología

Los factores de riesgo clínico clásicos como diabetes, hipertensión, dislipidemia, disfunción renal y tabaquismo se presentan con una alta prevalencia en esta población.

Existen, además, numerosos factores de riesgo biológicos que deben ser considerados como el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la *compliance* vascular, la hemostasis y factores genómicos y epigenéticos.

Esto se expresa en la presencia de una enfermedad coronaria más severa, difusa, con mayor prevalencia de enfermedad de tronco de coronaria izquierda, lesión de tres vasos y disfunción ventricular.

Epidemiología y presentación clínica

La presencia de enfermedad coronaria clínica (angina de pecho, enfermedad coronaria e infarto de miocardio) en esta población trepa a más del 30%, mientras que la presencia de esta en formas subclínicas como la presencia de calcio coronario, engrosamiento de la íntima media carotídea o alteración del índice brazo- tobillo asciende al 60%.

La forma de presentación puede ser muy variada y desafiante: fatiga, disnea, náuseas, vómitos, dolor epigástrico o trastornos neurológicos son formas frecuentes en este grupo etario además de la clásica angina de pecho.

Evaluación y diagnóstico

La presencia de trastornos auditivos y cognitivos, la existencia de enfermedades comórbidas y la fragilidad de esta población pueden ser factores que dificulten y condicionen su evaluación y diagnóstico.

El interrogatorio es fundamental pero, debido a los factores mencionados, puede ser dificultoso o necesario de realizar con el apoyo de un familiar o cuidador.

El ECG de reposo es de utilidad; sin embargo, ciertas anormalidades como ondas Q previas, hipertrofia ventricular, presencia de fibrilación o aleteo auricular limitan su utilidad.

El ecocardiograma transtorácico es útil para evaluar la presencia de enfermedad valvular asociada y la función ventricular del paciente.

La realización de pruebas diagnósticas para evaluar la presencia de isquemia y su severidad son desafiantes; muchos pacientes no pueden realizar esfuerzo ya sea por limitaciones físicas o fallas en adaptarse al esfuerzo en cinta o bicicleta fija.

La realización de pruebas con apremio farmacológico con adenosina o dobutamina en esta población es de utilidad pero debe evaluarse la presencia de contraindicaciones y/o complicaciones como arritmias, hipotensión e isquemia coronaria severa.

Debe recordarse que el mayor rédito de las pruebas de provocación de isquemia se logra en las poblaciones de riesgo intermedio.

Dado su alto valor pronóstico negativo, en aquellos pacientes con pruebas negativas debe elegirse el tratamiento médico.

En aquellos pacientes con pruebas diagnósticas de alto riesgo, la utilidad de la cinecoronariografía es similar a la de los pacientes de menor edad.

Debe asignarse mucha importancia a la presencia de complicaciones, principalmente a la nefropatía por contraste y sangrado en sitios de punción. En estos pacientes, el acceso radial es la vía de elección en los estudios invasivos.

Tratamiento

En estos pacientes debemos tener –al momento del tratamiento médico y/o revascularización– consideraciones especiales ya que presentan mayor prevalencia de complicaciones como accidente cerebrovascular, disfunción renal, complicaciones hemorrágicas e infecciones. Debido a esto, la evaluación de la presencia de comorbilidades es fundamental al momento de la elección de fármacos y/o métodos de revascularización.

También debemos evaluar el estatus cognitivo y funcional del paciente, que determinan su capacidad de comunicarse y entender las indicaciones médicas, su nivel de independencia, probabilidades de recuperación y la adherencia al tratamiento.

La fragilidad es una variable cada vez más reconocida y evaluada en esta población por diversos puntajes. Tiene impacto en la morbimortalidad de los pacientes y debe ser evaluada y discutida con los pacientes y su entorno antes de plantear cualquier terapéutica farmacológica y/o invasiva.

El manejo adecuado de diabetes, hipertensión y otros factores de riesgo cardiovasculares es esencial.

Deben enfatizarse las medidas higiénico-dietéticas como el ejercicio, la nutrición, el peso y el abandono del hábito tabáquico para prevenir tanto eventos cardiovasculares como el aumento de la fragilidad.

Los programas de rehabilitación cardíaca son fundamentales pero la participación de esta población en ellos es muy baja.

Las estrategias de revascularización coronaria en esta población han demostrado ser eficaces sobre todo en la población de alto riesgo.

En el estudio TIME(267), 305 pacientes mayores de 75 años fueron aleatorizados a estrategia de tratamiento médico óptimo versus revascularización (ATC o CRM). En el grupo de tratamiento invasivo, el punto final combinado (muerte, IAM no fatal y rehospitalización por síndrome coronario agudo) y QOL (calidad de vida) mejoraron a los 6 meses (19% vs. 49%; $p < 0,0001$). Sin embargo, a los 4 años, la diferencia no fue significativa, a expensas de un importante *crossover* entre los grupos.

Diversos estudios han comparado la estrategia de ATC versus CRM en esta población con resultados conflictivos(392-395). Sin embargo, no hay estudios aleatorizados en esta población que comparen ambas estrategias.

A pesar de que la CRM presenta una mayor tasa de revascularización completa que la ATC con un menor requerimiento de nuevos procedimientos, la fragilidad y una mayor incidencia de complicaciones periprocedimiento en estos pacientes (accidente cerebrovascular, sangrado, infecciones) hacen de la ATC el procedimiento de elección.

La decisión de revascularización en este grupo etario debe ser abordada en forma multidisciplinaria y con una alta participación del paciente y la familia.

Conclusiones

La evidencia disponible en este grupo etario es poca y, en muchos casos, extrapolada de estudios en poblaciones más jóvenes.

La evaluación del estatus cognitivo, comorbilidades y fragilidad de los pacientes ancianos es fundamental para la toma de decisiones en su manejo terapéutico.

La edad *per se* no es motivo para limitar ningún procedimiento diagnóstico o terapéutico en estos pacientes, pero una meticulosa evaluación de sus riesgos y beneficios es fundamental.

Aquellos pacientes de alto riesgo se benefician de los procedimientos de revascularización, pero debe evaluarse en cada paciente en particular cuál ofrece mejor resultado con el menor riesgo.

DIABETES MELLITUS

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica de múltiples etiologías, caracterizada por una alta concentración de glucosa en sangre, resultado de defectos en la secreción de insulina, de la acción de esta o de ambas. Existen distintas clasificaciones: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional y otros tipos de DM.

La DM2 representa el 90-95% de los casos de diabetes. Ocurre típicamente en personas mayores de 40 años, aunque también ha comenzado a detectarse en la edad pediátrica, asociada, entre otros factores, a sobrepeso, obesidad y hábitos de vida no saludables como dieta rica en grasas y sedentarismo(396,397).

El riesgo de complicaciones cardiovasculares aparece tempranamente, antes del inicio de la enfermedad, a diferencia de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía), que se presentan en forma progresiva en relación con el aumento crónico de la glucemia en sangre(398).

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbimortalidad, que origina el 70-80% de las muertes en los pacientes con DM. La posibilidad de desarrollar ECV en individuos con DM2 es de 2 a 4 veces mayor en comparación con la población general, e independiente del tiempo de evolución de la DM(399,400). El aumento de la glucemia plasmática en los pacientes con enfermedad coronaria se asocia con un pronóstico más grave para los pacientes diabéticos que para los no diabéticos. La DM2 tiene una evolución subclínica por largo tiempo, lo que genera que pacientes con alteración en el metabolismo de la glucemia no sean diagnosticados hasta presentarse la enfermedad coronaria(401).

Los pacientes con pre-DM y DM tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (IC). La coexistencia de DM e IC importa un mayor riesgo de hospitalización por IC, muerte por todas las causas y por ECV(402).

Fisiopatología

La alteración primaria en la DM se manifiesta por una resistencia a la acción de la insulina en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, lo que deriva en una respuesta tisular disminuida a la acción de la hormona. Inicialmente, la célula β trata de compensar ese estado incrementando la secreción de insulina (hiperinsulinemia) para

mantener la normoglucemia, pero luego de varios años se produce una disminución en la secreción de esta, por incapacidad de la célula β de mantener la hiperfunción con el consecuente desarrollo de DM2(403,404).

El mecanismo fisiopatológico en que se apoya la aparición de ECV en sujetos con DM es un proceso progresivo que acompaña desde los inicios a la enfermedad metabólica, como en una línea de tiempo. Se caracteriza por disfunción endotelial temprana e inflamación vascular que conducen, a lo largo de muchos años, a la formación de placas ateroscleróticas(405). Es importante remarcar que las placas de ateromas de las personas con DM son más inestables, tienen más lípidos, cambios inflamatorios y trombos que las de aquellos sin DM, lo que las hace más vulnerables a la ruptura de placa y el consecuente desarrollo de trombos oclusivos(406).

Epidemiología

Según estimaciones internacionales, 415 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2015. Se estima que el crecimiento es de 10 millones por año y alcanzará los 640 millones para el año 2040. Al mismo tiempo, otros 352 millones de personas con tolerancia anormal a la glucosa (TAG) corren un alto riesgo de desarrollar diabetes(407). En la Argentina, según datos actuales del Ministerio de Salud de la Nación, uno de cada dos adultos está sin diagnosticar, la mayoría son casos de DM2, en forma coincidente con cifras mundiales(408).

Dos de cada tres personas en el mundo mueren por ECV a causa de la DM. Por la misma enfermedad, la probabilidad de tener IC es 4 veces mayor en el hombre y 7 veces mayor en la mujer. Lo más temido aún es que la expectativa de vida se reduce 12 años en los pacientes con DM y ECV(409).

Presentación clínica

La DM2 tiene una evolución subclínica por largo tiempo, lo que genera que pacientes con alteración en el metabolismo de la glucemia no sean diagnosticados hasta presentarse la enfermedad coronaria(410). La DM se asocia con peor pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria tanto estable como aguda(411). Todos los pacientes con enfermedad coronaria, sin alteración de la glucemia previamente conocida, deberían someterse a una evaluación de su estado glucémico, con el objeto de hacer una estratificación de riesgo y ajustar el tipo de manejo que deben recibir(412).

Evaluación y diagnóstico

La DM2 es de lenta progresión y está precedida por etapas reversibles, fácilmente identificables mediante pruebas de laboratorio. La alteración primaria se manifiesta por una resistencia a la acción de la insulina en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo; esto se traduce en una respuesta tisular disminuida a la acción de la hormona. Inicialmente, la célula β trata de compensar ese estado incrementando la secreción de insulina (hiperinsulinemia) para mantener la normoglucemia, pero luego de varios años se produce una disminución en la secreción de esta, por incapacidad de la célula β de mantener la hiperfunción con el consecuente desarrollo de DM2. De esta manera, la primera que suele afectarse es la glucemia posprandial (TAG) y luego la de ayunas (glucemia anormal en ayunas –GAA–), estado que se conoce como “Pre-DM” y de no tomar medidas terapéuticas evoluciona y se presenta clínicamente la DM2 (Figura 8) (412).

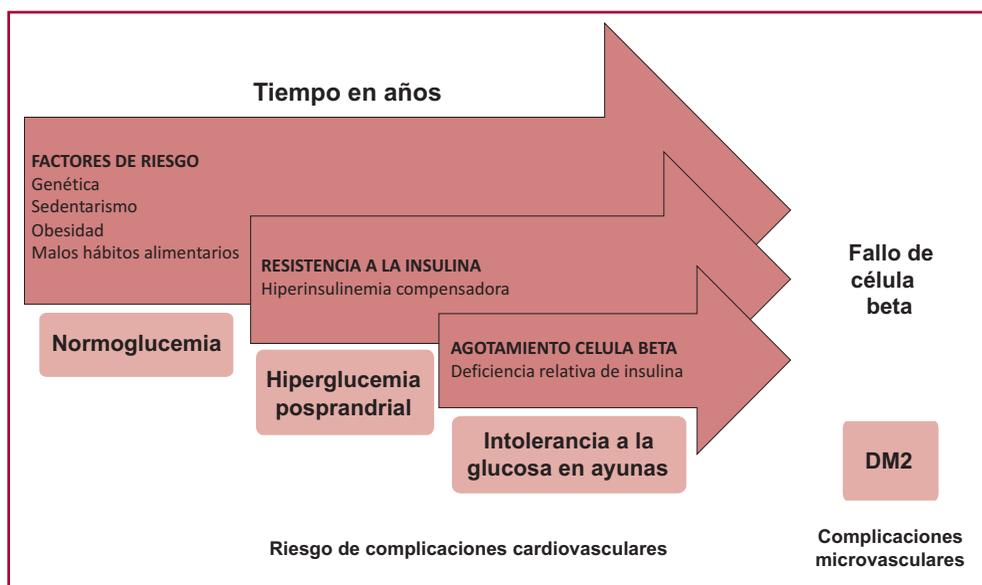


Fig. 8. Fisiopatología de la DM2.

Evaluación del paciente con SCC y diabetes

La evaluación inicial de los pacientes con SCC y DM no difiere de los pacientes sin DM. El interrogatorio debe ser exhaustivo en la búsqueda de síntomas relacionados con las complicaciones vasculares de la DM(413). La realización del ECG y el ecocardiograma Doppler tienen las mismas recomendaciones ya mencionadas. Lo mismo para la prueba de esfuerzo y los estudios evocadores de isquemia.

Los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de isquemia crónica en los miembros inferiores como la primera manifestación clínica de enfermedad arterial periférica, lo que respalda el cribado regular con ecografía Doppler vascular periférico y medición de índice tobillo-brazo para el diagnóstico temprano(414,415).

Se deben considerar el control glucémico y una prueba de laboratorio completa que incluya hemograma, glucemia, uremia, creatininemia, ionograma, hepatograma, perfil lipídico, ácido úrico y hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el paciente DM con enfermedad coronaria(416,417). En el mismo control de rutina se sugiere solicitar una orina completa matinal con medición de microalbuminuria y relación albúmina/creatininuria espontánea(418).

Criterios de derivación al consultorio de cardiopatía isquémica y diabetes

Los pacientes con SCC y dificultad en alcanzar los objetivos terapéuticos de HbA1c deben ser evaluados por el servicio de DM en conjunto con el servicio de cardiopatía isquémica(419).

Plan de Seguimiento en el paciente diabético con SCC

Los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria crónica deben seguir el mismo esquema de control médico que los pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria, pero que presenten más de 10 años de evolución de la enfermedad. Este consta de una consulta inicial en seguimiento trimestral o semestral. Los parámetros para evaluar se desarrollan en la Tabla 11 (419).

Tabla 11. Plan de Seguimiento en el paciente diabético con SCC (Modificado de [419]). PA: presión arterial, FC: frecuencia cardíaca, IMC: índice de masa corporal, PC: perímetro de cintura

	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses y anual
Control de PA – FC	X	X	X	X	X
Control de Peso – IMC – PC	X	X	X	X	X
Cumplimiento del plan alimentario y ejercicio	X	X	X	X	X
Tabaquismo	X	X	X	X	X
Cumplimiento farmacológico	X	X	X	X	X
Descartar hipoglucemias	X	X	X	X	X
Lab: HbA1c, perfil lipídico	X	X	X	X	X
Microalbuminuria	X	X			X
Evaluar control por oftalmología	X				X

Recomendaciones sobre la detección de isquemia

Las guías de diabetes y enfermedad cardiovascular (ESC/EASD 2019) no recomiendan la búsqueda de isquemia miocárdica en pacientes asintomáticos de alto riesgo con ECV, debido a que dichos pacientes deben estar recibiendo tratamiento médico intensificado, estrategia que provee similares beneficios que la revascularización(420-422).

Tratamiento

El objetivo principal de todo tratamiento antidiabético en pacientes con SCC es mejorar el estilo de vida e individualizar el tratamiento farmacológico(423-425).

Modificación del estilo de vida (MEV)

- Actividad física regular: realizar al menos 30 minutos por día, 5 veces/semana (150 min/semana)
- Educación nutricional
- Aumentar el consumo de hidratos de carbono (HC) integrales y de baja carga glucémica
- Evitar bebidas azucaradas, jugos de frutas exprimidos (es preferible la fruta entera con la pulpa)
- Optimizar la calidad del consumo de grasas (omega 9, omega 3 y 6)
- Aumentar el consumo de fibras (40 g/d)
- Consumo moderado de alcohol (15 g/d)

- Reducir el consumo de sodio. La OMS sugiere una ingesta diaria aproximada de 2 g/día de sodio en adultos (equivalente a 5 g/día de sal común, considerando una concentración de 400 mg de sodio/g de sal)
- En pacientes con sobrepeso u obesidad, procurar un descenso de peso de al menos 10% del peso corporal actual (7-8 kg).

Tratamiento farmacológico en la diabetes mellitus

Se debe considerar el tratamiento individualizado, la eficacia del medicamento, los efectos adversos, el riesgo de hipoglucemia, la relación con el peso, las comorbilidades, costos y las preferencias del paciente(426).

Los fármacos antidiabéticos orales disponibles en la actualidad se dividen en seis grupos diferentes, según las características químicas y farmacológicas.

- Insulino-sensibilizadores:
 - o biguanidas: metformina
 - o tiazolidendionas: pioglitazona
- Insulinosecretores:
 - o sulfonilureas de segunda generación: glibenclamida, glipizida, glicazida
 - o sulfonilureas de tercera generación: glimepirida
 - o meglitinidas: repaglinida
- Inhibidores de la alfa glucosidasa: acarbosa
- Incretinas:
 - o inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (IDPP-4): sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, linagliptina y teneligliptina
 - o análogos sintéticos del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1): liraglutida, semaglutida, albiglutida y dulaglutida
- Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT-2): dapaglifozina, canaglifozina, empaglifoxina
- Insulina.

Las posibilidades de combinación son múltiples pero la terapia de elección es *INDIVIDUAL*.

El fármaco de 1.ª elección para utilizar es la metformina asociada a cambios de hábito de vida. Si con metformina en monoterapia no se consiguen los objetivos de HbA1c a los 2-3 meses, se debe optar por el uso de terapia combinada (doble o triple), según las características del paciente, añadiendo otros fármacos incluida la insulina.

Tratamiento farmacológico en la DM del paciente con SCC

Los ensayos clínicos sobre la seguridad cardiovascular de los medicamentos para la DM2 han llevado a un cambio de paradigma en el tratamiento para reducir la glucosa.

Dos grupos de medicamentos para la diabetes, los agonistas del receptor GLP-1 y las ISGLT-2 mostraron seguridad y beneficio cardiovascular con reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes con DM que ya tenían enfermedades cardíacas o con múltiples factores de riesgo.

Esto parece relacionarse con el efecto específico proporcionado con estos fármacos sobre el corazón, el estado hemodinámico, el riñón y un efecto de regresión de aterosclerosis. Así, el enfoque glucocéntrico del paciente con DM2 se desmonta y cobra más fuerza el enfoque multifactorial(269). Los fármacos ISGLT-2 parecen ejercer este beneficio a través de la reducción de la insuficiencia cardíaca y de la progresión de la enfermedad renal(427). En cuanto a los fármacos del grupo de los GLP-1 parece que su beneficio está mediado por la reducción de la aterosclerosis(428).

En pacientes con SCC y prediabetes o DM, estos fármacos deben usarse como tratamiento de primera línea.

Para seguir una línea de tiempo, el cambio de paradigma comenzó en el año 2015 cuando se publicó el estudio EMPA-REG con empagliflozina que mostró una reducción de la mortalidad cardiovascular y de cualquier causa, reducción de episodios mayores cardiovasculares, hospitalización por insuficiencia cardíaca y disminución de la progresión de la enfermedad renal en una población de pacientes con DM2 y ECV. Además, se observó que estos beneficios eran independientes de los niveles de HbA1c(428).

El estudio LEADER, en 2016, demostró que el tratamiento con liraglutida produjo una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y episodios vasculares mayores en la misma población de pacientes que el EMPA-REG(429). Semaglutida en el estudio SUSTAIN-6, meses más tarde, y canagliflozina en el estudio CANVAS mostraron también reducción en el objetivo compuesto de muerte, IAM no fatal o ictus no fatal, sin que este beneficio estuviera relacionado con la cifra de HbA1c. En el caso de la canagliflozina se demostró también, y por primera vez, beneficio en el subgrupo de población de prevención primaria tanto en la disminución de eventos cardiovasculares mayores como en la reducción de la hospitalización por IC y progresión de la enfermedad renal(430,431).

Nuevamente en 2018 se publican más estudios con un impacto positivo en la reducción del riesgo cardiovascular: HARMONY, en el que albiglutida redujo el objetivo primario de episodios cardiovasculares mayores en

una población de pacientes con DM2 en prevención secundaria, y DECLARE en el que dapagliflozina mostró reducción significativa del objetivo coprimario de muerte cardiovascular y hospitalización por IC en pacientes con DM2, el 60% de ellos en prevención primaria, y reducción de la aparición de enfermedad renal del 40% en pacientes con filtrados glomerulares > 60 mL/min/1,73 m². Además, se sabe que dulaglutida en el estudio REWIND 8 y semaglutida en el PIONEER 6 dieron resultados positivos de eficacia en reducción de episodios cardiovasculares mayores(432-435).

Recientemente se publicaron los resultados del estudio de seguridad CARMELINA, donde linagliptina demostró un resultado primario (IAM, ACV o muerte cardiovascular) similar al del grupo de tratamiento habitual, sin demostrar diferencias en la tasa de eventos renales, donde se confirma la neutralidad del grupo de fármacos de esta familia (IDPP-4) (436).

Recomendaciones para el tratamiento de la DM2

Evaluación del paciente con diabetes y SCC (2,437,438)

- Se recomienda investigar posibles trastornos del metabolismo de la glucosa en los pacientes con SCC (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).

Evaluación de factores de riesgo asociados

- El objetivo de la PAS es 130 mm Hg en pacientes con DM y < 130 mm Hg si se tolera, pero no < 120 mm Hg. En las personas mayores (mayores de 65 años), el objetivo de PAS es de 130 a 139 mm Hg. El objetivo de la PAD es < 80 mm Hg, pero no < 70 mm Hg (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- El objetivo de LDL-C en pacientes con SCC debe ser < 70 mg/dL o reducirse en $> 50\%$ si el valor se encuentra entre 70-135 mg/dL (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Se recomienda un objetivo de HbA1c de $< 7\%$ en pacientes con DM y SCC (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Se debe considerar el control glucémico, que debe conseguirse con diferentes fármacos hipoglucemiantes, para pacientes con DM y SCC (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia B*).

Evaluación del tratamiento farmacológico

- Se debe considerar el tratamiento médico óptimo como tratamiento de elección para los pacientes con SCC y DM.
- Están indicados los IECA y los ARA-II para pacientes con DM y enfermedad coronaria para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- La empagliflozina, la canagliflozina y la dapagliflozina reducen los eventos CV en pacientes con DM y SCC, o en aquellos que tienen un alto riesgo CV (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Liraglutida, semaglutida y dulaglutida reducen los eventos CV en pacientes con DM y SCC, o que tienen un alto riesgo CV (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Está indicado el tratamiento con estatinas para pacientes con DM y enfermedad coronaria para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Ezetimibe o un inhibidor PCSK9 agregado de una estatina, o solo, en caso de intolerancia documentada a las estatinas, contribuyen aún más a la reducción de LDL-C en pacientes con DM, mejorando así los resultados CV y reduciendo la mortalidad CV (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Está indicado el tratamiento con AAS para pacientes con DM y enfermedad coronaria para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Se deben considerar los β -bloqueantes para reducir la mortalidad y la morbilidad de los pacientes con DM y SCC (*Recomendación Clase IIa, Nivel de evidencia B*).

Evaluación en la modificación del estilo de vida

- Se debe considerar una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva y/o nueces para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Se recomienda realizar actividad física moderada a vigorosa (una combinación de ejercicio aeróbico y de resistencia) al menos 150 minutos por semana para prevenir/controlar la diabetes, a menos que esté contraindicada, como en pacientes con comorbilidades severas o esperanza de vida limitada (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Cardiopatía Isquémica. *Rev Argent Cardiol* 1997;65:Supl 2.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019.
3. Kureshi F, Shafiq A, Arnold SV, Gosch K, Breeding T, Kumar AS, et al. The prevalence and management of angina among patients with chronic coronary artery disease across US outpatient cardiology practices: insights from the Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief (APPEAR) study. *Clin Cardiol* 2017;40:6-10.
4. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014;129:1493-501.
5. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RC, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:785-95.
6. Lorig KR, Sobel DS, Stewart AL, Brown BW, Jr., Bandura A, Ritter P, et al. Evidence suggesting that a chronic disease self-management program can improve health status while reducing hospitalization: a randomized trial. *Med Care* 1999;37:5-14.
7. Cooper H, Booth K, Fear S, Gill G. Chronic disease patient education: lessons from meta-analyses. *Patient Educ Couns* 2001;44:107-17.
8. Wagner EH, Austin BT, Von Korff M. Organizing care for patients with chronic illness. *Milbank Q* 1996;74:511-44.
9. Halpin HA, Morales-Suárez-Varela MM, Martín-Moreno JM. Chronic Disease Prevention and the New Public Health. *Public Health Rev* 2010;32:120-54.
10. Ofman JJ, Badamgarav E, Henning JM, Knight K, Gano AD, Jr., Levan RK, et al. Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review. *Am J Med* 2004;117:182-92.
11. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
12. 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.
13. 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: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126:e354-471.
14. 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.
15. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the 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 Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e426-579.
16. 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.
17. 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.
18. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574-5.
19. 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.
20. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317-25.
21. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-3.
22. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K, et al. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532-40.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Authors/Task Force Members, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, 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.
28. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, et al. 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.
29. 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.
30. 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.

31. European Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation., Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263-77.
41. Mordi IR, Badar AA, Irving RJ, Weir-McCall JR, Houston JG, Lang CC. Efficacy of noninvasive cardiac imaging tests in diagnosis and management of stable coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:427-37.
42. Rodriguez-Granillo GA, Campisi R, Carrascosa P. Noninvasive Cardiac Imaging in Patients with Known and Suspected Coronary Artery Disease: What is in it for the Interventional Cardiologist? *Curr Cardiol Rep* 2016;18:3.
43. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1639-53.
44. Johnson NP, Gould KL, Di Carli MF, Taqueti VR. Invasive FFR and Noninvasive CFR in the Evaluation of Ischemia: What Is the Future? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2772-88.
45. 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.
46. Joseph J, Velasco A, Hage FG, Reyes E. Guidelines in review: Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of patients with stable coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2018;25:509-15.
47. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti JJ, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic (99m) Tc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with (15)O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1079-90.
48. Souza A, Goncalves BKD, Tedeschi A, Lima RSL. Quantification of Coronary Flow Reserve with CZT Gamma Camera in the Evaluation of Multivessel Coronary Disease. *Arq Bras Cardiol* 2018;111:635-7.
49. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2625-41.
50. Murthy VL, Bateman TM, Beanlands RS, Berman DS, Borges-Neto S, Chareonthaitawee P, et al. Clinical Quantification of Myocardial Blood Flow Using PET: Joint Position Paper of the SNMMI Cardiovascular Council and the ASNC. *J Nucl Cardiol* 2018;25:269-97.
51. Murthy VL, Bateman TM, Beanlands RS, Berman DS, Borges-Neto S, Chareonthaitawee P, et al. Clinical Quantification of Myocardial Blood Flow Using PET: Joint Position Paper of the SNMMI Cardiovascular Council and the ASNC. *J Nucl Med* 2018;59:273-93.
52. Hayat SA, Dwivedi G, Jacobsen A, Lim TK, Kinsey C, Senior R. Effects of left bundle-branch block on cardiac structure, function, perfusion, and perfusion reserve: implications for myocardial contrast echocardiography versus radionuclide perfusion imaging for the detection of coronary artery disease. *Circulation* 2008;117:1832-41.
53. Hirano Y, Ozasa Y, Yamamoto T, Uehara H, Yamada S, Nakagawa K, et al. Hyperventilation and cold-pressor stress echocardiography for noninvasive diagnosis of coronary artery spasm. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:626-33.
54. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, Sechtem U. Non-invasive evaluation of coronary vasospasm using a combined hyperventilation and cold-pressure-test perfusion CMR protocol. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9:759-64.
55. Teixeira T, Nadeshalingam G, Fischer K, Marcotte F, Friedrich MG. Breathing maneuvers as a coronary vasodilator for myocardial perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2016;44:947-55.
56. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660-6.
57. Sadrzadeh Rafie AH, Dewey FE, Sungar GW, Ashley EA, Hadley D, Myers J, et al. Age and double product (systolic blood pressure x heart rate) reserve-adjusted modification of the Duke Treadmill Score nomogram in men. *Am J Cardiol* 2008;102:1407-12.
58. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso Argentino de Pruebas Ergométricas. *Rev Argent Cardiol* 2010;78.
59. Picano E, Pellikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35:1033-40.
60. Hwang HJ, Lee HM, Yang IH, Lee JL, Pak HY, Park CB, et al. The value of assessing myocardial deformation at recovery after dobutamine stress echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound* 2014;22:127-33.
61. Hyodo E, Hirata K, Hirose M, Kamimori K, Kawarabayashi T, Shimada K, et al. Clinical use of Doppler echocardiography and Doppler tissue imaging in the estimation of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:331-6.

62. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
63. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:163-9.
64. Dolan MS, Gala SS, Dodla S, Abdelmoneim SS, Xie F, Cloutier D, et al. Safety and efficacy of commercially available ultrasound contrast agents for rest and stress echocardiography a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:32-8.
65. Shaw LJ, Marwick TH, Berman DS, Sawada S, Heller GV, Vasey C, et al. Incremental cost-effectiveness of exercise echocardiography vs. SPECT imaging for the evaluation of stable chest pain. *Eur Heart J* 2006;27:2448-58.
66. Yao SS, Shah A, Bangalore S, Chaudhry FA. Transient ischemic left ventricular cavity dilation is a significant predictor of severe and extensive coronary artery disease and adverse outcome in patients undergoing stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:352-8.
67. Lancellotti P, Gerard PL, Pierard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J* 2005;26:1528-32.
68. Nohtomi Y, Takeuchi M, Nagasawa K, Arimura K, Miyata K, Kuwata K, et al. Simultaneous assessment of wall motion and coronary flow velocity in the left anterior descending coronary artery during dipyridamole stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:457-63.
69. Lowenstein JA, Caniggia C, Rousse G, Amor M, Sanchez ME, Alasia D, et al. Coronary flow velocity reserve during pharmacologic stress echocardiography with normal contractility adds important prognostic value in diabetic and nondiabetic patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:1113-9.
70. 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.
71. Ben-Haim S, Kennedy J, Keidar Z. Novel Cadmium Zinc Telluride Devices for Myocardial Perfusion Imaging-Technological Aspects and Clinical Applications. *Semin Nucl Med* 2016;46:273-85.
72. Sciagra R, Passeri A, Bucierius J, Verberne HJ, Slart RH, Lindner O, et al. Clinical use of quantitative cardiac perfusion PET: rationale, modalities and possible indications. Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1530-45.
73. Bengel FM, Higuchi T, Javadi MS, Lautamaki R. Cardiac positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1-15.
74. 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.
75. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur SR, Reddy P, Carlos RC. Diagnostic performance of positron emission tomography in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2008;15:444-51.
76. Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1052-8.
77. Heller GV, Calnon D, Dorbala S. Recent advances in cardiac PET and PET/CT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2009;16:962-9.
78. Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, Chen L, deKemp RA, Garrard L, et al. What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1029-39.
79. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:162-7.
80. Kazakauskaite E, Zaliaduonyte-Peksiene D, Rumbinaite E, Kersulis J, Kulakiene I, Jurkevicius R. Positron Emission Tomography in the Diagnosis and Management of Coronary Artery Disease. *Medicina (Kaunas)* 2018;54.
81. Gaemperli O, Kaufmann PA. PET and PET/CT in cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1228:109-36.
82. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, 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.
83. Wahl A, Paetsch I, Gollersch 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.
84. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, Schwitter J, van Rossum A, Pilz G, et al. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry--multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:9.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Takx RA, Blomberg BA, El Aidi H, Habets J, de Jong PA, Nagel E, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8.
89. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008;29:480-9.
90. Hamon M, Fau G, Nee G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M. 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.
91. Schwitter 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.
92. 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.

93. Danad I, Szymonifka J, Twisk JWR, Norgaard BL, Zarins CK, Knaapen P, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2017;38:991-8.
94. Bucciarelli-Ducci C, Auger D, Di Mario C, Locca D, Petryka J, O'Hanlon R, et al. CMR Guidance for Recanalization of Coronary Chronic Total Occlusion. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:547-56.
95. Nakachi T, Kato S, Kirigaya H, Iinuma N, Fukui K, Saito N, et al. Prediction of functional recovery after percutaneous coronary revascularization for chronic total occlusion using late gadolinium enhanced magnetic resonance imaging. *J Cardiol* 2017;69:836-42.
96. Romero J, Xue X, Gonzalez W, Garcia MJ. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:494-508.
97. Jamiel A, Ebid M, Ahmed AM, Ahmed D, Al-Mallah MH. The role of myocardial viability in contemporary cardiac practice. *Heart Fail Rev* 2017;22:401-13.
98. Patel H, Mazur W, Williams KA, Sr., Kalra DK. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? *Trends Cardiovasc Med* 2018;28:24-37.
99. Schinkel AF, Poldermans D, Rizzello V, Vanoverschelde JL, Elhendy A, Boersma E, et al. Why do patients with ischemic cardiomyopathy and a substantial amount of viable myocardium not always recover in function after revascularization? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:385-90.
100. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography. A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1864-94.
101. Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Assi V, Lewis S, Smith J, et al. Use of Coronary Computed Tomographic Angiography to Guide Management of Patients With Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1759-68.
102. Nielsen LH, Botker HE, Sorensen HT, Schmidt M, Pedersen L, Sand NP, et al. Prognostic assessment of stable coronary artery disease as determined by coronary computed tomography angiography: a Danish multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2017;38:413-21.
103. Cademartini F, Nieman K, van der Lugt A, Raaijmakers RH, Mollet N, Pattynama PM, et al. Intravenous contrast material administration at 16-detector row helical CT coronary angiography: test bolus versus bolus-tracking technique. *Radiology* 2004;233:817-23.
104. Shmilovich H, Cheng VY, Tamarappoo BK, Dey D, Nakazato R, Gransar H, et al. Vulnerable plaque features on coronary CT angiography as markers of inducible regional myocardial hypoperfusion from severe coronary artery stenoses. *Atherosclerosis* 2011;219:588-95.
105. 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.
106. 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.
107. Meijboom WB, Meijjs 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.
108. Schuijf JD, Bax JJ, Shaw LJ, de Roos A, Lamb HJ, van der Wall EE, et al. Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography. *Am Heart J* 2006;151:404-11.
109. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552-7.
110. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de imágenes cardiovasculares no invasivas en adultos. *Rev Argent Cardiol* 2017;85:148-81.
111. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
112. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78:1157-66.
113. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest* 1983;71:1854-66.
114. Califf RM, Phillips HR, 3rd, Hindman MC, Mark DB, Lee KL, Behar VS, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1055-63.
115. Nakagomi A, Celermajer DS, Lumley T, Freedman SB. Angiographic severity of coronary narrowing is a surrogate marker for the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1996;78:516-9.
116. Janosi A, Vertes A. Exercise testing and left main coronary artery stenosis. Can patients with left main disease be identified? *Chest* 1991;100:227-9.
117. 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.
118. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381:639-50.
119. 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.
120. Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med* 2015;373:1937-46.
121. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-12.
122. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911-8.

123. Pryor DB, Shaw L, Harrell FE, Jr., Lee KL, Hlatky MA, Mark DB, et al. Estimating the likelihood of severe coronary artery disease. *Am J Med* 1991;90:553-62.
124. 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.
125. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif JC, Ferrari R, Al-Zaibag M, et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med* 2014;174:1651-9.
126. Flaherty JD, Rossi JS, Fonarow GC, Nunez E, Stough WG, Abraham WT, et al. Influence of coronary angiography on the utilization of therapies in patients with acute heart failure syndromes: findings from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2009;157:1018-25.
127. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511-20.
128. 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.
129. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med* 2017;376:1824-34.
130. Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med* 2017;376:1813-23.
131. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, et al. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation* 2014;129:173-85.
132. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCARD study. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:248-55.
133. Baptista SB, Raposo L, Santos L, Ramos R, Cale R, Jorge E, et al. Impact of Routine Fractional Flow Reserve Evaluation During Coronary Angiography on Management Strategy and Clinical Outcome: One-Year Results of the POST-IT. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9.
134. Van Belle E, Baptista SB, Raposo L, Henderson J, Rioufol G, Santos L, et al. Impact of Routine Fractional Flow Reserve on Management Decision and 1-Year Clinical Outcome of Patients With Acute Coronary Syndromes: PRIME-FFR (Insights From the POST-IT [Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease] and R3F [French FFR Registry] Integrated Multicenter Registries - Implementation of FFR [Fractional Flow Reserve] in Routine Practice). *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10.
135. Van Belle E, Dupouy P, Rioufol G. Routine Fractional Flow Reserve Combined to Diagnostic Coronary Angiography as a One-Stop Procedure: Episode 3. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9.
136. Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Acar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1641-54.
137. Mallidi J, Atreya AR, Cook J, Garb J, Jeremias A, Klein LW, et al. Long-term outcomes following fractional flow reserve-guided treatment of angiographically ambiguous left main coronary artery disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;86:12-8.
138. 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.
139. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJJ, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
140. 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.
141. 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.
142. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engstrom T, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1853-60.
143. 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.
144. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, Boothroyd DB, Barbato E, Tonino P, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation* 2018;137:480-7.
145. Park SJ, Kim YH, Park DW, Lee SW, Kim WJ, Suh J, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:167-77.
146. Fassa AA, Wagatsuma K, Higano ST, Mathew V, Barsness GW, Lennon RJ, et al. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:204-11.
147. 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.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31-40.

152. 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.
153. Chhatriwalla 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.
154. 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.
155. 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.
156. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind 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.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.
162. Harris PJ, Harrell FE, Jr., Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979;60:1259-69.
163. 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.
164. 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.
165. Deedwania PC, Carbajal EV. Silent myocardial ischemia. A clinical perspective. *Arch Intern Med* 1991;151:2373-82.
166. 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.
167. Kral BG, Becker DM, Vaidya D, Yanek LR, Becker LC. Severity of inducible myocardial ischemia predicts incident acute coronary syndromes in asymptomatic individuals with a family history of premature coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2012;19:28-36.
168. Wang EY, Dixon J, Schiller NB, Whooley MA. Causes and Predictors of Death in Patients With Coronary Heart Disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2017;119:27-34.
169. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:826-38.
170. 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.
171. 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.
172. Elbez Y, Cheong AP, Fassa AA, Cohen E, Reid CM, Babarskiene R, et al. Clinical outcomes in patients with stable coronary artery disease with vs. without a history of myocardial revascularization. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2016;2:23-32.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, Adams PC, Timmis A, Chest Pain Guideline Development G. NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *Heart* 2010;96:974-8.
177. Nice Guidance. HeartFlow FFRCT for estimating fractional flow reserve from coronary CT angiography. <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg32>. 2017.
178. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso Argentino de Rehabilitación Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2019;87 (Supl 3):1-58.
179. Long L, Anderson L, Dewhurst AM, He J, Bridges C, Gandhi M, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD012786.
180. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD001800.
181. Cano de la Cuerda R, Alguacil Diego IM, Alonso Martin JJ, Molero Sanchez A, Miangolarra Page JC. Cardiac rehabilitation programs and health-related quality of life. State of the art. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:72-9.
182. Lavie CJ, Arena R, Franklin BA. Cardiac Rehabilitation and Healthy Life-Style Interventions: Rectifying Program Deficiencies to Improve Patient Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:13-5.
183. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, Brewer LC, Brown TM, Forman DE, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation* 2019;140:e69-e89.
184. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SG, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane*

Database Syst Rev 2017;6:CD007130.

185. Grace SL, Midence L, Oh P, Brister S, Chessex C, Stewart DE, et al. Cardiac Rehabilitation Program Adherence and Functional Capacity Among Women: A Randomized Controlled Trial. *Mayo Clin Proc* 2016;91:140-8.
186. Thomas RJ, King M, Lui K, Oldridge N, Pina IL, Spertus J, et al. AACVPR/ACCF/AHA 2010 Update: Performance Measures on Cardiac Rehabilitation for Referral to Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Services Endorsed by the American College of Chest Physicians, the American College of Sports Medicine, the American Physical Therapy Association, the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation, the Clinical Exercise Physiology Association, the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the Inter-American Heart Foundation, the National Association of Clinical Nurse Specialists, the Preventive Cardiovascular Nurses Association, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1159-67.
187. López-Jiménez F, Pérez-Terzic C, Zeballos PC, Anchique CV, Burdiat G, González K, et al. Consenso de Rehabilitación Cardiovascular y Prevención Secundaria de las Sociedades Interamericana y Sudamericana de Cardiología. Sociedad Interamericana de Cardiología, Sociedad Sudamericana de Cardiología, Comité Interamericano de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular. *Rev Urug Cardiol* 2013;28:189-224.
188. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol* 2017;228:58-67.
189. Thomas RJ, Balady G, Banka G, Beckie TM, Chiu J, Gokak S, et al. 2018 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Cardiac Rehabilitation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1814-37.
190. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, 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.
191. 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.
192. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
193. 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.
194. Helton TJ, Bavry AA, Kumbhani DJ, Duggal S, Roukoz H, Bhatt DL. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:289-97.
195. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205-18.
196. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, et al. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663-74.
197. Wijns W, Steg PG, Mauri L, Kurowski V, Parikh K, Gao R, et al. Endeavour zotarolimus-eluting stent reduces stent thrombosis and improves clinical outcomes compared with cypher sirolimus-eluting stent: 4-year results of the PROTECT randomized trial. *Eur Heart J* 2014;35:2812-20.
198. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Bacchi Reggiani L, Feres F, Abizaid A, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J* 2017;38:1034-43.
199. Rozemeijer R, Voskuil M, Greving JP, Bots ML, Doevendans PA, Stella PR. Short versus long duration of dual antiplatelet therapy following drug-eluting stents: a meta-analysis of randomised trials. *Neth Heart J* 2018;26:242-51.
200. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, et al. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:2414-27.
201. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Chun WJ, Park YH, Jang WJ, et al. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:2428-37.
202. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2211-21.
203. Costa F, Vranckx P, Leonardi S, Moscarella E, Ando G, Calabro P, et al. Impact of clinical presentation on ischaemic and bleeding outcomes in patients receiving 6- or 24-month duration of dual-antiplatelet therapy after stent implantation: a pre-specified analysis from the PRODIGY (Prolonging Dual-Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia) trial. *Eur Heart J* 2015;36:1242-51.
204. Palmerini T, Bruno AG, Gilard M, Morice MC, Valgimigli M, Montalescot G, et al. Risk-Benefit Profile of Longer-Than-1-Year Dual-Antiplatelet Therapy Duration After Drug-Eluting Stent Implantation in Relation to Clinical Presentation. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e007541.
205. Yin SH, Xu P, Wang B, Lu Y, Wu QY, Zhou ML, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2019;365:l2222.
206. Costa F, Van Klaveren D, Feres F, James S, Raber L, Pilgrim T, et al. Dual Antiplatelet Therapy Duration Based on Ischemic and Bleeding Risks After Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:741-54.
207. Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, Windecker S, Steg PG, Yeh RW, et al. Benefits and Risks of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Everolimus-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:138-47.
208. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
209. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
210. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1566-79.
211. Wang S, Xiu J, Liao W, Liao Y, Bin J. Relative Effect of Current Intensive Lipid-Lowering Drugs on Cardiovascular Outcomes in Secondary Prevention- A Meta-Analysis of 12 Randomized Trials. *Circ J* 2019.
212. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:31-46.
213. Sociedad Argentina de Cardiología. Actualización del Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:6-9.

214. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1576-83.
215. 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.
216. Gianni M, Bosch J, Pogue J, Probstfield J, Dagenais G, Yusuf S, et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur Heart J* 2007;28:1382-8.
217. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, Simoons ML, Fox KM. Perindopril and beta-blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. *Am Heart J* 2015;170:1092-8.
218. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:837-48.
219. Kimchi A, Lee G, Amsterdam E, Fujii K, Krieg P, Mason DT. Increased exercise tolerance after nitroglycerin oral spray: a new and effective therapeutic modality in angina pectoris. *Circulation* 1983;67:124-7.
220. Thadani U, Wittig T. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging multicenter study to determine the effect of sublingual nitroglycerin spray on exercise capacity in patients with chronic stable angina. *Clin Med Insights Cardiol* 2012;6:87-95.
221. Thadani U. Challenges with nitrate therapy and nitrate tolerance: prevalence, prevention, and clinical relevance. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:287-301.
222. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-36.
223. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-71.
224. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
225. Huang HL, Fox KA. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis. *Scott Med J* 2012;57:69-75.
226. Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:330-41.
227. 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.
228. Bauters C, Lemesle G, Meurice T, Tricot O, de Groote P, Lamblin N. Prognostic impact of ss-blocker use in patients with stable coronary artery disease. *Heart* 2014;100:1757-61.
229. Jaradat M, Shetty K, Hasan M, Malik AO, Shawo A, Ahsan C, et al. Beta-blockers do not provide survival benefit in a population with angiographic coronary artery disease without myocardial infarction or reduced ejection fraction: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;223:976-80.
230. Motivala AA, Parikh V, Roe M, Dai D, Abbott JD, Prasad A, et al. Predictors, Trends, and Outcomes (Among Older Patients \geq 65 Years of Age) Associated With Beta-Blocker Use in Patients With Stable Angina Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the NCDR Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1639-48.
231. Zhang H, Yuan X, Zhang H, Chen S, Zhao Y, Hua K, et al. Efficacy of Long-Term beta-Blocker Therapy for Secondary Prevention of Long-Term Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Circulation* 2015;131:2194-201.
232. 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.
233. Packer M. Drug therapy. Combined beta-adrenergic and calcium-entry blockade in angina pectoris. *N Engl J Med* 1989;320:709-18.
234. 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.
235. 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.
236. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium 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.
237. Alderman MH, Cohen H, Roque R, Madhavan S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997;349:594-8.
238. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31.
239. Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi TD. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:507-14.
240. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64:1757-65.
241. Borer JS, Le Heuzey JY. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I(f) current inhibitor. *Am J Ther* 2008;15:461-73.
242. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817-23.
243. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, Investigators A. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. *Int J Cardiol* 2013;168:789-94.
244. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-45.
245. Borer JS, Swedberg K, Komajda M, Ford I, Tavazzi L, Bohm M, et al. Efficacy Profile of Ivabradine in Patients with Heart Failure plus Angina Pectoris. *Cardiology* 2017;136:138-44.

246. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091-9.
247. Banach M, Rysz J, Goch A, Mikhailidis DP, Rosano GM. The role of trimetazidine after acute myocardial infarction. *Curr Vasc Pharmacol* 2008;6:282-91.
248. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003614.
249. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014;177:780-5.
250. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, Berry C, Camici PG, Kaski JC, et al. Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization. *Eur Heart J* 2019.
251. 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.
252. Saint DA. The cardiac persistent sodium current: an appealing therapeutic target? *Br J Pharmacol* 2008;153:1133-42.
253. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;27:42-8.
254. 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.
255. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1375-82.
256. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-16.
257. 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 (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2038-45.
258. Savarese G, Rosano G, D'Amore C, Musella F, Della Ratta GL, Pellegrino AM, et al. Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169:262-70.
259. Weisz G, Genereux P, Iniguez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387:136-45.
260. Reddy BM, Weintraub HS, Schwartzbard AZ. Ranolazine: a new approach to treating an old problem. *Tex Heart Inst J* 2010;37:641-7.
261. 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.
262. 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.
263. Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet* 2015;386:691-701.
264. Tarkin JM, Kaski JC. Nicorandil and Long-acting Nitrates: Vasodilator Therapies for the Management of Chronic Stable Angina Pectoris. *Eur Cardiol* 2018;13:23-8.
265. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, et al. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:120-32.
266. 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.
267. Time Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358:951-7.
268. 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.
269. 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.
270. 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.
271. Baron SJ, Chinnakondepalli K, Magnuson EA, Kandzari DE, Puskas JD, Ben-Yehuda O, et al. Quality-of-Life After Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left-Main Disease: Results From the EXCEL Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3113-22.
272. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Osnabrugge RL, Kappetein AP, Morice MC, et al. Quality of Life After Surgery or DES in Patients With 3-Vessel or Left Main Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2039-50.
273. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Spertus JA, Farkouh ME, Fuster V, et al. Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1581-90.
274. 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.
275. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859.
276. 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.
277. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734-44; discussion 44-5.
278. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:S43-62.
279. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:S2-22.
280. Velicki L, Cemerlic-Adjic N, Pavlovic K, Mihajlovic BB, Bankovic D, Mihajlovic B, et al. Clinical performance of the EuroSCORE II compared with the previous EuroSCORE iterations. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:288-97.

281. Carosella VC, Navia JL, Al-Ruzzeah S, Grancelli H, Rodriguez W, Cardenas C, et al. The first Latin-American risk stratification system for cardiac surgery: can be used as a graphic pocket-card score. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:203-8.
282. Carosella V, Grancelli H, Rodríguez W, Sellanes M, Cáceres M, Cohen Arazi H, et al. Primer puntaje de riesgo latinoamericano en cirugía cardíaca (ArgenSCORE): validación externa y temporal a 10 años de su desarrollo. *Rev Argent Cardiol* 2011;79:500-7.
283. Campos CM, Garcia-Garcia HM, van Klaveren D, Ishibashi Y, Cho YK, Valgimigli M, et al. Validity of SYNTAX score II for risk stratification of percutaneous coronary interventions: A patient-level pooled analysis of 5,433 patients enrolled in contemporary coronary stent trials. *Int J Cardiol* 2015;187:111-5.
284. Sotomi Y, Cavalcante R, van Klaveren D, Ahn JM, Lee CW, de Winter RJ, et al. Individual Long-Term Mortality Prediction Following Either Coronary Stenting or Bypass Surgery in Patients With Multivessel and/or Unprotected Left Main Disease: An External Validation of the SYNTAX Score II Model in the 1,480 Patients of the BEST and PRECOMBAT Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1564-72.
285. Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C, de Vries T, Morel MA, van Es GA, et al. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:272-7.
286. Zhao M, Stampf S, Valina C, Kienzle RP, Ferenc M, Gick M, et al. Role of euroSCORE II in predicting long-term outcome after percutaneous catheter intervention for coronary triple vessel disease or left main stenosis. *Int J Cardiol* 2013;168:3273-9.
287. Cavalcante R, Sotomi Y, Mancone M, Whan Lee C, Ahn JM, Onuma Y, et al. Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: a pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *Eur Heart J* 2017;38:1969-77.
288. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, et al. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet* 2018;391:939-48.
289. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, Adabag S, Canoniero M, Yannopoulos D, et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1421-31.
290. Ahn JM, Park DW, Lee CW, Chang M, Cavalcante R, Sotomi Y, et al. Comparison of Stenting Versus Bypass Surgery According to the Completeness of Revascularization in Severe Coronary Artery Disease: Patient-Level Pooled Analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1415-24.
291. Toth G, De Bruyne B, Casselman F, De Vroey F, Pyxaras S, Di Serafino L, et al. Fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2013;128:1405-11.
292. Blazek S, Holzhey D, Jungert C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, et al. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:20-6.
293. Blazek S, Rossbach C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, et al. Comparison of sirolimus-eluting stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 7-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:30-8.
294. Giacoppo D, Colleran R, Cassese S, Frangieh AH, Wiebe J, Joner M, et al. Percutaneous Coronary Intervention vs Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Left Main Coronary Artery Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017;2:1079-88.
295. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, et al. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2223-35.
296. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:2743-52.
297. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:1204-12.
298. Chang M, Ahn JM, Lee CW, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, et al. Long-Term Mortality After Coronary Revascularization in Nondiabetic Patients With Multivessel Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:29-36.
299. Cavalcante R, Sotomi Y, Lee CW, Ahn JM, Farooq V, Tateishi H, et al. Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention or Bypass Surgery in Patients With Unprotected Left Main Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:999-1009.
300. Kim YH, Ahn JM, Park DW, Song HG, Lee JY, Kim WJ, et al. Impact of ischemia-guided revascularization with myocardial perfusion imaging for patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:181-90.
301. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:355-65.
302. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation* 2003;108:1655-61.
303. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, et al. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1543-50.
304. Marso SP, Mercado N, Maehara A, Weisz G, Mintz GS, McPherson J, et al. Plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with metabolic syndrome or diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:S42-52.
305. Schwartz L, Bertolet M, Feit F, Fuentes F, Sako EY, Toosi MS, et al. Impact of completeness of revascularization on long-term cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:166-73.
306. Dargas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, Yang M, Schoos MM, Macaya C, et al. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1189-97.
307. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1006-13.
308. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000354.

309. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension* 2015;65:1372-407.
310. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014;113:1753-64.
311. Rosenson RS, Kent ST, Brown TM, Farkouh ME, Levitan EB, Yun H, et al. Underutilization of high-intensity statin therapy after hospitalization for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:270-7.
312. Shah NS, Huffman MD, Ning H, Lloyd-Jones DM. Trends in myocardial infarction secondary prevention: The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), 1999-2012. *J Am Heart Assoc* 2015;4.
313. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
314. Lauffenburger JC, Robinson JG, Oramasionwu C, Fang G. Racial/Ethnic and gender gaps in the use of and adherence to evidence-based preventive therapies among elderly Medicare Part D beneficiaries after acute myocardial infarction. *Circulation* 2014;129:754-63.
315. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:177-86.
316. Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey EP, Fahdi IE, Bryson CL, Melnyk SD, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:186-93.
317. Guadagnoli E, Normand SL, DiSalvo TG, Palmer RH, McNeil BJ. Effects of treatment recommendations and specialist intervention on care provided by primary care physicians to patients with myocardial infarction or heart failure. *Am J Med* 2004;117:371-9.
318. Ho PM, Luther SA, Masoudi FA, Gupta I, Lowy E, Maynard C, et al. Inpatient and follow-up cardiology care and mortality for acute coronary syndrome patients in the Veterans Health Administration. *Am Heart J* 2007;154:489-94.
319. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93.
320. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation* 2009;119:1883-91.
321. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989;110:101-7.
322. 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.
323. 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.
324. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592-7.
325. Mattera 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.
326. Bourque JM, Holland BH, Watson DD, Beller GA. Achieving an exercise workload of > or = 10 metabolic equivalents predicts a very low risk of inducible ischemia: does myocardial perfusion imaging have a role? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:538-45.
327. 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.
328. 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.
329. Nallamothu N, Ghods M, Heo J, Iskandrian AS. Comparison of thallium-201 single-photon emission computed tomography and electrocardiographic response during exercise in patients with normal rest electrocardiographic results. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:830-6.
330. 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.
331. Mowatt G, Vale L, Brazzelli M, Hernandez R, Murray A, Scott N, et al. Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of myocardial perfusion scintigraphy for the diagnosis and management of angina and myocardial infarction. *Health Technol Assess* 2004;8:iii-iv, 1-207.
332. Gibbons RJ, Miller TD. Should extensive myocardial ischaemia prompt revascularization to improve outcomes in chronic coronary artery disease? *Eur Heart J* 2015;36:2281-7.
333. 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.
334. 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.
335. Sicari R, Pasanisi E, Venneri L, Landi P, Cortigiani L, Picano E, et al. Stress echo results predict mortality: a large-scale multicenter prospective international study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:589-95.
336. Marwick TH, Case C, Sawada S, Rimmerman C, Brenneman P, Kovacs R, et al. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:754-60.
337. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S, Nedeljkovic M, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. *Circulation* 1994;90:1168-76.
338. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Montana P, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:282-91.
339. Kang SH, Park GM, Lee SW, Yun SC, Kim YH, Cho YR, et al. Long-Term Prognostic Value of Coronary CT Angiography in Asymptomatic Type 2 Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1292-300.

340. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Bartorelli AL, Bertella E, Antonioli L, et al. A long-term prognostic value of coronary CT angiography in suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:690-701.
341. Gargiulo P, Dellegrottaglie S, Bruzzese D, Savarese G, Scala O, Ruggiero D, et al. The prognostic value of normal stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:574-82.
342. Foley JR, Plein S, Greenwood JP. Assessment of stable coronary artery disease by cardiovascular magnetic resonance imaging: Current and emerging techniques. *World J Cardiol* 2017;9:92-108.
343. 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.
344. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;155:772-9.
345. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, Brinton EA, Jacobson TA. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol* 2013;7:472-83.
346. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn JL, Lee JL, Schneeweiss S, Solomon DH, et al. The impact of reducing cardiovascular medication copayments on health spending and resource utilization. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1817-24.
347. Gagne JJ, Choudhry NK, Kesselheim AS, Polinski JM, Hutchins D, Matlin OS, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:400-7.
348. Vawter L, Tong X, Gemilyan M, Yoon PW. Barriers to antihypertensive medication adherence among adults--United States, 2005. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:922-9.
349. Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2508-13.
350. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, et al. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:406-41.
351. Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox--medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med* 2010;362:1553-5.
352. Cedeno Mora S, Goicoechea M, Torres E, Verdalles U, Perez de Jose A, Verde E, et al. Cardiovascular risk prediction in chronic kidney disease patients. *Nefrologia* 2017;37:293-300.
353. Ariyamuthu VK, Balla S, Chaudhary K. Ischemic heart disease in patients undergoing dialysis. *Hosp Pract (1995)* 2012;40:33-9.
354. 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.
355. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:S1-153.
356. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Gregson H, Streather CP, Collinson PO, et al. Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2207-14.
357. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Baines L, Lord S, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD008691.
358. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, Bouchelouche K, Gormsen LC, Pedersen BB, et al. Diagnostic Performance of Coronary CT Angiography and Myocardial Perfusion Imaging in Kidney Transplantation Candidates. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:553-62.
359. 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.
360. Allon M. Evidence-based cardiology in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1934-43.
361. Ashrith G, Elayda MA, Wilson JM. Revascularization options in patients with chronic kidney disease. *Tex Heart Inst J* 2010;37:9-18.
362. Lopez-Gomez JM, Verde E, Perez-Garcia R. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1998;68:S92-8.
363. Mavrakanas TA, Charytan DM. Cardiovascular complications in chronic dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25:536-44.
364. Jukema JW, Timal RJ, Rotmans JI, Hensen LCR, Buiten MS, de Bie MK, et al. Prophylactic Use of Implantable Cardioverter-Defibrillators in the Prevention of Sudden Cardiac Death in Dialysis Patients. *Circulation* 2019;139:2628-38.
365. Moreno Collazos JE, Cruz Bermúdez HF. Ejercicio físico y enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2015;35:212-9.
366. Gonzalez-Romo F, Picazo JJ, Garcia Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update]. *Rev Esp Quimioter* 2017;30:142-68.
367. Critchley JA, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD003041.
368. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2002;137:494-500.
369. The Tobacco Use Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Representatives SC. A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence. A US Public Health Service Report. *JAMA* 2000;283:3244-54.
370. Actualizaciones latinoamericanas sobre prevención y tratamiento del tabaquismo. Coalición Latinoamericana de Profesionales de la Salud Para el Tratamiento de la Dependencia al Tabaco. Actualizaciones ISBN 978-607-9073-00-8.indd - 29/09/10. 2010.
371. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD000165.
372. Lai DT, Cahill K, Qin Y, Tang JL. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006936.
373. From Attebring M, Herlitz J, Berndt AK, Karlsson T, Hjalmarson A. Are patients truthful about their smoking habits? A validation of self-report about smoking cessation with biochemical markers of smoking activity amongst patients with ischaemic heart disease. *J Intern Med* 2001;249:145-51.
374. Twardella D, Kupper-Nybelen J, Rothenbacher D, Hahmann H, Wusten B, Brenner H. Short-term benefit of smoking cessation in patients with coronary heart disease: estimates based on self-reported smoking data and serum cotinine measurements. *Eur Heart J* 2004;25:2101-8.

375. DiClemente CC, Prochaska JO, Fairhurst SK, Velicer WF, Velasquez MM, Rossi JS. The process of smoking cessation: an analysis of precontemplation, contemplation, and preparation stages of change. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:295-304.
376. Prochaska JO, Velicer WF, Guadagnoli E, Rossi JS, DiClemente CC. Patterns of Change: Dynamic Typology Applied to Smoking Cessation. *Multivariate Behav Res* 1991;26:83-107.
377. Stead LF, Carroll AJ, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD001007.
378. Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, Gilbert SJ, Targett DA, Strahs KR. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2002;162:1267-76.
379. Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Saf* 1998;18:297-308.
380. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1994;154:989-95.
381. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335:1792-8.
382. Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:622-31.
383. Fagerstrom K, Nakamura M, Cho HJ, Tsai ST, Wang C, Davies S, et al. Varenicline treatment for smoking cessation in Asian populations: a pooled analysis of placebo-controlled trials conducted in six Asian countries. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2165-73.
384. Kalayci A, Eren A, Kocabay G, Karabay CY, Gecmen C, Kirma C. Varenicline-induced coronary thrombosis. *Ann Pharmacother* 2013;47:1727-9.
385. 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.
386. Ockene I, Salmoirago-Blotcher E. Varenicline for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Circulation* 2010;121:188-90.
387. Papasavvas T, Alhashemi M, Micklewright D. Association Between Depressive Symptoms and Exercise Capacity in Patients With Heart Disease: A META-ANALYSIS. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2017;37:239-49.
388. Pizzi C, Santarella L, Manfrini O, Chiavaroli M, Agushi E, Cordioli E, et al. [Ischemic heart disease and depression: an underestimated clinical association]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2013;14:526-37.
389. Rovina N, Nikoloutsou I, Katsani G, Dima E, Fransis K, Roussos C, et al. Effectiveness of pharmacotherapy and behavioral interventions for smoking cessation in actual clinical practice. *Ther Adv Respir Dis* 2009;3:279-87.
390. Kittle J, Lopes RD, Huang M, Marquess ML, Wilson MD, Ascher J, et al. Cardiovascular adverse events in the drug-development program of bupropion for smoking cessation: A systematic retrospective adjudication effort. *Clin Cardiol* 2017;40:899-906.
391. 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.
392. 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.
393. Mock MB, Reeder GS, Schaff HV, Holmes DR, Jr, Vlietstra RE, Smith HC, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass. Isn't it time for a randomized trial? *N Engl J Med* 1985;312:916-9.
394. Cassar A, Holmes DR, Jr, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1130-46.
395. Murphy ML, Hultgren HN, Detre K, Thomsen J, Takaro T. Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1977;297:621-7.
396. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S1-S2.
397. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S13-S28.
398. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)/Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
399. Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018;392:477-86.
400. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjornsdottir S, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:1720-32.
401. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation* 2019;139:2228-37.
402. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1628-37.
403. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
404. Mari A, Tura A, Natali A, Laville M, Laakso M, Gabriel R, et al. Impaired beta cell glucose sensitivity rather than inadequate compensation for insulin resistance is the dominant defect in glucose intolerance. *Diabetologia* 2010;53:749-56.
405. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006;113:1888-904.
406. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol* 2008;102:5L-9L.
407. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;128:40-50.
408. 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR). Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación 2018. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001444cnt-2019-04_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf.

409. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017;389:37-55.
410. Engelgau MM, Colagiuri S, Ramachandran A, Borch-Johnsen K, Narayan KM, Atlanta Meeting G. Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions. *Diabetes Technol Ther* 2004;6:874-82.
411. Mensah GA, Brown DW, Croft JB, Greenlund KJ. Major coronary risk factors and death from coronary heart disease: baseline and follow-up mortality data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). *Am J Prev Med* 2005;29:68-74.
412. Is the Current Definition for Diabetes Relevant to Mortality Risk From All Causes and Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases? *Diabetes Care* 2003;26:688-96.
413. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
414. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509-26.
415. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890-909.
416. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
417. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
418. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158:825-30.
419. American Diabetes A. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S103-S23.
420. 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.
421. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2234-43.
422. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019.
423. Look ARG, Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566-75.
424. American Diabetes A, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S61-78.
425. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Koudi E, Niebauer J, Reiner Z, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005-33.
426. American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S90-S102.
427. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393:31-9.
428. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
429. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
430. Marso SP, Bain SC, Conso A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
431. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
432. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519-29.
433. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
434. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121-30.
435. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-51.
436. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:69-79.
437. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO)/The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39:763-816.
438. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:e285-e350.