



Guía ESC 2024

sobre el diagnóstico y
el tratamiento de los síndromes
coronarios crónicos

Desarrollada por el Grupo de Trabajo de la Sociedad
Europea de Cardiología (ESC) sobre el diagnóstico y
el tratamiento de los síndromes coronarios crónicos

Aprobada por la *European Association
for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS)



ESC

European Society
of Cardiology

SEC: 2025-A



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGÍA
Publicación oficial

Guía ESC 2024 sobre el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios crónicos

2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes

Desarrollada por el Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios crónicos

Aprobada por la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS)

Traducción de la Sociedad Española de Cardiología de la guía original *2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes* (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>); la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) no es responsable del contenido de esta traducción.

© *The European Society of Cardiology* 2024. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com

Autores/miembros del Grupo de Trabajo: Christiaan Vrints^{*†}, (coordinador) (Bélgica), Felicita Andreotti^{*†}, (coordinadora) (Italia), Konstantinos C. Koskinas[‡], (coordinador del grupo de trabajo) (Suiza), Xavier Rossello[‡], (coordinador del grupo de trabajo) (España), Marianna Adamo (Italia), James Ainslie (Reino Unido), Adrian Paul Banning (Reino Unido), Andrzej Budaj (Polonia), Ronny R. Buechel (Suiza), Giovanni Alfonso Chiariello (Italia), Alaide Chieffo (Italia), Ruxandra Maria Christodorescu (Rumanía), Christi Deaton (Reino Unido), Torsten Doent[†] (Alemania), Hywel W. Jones (Reino Unido), Vijay Kunadian (Reino Unido), Julinda Mehilli (Alemania), Milan Milojevic[†] (Serbia), Jan J. Piek (Países Bajos), Franciasca Pugliese (Reino Unido), Andrea Rubboli (Italia), Anne Grete Semb (Noruega), Roxy Senior (Reino Unido), Jurrien M. ten Berg (Países Bajos), Eric Van Belle (Francia), Emeline M. Van Craenenbroeck (Bélgica), Rafael Vidal-Perez (España), Simon Winther (Dinamarca) y Grupo de Documentos Científicos de la ESC.

Revisores del documento: Michael Borger, (coordinador de revisión de la GPC) (Alemania), Ingibjörg J. Gudmundsdóttir, (coordinador de revisión de la GPC) (Islandia), Juhani Knuuti, (coordinador de revisión de la GPC) (Finlandia), Ingo Ahrens (Alemania), Michael Böhm (Alemania), Sergio Buccheri (Italia), Davide Capodanno (Italia), Evald Høj Christiansen (Dinamarca), Jean-Philippe Collet[‡] (Francia), Kenneth Dickstein (Noruega), Christian Eek (Noruega), Volkmar Falk (Alemania), Peter A. Henriksen (Reino Unido), Borja Ibanez (España), Stefan James (Suecia), Sasko Kedev (Macedonia), Lars Køber (Dinamarca), Martha Kyriakou (Chipre), Emma F. Magavern (Reino Unido), Angelia McInerney (Irlanda), Caius Ovidiu Mersha (Rumanía), Borislava Mihaylova (Reino Unido), Richard Mindham (Reino Unido), Lis Neubeck (Reino Unido), Franz-Josef Neumann (Alemania), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Pasquale Paolisso (Italia), Valeria Paradies (Países Bajos), Agnes A. Pasquet (Bélgica), Massimo Piepoli (Italia), Eva Prescott (Dinamarca), Amina Rakisheva (Kazajstán), Bianca Rocca (Italia), Marc Ruel (Canadá), Sigrid Sandner (Austria), Antti Saraste (Finlandia), Karolina Szummer (Suecia), Ilonca Vaartjes (Países Bajos), William Wijns (Irlanda), Stephan Windecker (Suiza), Adam Witkowski (Polonia), Marija Zdrakovic (Serbia) y Katja Zeppenfeld (Países Bajos).

[‡]El Profesor Jean-Philippe Collet lamentablemente falleció durante el desarrollo de esta guía. Su contribución a esta guía fue, como siempre, muy valorada.

^{*}Los dos coordinadores contribuyeron de igual manera en la elaboración del documento y ambos son primeros autores.

[‡] Los dos coordinadores del Grupo de Trabajo contribuyeron de igual manera en la elaboración del documento.

[†]Representante de la Association European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).

***Autores para correspondencia:** Christiaan Vrints, Department of Cardiology, Antwerp University Hospital, Edegem, Bélgica y Research Group Cardiovascular Diseases, GENCOR, University of Antwerp, Amberes, Bélgica. Tel: +32 3 8213571, correo electrónico: christiaan.vrints@uantwerpen.be; y Felicita Andreotti, Cardiovascular Science Department, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS, Roma, Italia y Cardio-Thoracic Department, Catholic University Medical School, Roma, Italia. Tel: +39 06 30154187, correo electrónico: felicita.andreotti@unicatt.it.

Versión en español traducida por María E. García Cameselle; traducción revisada por Rafael Gonzalez-Manzanares (Grupo Jóvenes Cardiólogos de la Sociedad Española de Cardiología) y por David Vivas y Ana Belén Cid Alvarez, coordinadores del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología para esta guía.

La lista de miembros del Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica se recoge en el anexo.

Entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA).

Consejos: Council for Cardiology Practice.

Grupos de Trabajo: Cirugía Cardiovascular, Fármacoterapia Cardiovascular, Fisiopatología Coronaria y Microcirculación, Trombosis.

Foro de Pacientes.

La filiación de los autores y miembros del Grupo de Trabajo se recoge en el anexo.

Las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos participantes en el desarrollo de esta guía están disponibles en la página web de la ESC: <https://www.escardio.org/Guidelines>. Los documentos suplementarios y las tablas de evidencia se pueden consultar en la página web de *European Heart Journal* y en la página web de la ESC.

Descargo de responsabilidad. Esta guía recoge la opinión de la ESC y se ha elaborado tras el estudio minucioso de los datos y la evidencia disponibles hasta la fecha. La ESC no es responsable en caso de que exista alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la GPC de la ESC y cualquier otra recomendación oficial o GPC publicada por autoridades relevantes de la sanidad pública, particularmente en lo que se refiere al buen uso de la atención sanitaria y las estrategias terapéuticas. Se espera que los profesionales de la salud tengan en consideración esta GPC a la hora de tomar decisiones clínicas, así como al implementar estrategias médicas preventivas, diagnósticas o terapéuticas. No obstante, esta guía no anula la responsabilidad individual de cada profesional al tomar las decisiones oportunas relativas a cada paciente, de acuerdo con dicho paciente y, cuando fuera necesario, con su tutor o representante legal. Además, las GPC de la ESC no eximen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y GPC actualizadas emitidas por autoridades sanitarias competentes. Es también responsabilidad del profesional verificar la normativa y la legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos. La ESC advierte a los lectores que el lenguaje técnico puede ser malinterpretado y declina cualquier responsabilidad a este respecto.

Autorizaciones: El contenido de esta GPC de la ESC se publica exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización se solicitará por escrito a Oxford University Press, editorial de *European Heart Journal* y representante autorizado de la ESC para estas cuestiones (journals.permissions@oup.com).

Palabras clave

Angina estable · Aterosclerosis · Enfermedad arterial coronaria · Enfermedad microvascular · Equipo cardiológico · Guías de Práctica Clínica · Isquemia miocárdica · MRRP/MERP · Probabilidad clínica · Pruebas/ algoritmos diagnósticos · Resultados · Revascularización miocárdica · Síndromes coronarios crónicos · Toma de decisiones compartida · Tratamiento antianginoso · Tratamiento antitrombótico · Tratamiento hipolipemiante · Vasoespasmo

CONTENIDO

1. Preámbulo	8	3.3.4. Algoritmo diagnóstico y selección de las pruebas más apropiadas	36
2. Introducción	9	3.3.5. Evaluación del riesgo de eventos adversos	41
2.1. Evolución de los conceptos fisiopatológicos de los síndromes coronarios crónicos	9	3.4. PASO 4: Tratamiento inicial	43
2.2. Síndromes coronarios crónicos: presentaciones clínicas (figura 1)	9	4. Tratamiento basado en las guías de práctica clínica	43
2.3. Cambios en las estrategias epidemiológicas y terapéuticas	11	4.1. Educación del paciente, optimización del estilo de vida para el control de los factores de riesgo y ejercicio físico	43
2.4. ¿Qué hay nuevo en la edición de 2024?	11	4.1.1. Educación del paciente	43
3. Estrategia paso a paso para el diagnóstico y tratamiento inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico	19	4.1.2. Aspectos clave de las intervenciones en el estilo de vida para el control de los factores de riesgo	43
3.1. PASO 1: Evaluación clínica general	19	4.1.2.1. Tabaquismo y abuso de sustancias	44
3.1.1. Historia clínica, diagnóstico diferencial y exploración física	19	4.1.2.2. Control del peso	44
3.1.2. Pruebas básicas: electrocardiograma de 12 derivaciones y análisis bioquímico	22	4.1.2.3. Dieta y consumo de alcohol	45
3.1.2.1. Electrocardiograma	22	4.1.2.4. Salud mental	45
3.1.2.2. Análisis bioquímico	23	4.1.2.5. Actividad física y sedentarismo	45
3.2. PASO 2: Pruebas adicionales	24	4.1.3. Ejercicio físico	45
3.2.1. Probabilidad clínica pretest de enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva	24	4.2. Medicación antianginosa/antiisquémica	46
3.2.2. Ecocardiografía transtorácica y resonancia magnética cardíaca en reposo	26	4.2.1. Estrategia general	46
3.2.3. Electrocardiograma de esfuerzo	27	4.2.2. Betabloqueantes	48
3.2.4. Radiografía torácica	28	4.2.3. Terapia combinada	49
3.2.5. Monitorización electrocardiográfica ambulatoria	28	4.3. Tratamiento médico para la prevención de eventos	49
3.3. PASO 3: Confirmación del diagnóstico	28	4.3.1. Fármacos antitrombóticos	49
3.3.1. Imagen anatómica: coronariografía mediante tomografía computarizada	28	4.3.1.1. Fármacos antiagregantes	49
3.3.1.1. Imagen de perfusión mediante tomografía computarizada	29	4.3.1.1.1. Monoterapia con aspirina	49
3.3.1.2. Pronóstico, características de la placa y oportunidad de mejorar los resultados	29	4.3.1.1.2. Monoterapia oral con inhibidores del P2Y ₁₂	49
3.3.1.3. Prerrequisitos establecidos para la coronariografía mediante tomografía computarizada	29	4.3.1.1.2.1. Monoterapia con clopidogrel	49
3.3.2. Imagen funcional	29	4.3.1.1.2.2. Monoterapia con ticagrelor	51
3.3.2.1. Ecocardiografía de estrés	29	4.3.1.1.3. Tratamiento antiagregante doble después de intervencionismo coronario percutáneo	51
3.3.2.2. Gammagrafía de perfusión miocárdica-tomografía computarizada por emisión de fotón único	30	4.3.1.1.4. Tratamiento antitrombótico intensivo prolongado	52
3.3.2.3. Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada	31	4.3.1.1.5. Tratamiento antiagregante doble guiado por el genotipo y el fenotipo	53
3.3.2.4. Resonancia magnética cardíaca	31	4.3.1.2. Tratamiento anticoagulante	54
3.3.2.5. Pruebas no invasivas para la disfunción microvascular	32	4.3.1.2.1. Monoterapia con anticoagulantes orales	54
3.3.3. Pruebas invasivas	33	4.3.1.2.2. Tratamiento combinado con anticoagulantes y antiagregantes tras intervencionismo coronario percutáneo en pacientes con fibrilación auricular u otra indicación de anticoagulación oral	54
3.3.3.1. Coronariografía invasiva	33	4.3.1.3. Cirugía de revascularización coronaria y tratamiento antitrombótico	54
3.3.3.2. Evaluación funcional de la gravedad de la estenosis epicárdica para guiar la revascularización coronaria	34	4.3.1.4. Inhibidores de la bomba de protones	55
3.3.3.3. Evaluación de la disfunción microvascular	35	4.3.2. Fármacos hipolipemiantes	57
3.3.3.4. Pruebas para detectar el vasoespasmo coronario	36	4.3.3. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona/inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina	58
		4.3.4. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1	58
		4.3.5. Fármacos antiinflamatorios para la prevención de eventos	59
		4.4. Revascularización en los síndromes coronarios crónicos	60
		4.4.1. Indicación adecuada de la revascularización miocárdica	60
		4.4.2. Consideraciones adicionales sobre la función ventricular izquierda sistólica reducida: viabilidad miocárdica, revascularización y su modalidad	60

4.4.3. Consideraciones adicionales: revascularización completa frente a revascularización parcial	62	5.3.8. Enfermedad renal crónica	80
4.4.4. Evaluación clínica del riesgo y de la complejidad anatómica	62	5.3.9. Cáncer	80
4.4.5. Elección de la modalidad de revascularización miocárdica	63	5.3.10. Tratamiento óptimo de los pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana	80
4.4.5.1. Pacientes con enfermedad coronaria de uno o dos vasos	63	5.3.11. Grupos social y geográficamente diversos	81
4.4.5.2. Pacientes con enfermedad coronaria del tronco común no protegido	63	5.4. Cribado de la enfermedad coronaria en individuos asintomáticos	81
4.4.5.3. Pacientes con enfermedad coronaria multivaso	65	6. Seguimiento y atención médica a largo plazo	82
4.4.5.4. Impacto del uso de la guía de presión para guiar las intervenciones coronarias percutáneas en pacientes con enfermedad coronaria multivaso	65	6.1. La voz del paciente	82
4.4.5.5. Intervención coronaria percutánea virtual: combinación del mapeo de la presión coronaria y la anatomía coronaria para planificar las intervenciones coronarias percutáneas	66	6.1.1. Comunicación	82
4.4.5.6. Impacto de la imagen intracoronaria para guiar las intervenciones coronarias percutáneas en pacientes con enfermedad coronaria multivaso	66	6.1.2. Depresión y ansiedad	83
4.4.5.7. Revascularización híbrida para pacientes con enfermedad coronaria multivaso	66	6.2. Adherencia y persistencia	83
4.4.6. Toma de decisiones compartida entre el médico y el paciente sobre la realización de revascularización y la elección de la modalidad	67	6.2.1. Adherencia a comportamientos de estilos de vida saludables	83
4.4.7. Protocolos institucionales, rutas asistenciales y calidad de los cuidados	67	6.2.1.1. ¿Por qué los cambios de comportamiento son difíciles?	83
5. Evaluación y tratamiento óptimos para grupos específicos	70	6.2.1.2. ¿Cómo cambiar el comportamiento y fomentar estilos de vida saludables?	83
5.1. Enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca	70	6.2.1.3. Salud digital y móvil (mHealth)	84
5.2. Angina/isquemia sin obstrucción arterial coronaria	72	6.2.1.4. ¿Cómo evaluar la adherencia?	85
5.2.1. Definición	72	6.2.2. Adherencia al tratamiento médico	86
5.2.2. Angina/isquemia en endotipos de arterias coronarias sin obstrucción	73	6.2.2.1. Estrategias para mejorar la adherencia a la medicación	86
5.2.2.1. Angina microvascular	73	6.2.2.2. Estrategias de salud móvil (mHealth) para la adherencia a la medicación	86
5.2.2.2. Angina vasoespástica epicárdica	73	6.3. Diagnóstico de la progresión de la enfermedad	86
5.2.3. Presentaciones clínicas	73	6.3.1. Factores de riesgo de eventos recurrentes en la enfermedad coronaria	87
5.2.4. Pronóstico a corto y largo plazo	73	6.3.2. Organización del seguimiento a largo plazo	87
5.2.5. Diagnóstico	74	6.3.3. Pruebas diagnósticas no invasivas	89
5.2.5.1. Diagnóstico no invasivo	74	6.4. Tratamiento tras el fracaso de la revascularización miocárdica	89
5.2.5.2. Pruebas invasivas de la función coronaria	75	6.4.1. Fracaso de la intervención coronaria percutánea	89
5.2.5.2.1. Pruebas básicas de la función coronaria	75	6.4.2. Tratamiento del fracaso del injerto tras la cirugía de revascularización coronaria	90
5.2.5.2.2. Pruebas vasomotoras coronarias	75	6.5. Angina/isquemia recurrente o refractaria	90
5.2.6. Tratamiento de la angina/isquemia sin obstrucción coronaria	75	6.6. Tratamiento de las complicaciones de la enfermedad	91
5.3. Otros grupos específicos de pacientes	78	7. Mensajes clave	91
5.3.1. Adultos de edad avanzada	78	8. Lagunas en la evidencia	92
5.3.2. Diferencias entre sexos en los síndromes coronarios crónicos	78	9. Mensajes clave de la guía sobre qué hacer y qué no	94
5.3.3. Pacientes con riesgo hemorrágico alto	79	10. Tablas de evidencia	101
5.3.4. Enfermedades reumáticas inflamatorias	79	11. Declaración sobre la disponibilidad de los datos	101
5.3.5. Hipertensión	79	12. Filiaciones de los autores y miembros del grupo de trabajo	101
5.3.6. Fibrilación auricular	79	13. Anexo	101
5.3.7. Valvulopatías cardíacas	80	14. Bibliografía	102

RECOMENDACIONES

Recomendaciones - tabla 1. Recomendaciones sobre la historia clínica, la evaluación de los factores de riesgo y el electrocardiograma en reposo para individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 1)	23
Recomendaciones - tabla 2. Recomendaciones sobre el análisis bioquímico básico en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 2)	24
Recomendaciones - tabla 3. Recomendaciones sobre la estimación, el ajuste y la reclasificación de la probabilidad de enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 3)	26
Recomendaciones - tabla 4. Recomendaciones sobre la ecocardiografía transtorácica en reposo y la resonancia magnética cardíaca en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 4)	27
Recomendaciones - tabla 5. Recomendaciones sobre el ECG de esfuerzo en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 5)	27
Recomendaciones - tabla 6. Recomendaciones sobre la radiografía torácica en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 6)	28
Recomendaciones - tabla 7. Recomendaciones sobre la monitorización electrocardiográfica ambulatoria en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 7)	28
Recomendaciones - tabla 8. Recomendaciones sobre pruebas de imagen anatómicas no invasivas en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico y sobre la angio-TAC coronaria, dependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro (véase también la tabla de evidencia 8) ...	29
Recomendaciones - tabla 9. Recomendaciones sobre pruebas no invasivas en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico – ecocardiografía de estrés, dependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro (véase también la tabla de evidencia 9)	30
Recomendaciones - tabla 10. Recomendaciones sobre pruebas de imagen no invasivas de la función miocárdica en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico – tomografía computarizada por emisión de fotón único/tomografía por emisión de positrones, en reposo y de estrés, y resonancia magnética cardíaca, dependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro (véase también la tabla de evidencia 10)	32
Recomendaciones - tabla 11. Recomendaciones sobre la coronariografía invasiva en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 11)	33
Recomendaciones - tabla 12. Recomendaciones sobre la evaluación funcional de la gravedad de las estenosis epicárdicas durante la coronariografía invasiva para guiar la revascularización (véase también la tabla de evidencia 12)	35
Recomendaciones - tabla 13. Recomendaciones sobre la selección de las pruebas diagnósticas iniciales para individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 13)	41
Recomendaciones - tabla 14. Recomendaciones sobre la definición de riesgo alto de eventos adversos (véase también la tabla de evidencia 14)	42
Recomendaciones - tabla 15. Recomendaciones sobre la reducción del riesgo cardiovascular, cambios en el estilo de vida y ejercicio para pacientes con síndrome coronario crónico establecido (véase también la tabla de evidencia 15)	46
Recomendaciones - tabla 16. Recomendaciones sobre el uso de fármacos antianginosos en pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 16)	48
Recomendaciones - tabla 17. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico de pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 17)	55
Recomendaciones - tabla 18. Recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiante de pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 18)	57
Recomendaciones - tabla 19. Recomendaciones sobre el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 en pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 19)	58
Recomendaciones - tabla 20. Recomendaciones sobre el uso de antiinflamatorios en pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 20)	59
Recomendaciones - tabla 21. Recomendaciones sobre el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 21)	59
Recomendaciones - tabla 22. Recomendaciones sobre la revascularización para pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 22)	67
Recomendaciones - tabla 23. Recomendaciones sobre la modalidad de revascularización para pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 23)	69
Recomendaciones - tabla 24. Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con síndrome coronario crónico e insuficiencia cardíaca crónica (véase también la tabla de evidencia 24)	71
Recomendaciones - tabla 25. Recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con angina/isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva (véase también la tabla de evidencia 25)	77
Recomendaciones - tabla 26. Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes de edad avanzada, mujeres, con riesgo hemorrágico alto, comorbilidades y social/geográficamente diversos (véase también la tabla de evidencia 26)	81
Recomendaciones - tabla 27. Recomendaciones sobre el cribado de la enfermedad coronaria en individuos asintomáticos (véase también la tabla de evidencia 27)	82
Recomendaciones - tabla 28. Recomendaciones sobre la adherencia al tratamiento médico y a los cambios en el estilo de vida (véase también la tabla de evidencia 28)	86
Recomendaciones - tabla 29. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la progresión de la enfermedad en pacientes con síndrome coronario crónico establecido (véase también la tabla de evidencia 29)	89

Recomendaciones - tabla 30. Recomendaciones sobre el tratamiento tras el fracaso de la revascularización (véase también la tabla de evidencia 30).....	90
Recomendaciones - tabla 31. Recomendaciones sobre la angina/isquemia recurrente o refractaria (véase también la tabla de evidencia 31).....	91

TABLAS

Tabla 1. Clases de recomendaciones	8
Tabla 2. Niveles de evidencia.....	8
Tabla 3. Recomendaciones nuevas más importantes	11
Tabla 4. Recomendaciones revisadas.....	16
Tabla 5. Clasificación de la angina de esfuerzo según la <i>Canadian Cardiovascular Society</i>	22
Tabla 6. Pruebas no invasivas de primera línea para individuos con sospecha de síndrome coronario crónico	39
Tabla 7. Consejos prácticos sobre el asesoramiento y las intervenciones sobre el estilo de vida.....	44
Tabla 8. Opciones de tratamiento antitrombótico intensivo prolongado.....	53
Tabla 9. Resumen de la evidencia de estudios comparativos entre las intervenciones coronarias percutáneas y la cirugía de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad coronaria de tronco común	64
Tabla 10. Mensajes clave de la guía sobre qué hacer y qué no	94

FIGURAS

Figura 1. (Ilustración central) Presentaciones clínicas de los síndromes coronarios crónicos y los mecanismos de la isquemia miocárdica.....	10
Figura 2. Estrategia paso a paso para la atención inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico	20
Figura 3. Síntomas principales de los SCC: angina y disnea de esfuerzo	21
Figura 4. Estimación de la probabilidad clínica de enfermedad coronaria obstructiva.....	25
Figura 5. Ajuste y reclasificación de la probabilidad clínica estimada de enfermedad coronaria obstructiva.....	36
Figura 6. Pruebas de primera línea apropiadas para individuos con sospecha de síndrome coronario crónico	37
Figura 7. Atención médica inicial de individuos sintomáticos con sospecha de síndrome coronario crónico	38
Figura 8. Confirmación y descarte de la enfermedad coronaria obstructiva significativa mediante pruebas secuenciales anatómicas (angio-TAC coronaria) y funcionales (ecocardiografía de estrés con dobutamina).....	40
Figura 9. Combinaciones posibles de fármacos antianginosos....	47
Figura 10. Fármacos antitrombóticos para los síndromes coronarios crónicos: objetivos farmacológicos	50
Figura 11. Tratamiento antitrombótico de los pacientes con síndrome coronario crónico sometidos a una intervención coronaria percutánea.....	52
Figura 12. Prevalencia de las características de la enfermedad en pacientes con ANOCA/INOCA referidos a pruebas invasivas de la función coronaria	72

Figura 13. Algoritmo diagnóstico para pacientes con angina/isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva	74
Figura 14. Provocación del espasmo y protocolo para pruebas funcionales.....	76
Figura 15. Tratamiento de la angina/isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva	77
Figura 16. Acciones sobre las cinco dimensiones de la adherencia al tratamiento.....	84
Figura 17. Estrategias para la adherencia a largo plazo a un estilo de vida saludable	85
Figura 18. Estrategia para el seguimiento de los pacientes con síndrome coronario agudo establecido	88

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

99mTc	tecnecio-99m
ACI	angiografía coronaria invasiva
ACO	anticoagulantes orales
ACOD	anticoagulantes orales directos
AMC	asistencia mecánica circulatoria
AMV	angina microvascular
Angio-TAC	coronariografía mediante tomografía computarizada
ANOCA	angina sin enfermedad coronaria obstructiva
ARA	antagonista de los receptores de la angiotensina
ARC-HBR	<i>Academic Research Consortium for High Bleeding Risk</i>
ARM	antagonista del receptor de mineralcorticoides
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
AVK	antagonista de la vitamina K
BARC	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>
BCC	bloqueadores de los canales del calcio
BRI	bloqueo de rama izquierda
CABG	cirugía de revascularización coronaria
CAC	calcificación arterial coronaria
CACS	score de calcio coronario
CACS-CL	Modelo CACS + probabilidad clínica ponderada por factores de riesgo
CFC	capacidad de flujo coronario
CHA ₂ DS ₂ -VAS _c	insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer)
cLDL	colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
cLDL	colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
cPD	cociente de presión diastólica
CYP2C19	citocromo P450 2C19
CYP3A4	citocromo P450 3A4
CZT	teluro de cadmio-zinc
DA	arteria descendente anterior
DAI	desfibrilador automático implantable
DHP	dihidropiridinas
DIT	dilatación isquémica transitoria

DM	diabetes mellitus	mHealth	atención médica basada en dispositivos móviles (simplemente o salud móvil)
DMC	disfunción microvascular coronaria		
EAC	enfermedad arterial coronaria	MIDCAB	cirugía de revascularización coronaria mínimamente invasiva
EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>		
EACVI	<i>European Association of Cardiovascular Imaging</i>	NND	número necesario para dañar
EAP	enfermedad arterial periférica	NTG	nitroglicerina
ECA	ensayo clínico aleatorizado	NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ECC	electrocardiograma	OCT	tomografía de coherencia óptica
ECV	enfermedad cardiovascular	OR	<i>odds ratio</i>
EMA	Agencia Europea de Medicamentos	PA	presión arterial
ERC	enfermedad renal crónica	PAR	receptores activados por la proteasa
ESC	Sociedad Europea de Cardiología	PCRas	proteína C reactiva de alta sensibilidad
FA	fibrilación auricular	PCSK9	proteína convertasa subtilisina kexina de tipo 9
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo		
GI	gastrointestinal	Pd/Pa	cociente de presión coronaria distal a presión aórtica
GIP	polipéptido insulínico dependiente de glucosa	PDE-5	fosfodiesterasa-5
GLP-1	péptido similar al glucagón tipo 1	PET	tomografía por emisión de positrones
HbA _{1c}	hemoglobina glicosilada	PPT	probabilidad pretest
HMR	Resistencia microvascular en hiperemia	PROMs	medidas de resultados referidos por los pacientes
HR	<i>hazard ratio</i>		
i.c.	intracoronario	QFR	cociente de flujo cuantitativo
i.v.	intravenoso	RF-CL	probabilidad clínica ponderada por factores de riesgo
IAMCEST	infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	RFC	reserva de flujo coronario
IAMSEST	infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST	RFF	reserva fraccional de flujo
IC	insuficiencia cardiaca	RFF	reserva fraccional de flujo
IC-FEc	insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada	RFM	reserva de flujo miocárdico
IC-FElr	insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida	RM	resonancia magnética
IC-FEr	insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida	RMC	resonancia magnética cardiaca
ICP	intervención coronaria percutánea (también intervencionismo coronario percutáneo)	RR	riesgo relativo
IECA	inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	RRF	reserva relativa de flujo
iFR	índice diastólico instantáneo sin ondas	RRM	reserva de resistencia microvascular
IM	infarto de miocardio	RTG	realce tardío de gadolinio
IMC	índice de masa corporal	RVFC	reserva de velocidad de flujo coronario
INOCA	isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva	SCA	síndrome coronario agudo
INR	índice internacional normalizado	SCC	síndrome coronario crónico
iRM	índice de resistencia microcirculatoria	SGLT2	cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>	SLF	<i>stents</i> liberadores de fármacos
IVUS	ecografía intravascular	SPECT	tomografía computarizada por emisión de fotón único
LES	lupus eritematoso sistémico	SRA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
lpm	latidos por minuto	STS-PROM	<i>Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality</i>
MACCE	eventos cardiacos o cerebrovasculares adversos mayores	TAPD	tratamiento antiagregante plaquetario doble
MACE	eventos cardiovasculares adversos mayores	TC	tomografía computarizada
		TCI	tronco común izquierdo
		TfGe	tasa de filtrado glomerular estimada
		TIMI	<i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>
		TRC	terapia de resincronización cardiaca
		Tx	tromboxano
		VI	ventrículo izquierdo
		VIH	virus de inmunodeficiencia humana

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada. Las GPC deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su salud, en consulta con el propio paciente y, si fuera necesario, con su representante legal. Las GPC están dirigidas a los profesionales de la salud y la ESC las pone a su disposición de forma gratuita.

No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su salud, basándose en las medidas terapéuticas más apropiadas para el contexto específico, en consulta con el propio paciente y, si fuera necesario, con su representante legal. Además, el profesional de la salud es responsable de verificar la normativa y legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos, respetando los principios éticos de la profesión. Además, el profesional de la salud es responsable de verificar la normativa y legislación sobre fármacos y dispositivos médicos a la hora de prescribirlos, respetando los principios éticos de la profesión.

Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad cuando se dispone de evidencia nueva. Las políticas y procedimientos de la ESC para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la página web de la ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Esta actualización de la guía reemplaza la edición anterior de 2019 y reemplaza parcialmente la guía sobre revascularización miocárdica de 2018.

Los miembros de este Grupo de Trabajo fueron seleccionados por la ESC para representar a los profesionales dedicados a la atención médica de pacientes con esta patología, a representantes de los pacientes y expertos en metodología. El proceso de selección incluyó una convocatoria abierta para autores con el objetivo de incluir a miembros de toda la región de la ESC y representantes de los grupos de subespecialidades, teniendo en cuenta criterios de diversidad e inclusión, particularmente con respecto al género y al país de origen. El Grupo de Trabajo realizó una revisión y evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la evaluación de la relación entre el riesgo y el beneficio. De acuerdo a las escalas predefinidas que se detallan en las tablas 1 y 2, se valoró la fuerza de cada recomendación y el nivel de evidencia que las avala. Se evaluaron así mismo la medición de resultados y experiencia referidos por los pacientes (MRRP y MERP, respectivamente) como base y discusión de las recomendaciones. El Grupo de Trabajo siguió los procedimientos de votación de la ESC y todas las recomendaciones aprobadas fueron sometidas a voto y obtuvieron como mínimo el 75% de los votos. Los miembros del Grupo de Trabajo con conflicto de intereses declarado en temas específicos se abstuvieron de votar en las recomendaciones relacionadas con dichos temas.

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas fueron revisadas según las normas de la ESC y

se encuentran disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>); además se han recogido en un informe publicado al mismo tiempo que la guía. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

Tabla 1. Clases de recomendaciones

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

Tabla 2. Niveles de evidencia

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

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC se encarga de supervisar y coordinar la preparación de nuevas guías y es responsable del proceso de aprobación. Además de la revisión del Comité de GPC, las guías de la ESC se someten a varias rondas de revisión a doble ciego por pares, incluidos miembros de la región de la ESC, todas las sociedades nacionales de cardiología de la ESC y grupos de subespecialidades relevantes. Tras las sucesivas revisiones y la aprobación de los miembros del Grupo de Trabajo, el documento final fue aprobado por el comité de la ESC para las GPC para su publicación en *European Heart Journal*.

Las guías de la ESC se basan en el análisis de la evidencia publicada, principalmente en estudios clínicos y metanálisis de estudios, aunque también se puede considerar otro tipo de estudios. Las tablas de evidencia que resumen la información clave de estudios relevantes se generan al principio del desarrollo de la guía para facilitar la formulación de las recomendaciones, mejorar la comprensión de las recomendaciones después de su publicación y reforzar la transparencia en el proceso de desarrollo de las guías. Las tablas se publican en una sección propia de las guías de la ESC y se corresponden específicamente con cada tabla de recomendaciones.

Esta guía puede incluir el uso no aprobado de medicamentos cuando el nivel de evidencia disponible muestra que se considera médicamente adecuado para una enfermedad dada. No obstante, la decisión final relativa a cada paciente individual es responsabilidad de su médico, que prestará especial atención a:

- La situación específica del paciente. Salvo que la normativa nacional disponga lo contrario, el uso fuera de indicación de medicamentos debe limitarse a situaciones en las que se considera el interés del paciente por la calidad, la seguridad y la eficacia del tratamiento, siempre que el paciente haya sido informado y otorgue su consentimiento;
- Indicaciones y regulaciones de autoridades competentes del país y las normas deontológicas que los profesionales de la salud deben cumplir.

2. INTRODUCCIÓN

En la edición anterior de la guía de la ESC publicada en 2019 se introdujo el término «síndromes coronarios crónicos» (SCC)¹ para describir las presentaciones clínicas de la enfermedad coronaria durante periodos estables, particularmente aquellos que preceden o siguen a un síndrome coronario agudo (SCA). La enfermedad coronaria se define como un proceso patológico caracterizado por la acumulación de placa aterosclerótica obstructiva o no obstructiva en las arterias epicárdicas. En base a conceptos fisiopatológicos ampliados se introduce una definición más exhaustiva de los SCC:

«Los SCC son una serie de presentaciones clínicas o síndromes que se producen debido a alteraciones estructurales o funcionales relacionadas con enfermedades crónicas de las arterias coronarias o la microcirculación. Estas alteraciones pueden llevar a un desajuste transitorio y reversible entre la demanda miocárdica y el aporte sanguíneo que resulta en hipoperfusión (isquemia), frecuentemente (pero no siempre) provocado por el esfuerzo o el estrés emocional u otro tipo de estrés, y se puede manifestar como angina u otro tipo de malestar torácico o disnea, o puede ser asintomático. Las enfermedades coronarias crónicas, aunque pueden ser estables durante periodos largos de tiempo, suelen ser progresivas y se pueden desestabilizar en cualquier momento con el desarrollo de un síndrome coronario agudo.»

Hay que señalar que el término «enfermedad» se refiere a la patología coronaria subyacente, mientras que el término «síndrome» se refiere a la presentación clínica.

2.1. Evolución de los conceptos fisiopatológicos de los síndromes coronarios crónicos

El conocimiento de la fisiopatología de los SCC está evolucionando de un modelo simple a uno más complejo y dinámico. Anteriormente se consideraba que la presencia de una estenosis aterosclerótica fija, focal y limitante del flujo de una arteria coronaria de calibre medio o grande era una condición necesaria para la isquemia miocárdica inducible y el dolor torácico isquémico (*angor pectoris*). El concepto actual se ha ampliado y abarca alteraciones estructurales y funcionales tanto a nivel macrovascular como microvascular del árbol coronario que pueden producir isquemia miocárdica transitoria. A nivel macrovascular, no solo las estenosis fijas y limitantes

de flujo sino también las lesiones ateroscleróticas difusas pueden causar isquemia por estrés^{2,3}; las alteraciones estructurales, como puentes intramiocárdicos⁴ y anomalías arteriales congénitas⁵ o el vasoespasmio epicárdico dinámico pueden ser responsables de isquemia transitoria. A nivel de la microvasculatura, se reconoce que la disfunción microvascular coronaria es un factor prevalente que caracteriza a todo el espectro de los SCC⁶; las anomalías microcirculatorias funcionales y estructurales pueden causar angina e isquemia, incluso en pacientes sin enfermedad obstructiva en arterias coronarias de calibre medio o grande [angina sin arterias coronarias obstruidas (ANOCA); isquemia sin arterias coronarias obstruidas (INOCA)]⁶. Por último, algunas entidades extracoronarias, como la anemia, la taquicardia, cambios en la presión arterial, la hipertrofia miocárdica y la fibrosis, pueden contribuir a la compleja fisiopatología de la isquemia miocárdica no aguda⁷.

Los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de aterosclerosis epicárdica coronaria también promueven la disfunción endotelial y anomalías de la vasomoción en todo el árbol coronario, incluidas las arteriolas que regulan el flujo y la resistencia coronarios⁸⁻¹⁰, y afectan negativamente a los capilares miocárdicos^{6,11-14}, llevando a su rarefacción. Entre las consecuencias potenciales se incluye la falta de vasodilatación mediada por el flujo en las arterias epicárdicas conductoras⁹ y la vasoconstricción macrocirculatoria y microcirculatoria¹⁵. Cabe destacar que distintos mecanismos de la isquemia pueden actuar de forma concomitante.

2.2. Síndromes coronarios crónicos: presentaciones clínicas (figura 1)

En la práctica clínica los siguientes pacientes (no incluye a todos los tipos) solicitan atención asistencial ambulatoria: (i) pacientes sintomáticos con angina o isquemia reproducibles inducidas por estrés con enfermedad coronaria epicárdica obstructiva; (ii) pacientes con angina o isquemia causadas por anomalías epicárdicas vasomotoras o alteraciones microvasculares funcionales/estructurales en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva (ANOCA/INOCA); (iii) pacientes no agudos tras un SCA o después de la revascularización; (iv) pacientes no agudos con insuficiencia cardíaca de origen isquémico o cardiometabólico. Otra categoría en aumento (v) son individuos asintomáticos en los que se detecta enfermedad coronaria epicárdica durante pruebas de imagen realizadas para mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular¹⁶, durante el cribado de la enfermedad por motivos personales o profesionales o como un hallazgo incidental durante pruebas para otra indicación¹⁷. El curso de la enfermedad es variable e impredecible, pasando por distintos tipos de presentaciones de SCC y SCA a lo largo de la vida de los pacientes.

La presentación clínica de los SCC no siempre es específica del mecanismo responsable de la isquemia miocárdica; los síntomas de angina microvascular disfuncional pueden superponerse con los de la angina vasoespástica o de la angina con enfermedad obstructiva de arterias coronarias de calibre medio o grande. Además, es importante señalar que los SCC no siempre se presentan como angina de pecho clásica y los síntomas pueden variar dependiendo de la edad y el sexo. Los análisis estratificados por sexo indican que las mujeres con sospecha de angina suelen ser mayores y tienen una mayor carga de factores de riesgo cardiovascular, más comorbilidades, síntomas no anginosos como la disnea y la fatiga, y mayor prevalencia de angina microvascular que los varones¹⁸⁻²¹.

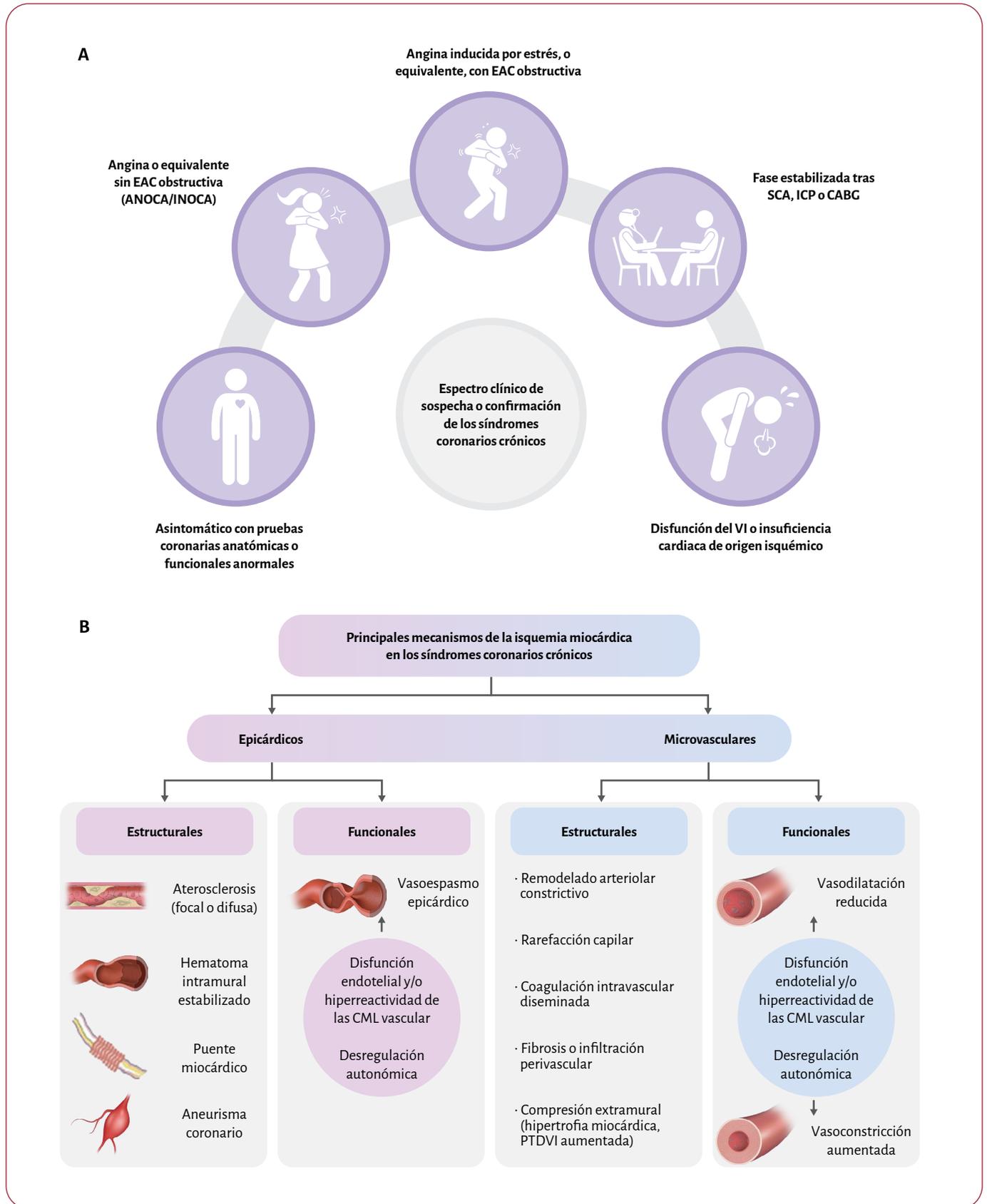


Figura 1. (Ilustración central) Presentaciones clínicas de los síndromes coronarios crónicos y los mecanismos de la isquemia miocárdica. ANOCA: angina sin enfermedad coronaria obstructiva; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CMLV: células de músculo liso vasculares; EAC: enfermedad arterial coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; INOCA: isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva; PTDVI: presión telediastólica del ventrículo izquierdo; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; VI: ventrículo izquierdo.

2.3. Cambios en las estrategias epidemiológicas y terapéuticas

Las medidas contemporáneas de prevención primaria¹⁶, que incluyen cambios en el estilo de vida y el tratamiento basado en las guías de práctica clínica (GPC), han llevado a una menor prevalencia estandarizada por edad^{22,23} de la aterosclerosis coronaria epicárdica obstructiva en pacientes con sospecha de SCC²⁴⁻²⁸. Como consecuencia de ello, los modelos aplicados en el pasado para el diagnóstico y la predicción del riesgo de EAC epicárdica obstructiva en pacientes con sospecha de angina de pecho se han actualizado y refinado^{27,29,30}. Aumenta el uso inicial de la angiografía coronaria mediante tomografía computarizada (angio-TAC)^{31,32} para la detección y evaluación de la aterosclerosis coronaria epicárdica ya que ha demostrado un rendimiento similar a las pruebas de estrés no invasivas para detectar la isquemia miocárdica segmentaria³³⁻³⁵. Con respecto a la coronariografía invasiva, empleada clásicamente para detectar estenosis anatómicamente significativas, se ha expandido su uso convirtiéndose en una prueba funcional³⁶ que incluye la evaluación hemodinámica mejorada de las estenosis epicárdicas, pruebas de provocación para la detección del espasmo epicárdico o microvascular³⁷⁻⁴⁰ y la evaluación funcional de la disfunción microvascular coronaria⁴¹⁻⁴³. Aumenta también el interés por las pruebas de imagen no invasivas, como la tomografía por emisión de positrones (PET)^{44,45} o la resonancia magnética de estrés⁴⁶, las cuales permiten la evaluación cuantitativa de la microcirculación coronaria.

El tratamiento médico de los pacientes con SCC, incluidas estrategias antitrombóticas, antiinflamatorios, estatinas y nuevos fármacos hipolipemiantes, metabólicos y contra la obesidad, ha mejorado significativamente la supervivencia tras el tratamiento conservador, haciendo más difícil demostrar los beneficios de una estrategia invasiva temprana⁴⁷. No obstante, la revascularización puede ser beneficiosa para pacientes con enfermedad coronaria obstructiva y riesgo alto de eventos adversos, no solo para el alivio de los síntomas⁴⁸⁻⁵² sino también para prevenir el infarto de miocardio espontáneo y la muerte cardiaca, y, en algunos grupos, para mejorar la supervivencia total⁵³⁻⁵⁶ en el seguimiento a largo plazo. Recientemente se ha demostrado que la revascularización mediante una intervención coronaria percutánea (ICP) comparada con un procedimiento placebo proporciona un mayor alivio de la angina en pacientes con angina estable y evidencia de isquemia, que recibían tratamiento antianginoso mínimo o sin tratamiento, lo cual confirma los efectos beneficiosos de la revascularización⁵².

Esta guía trata de la evaluación y el algoritmo diagnóstico para pacientes con síntomas sugestivos de SCC (sección 3) y su tratamiento (sección 4), subgrupos especiales de pacientes con SCC (sección 5) y, por último, del seguimiento y la atención asistencial a largo plazo (sección 6).

2.4. ¿Qué hay nuevo en la edición de 2024?

Esta edición de la guía contiene una serie de recomendaciones nuevas y revisadas que se resumen en las tablas 3 y 4, respectivamente.

Tabla 3. Recomendaciones nuevas más importantes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Historia clínica, evaluación del riesgo y electrocardiograma en reposo para individuos con sospecha de síndrome coronario crónico-sección 3		
En individuos que refieren síntomas sugestivos de isquemia miocárdica se recomienda realizar una evaluación detallada de los factores de riesgo cardiovascular, historia médica y características de los síntomas (aparición, duración, tipo, localización, factores desencadenantes, factores de alivio, momento del día)	I	C
Los síntomas como el dolor torácico desencadenado por estrés emocional, disnea o mareo durante el esfuerzo, dolor en brazos, mandíbula, cuello o parte superior de la espalda o fatiga deben considerarse equivalentes potenciales de angina	Ila	B
Análisis bioquímico básico en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico-sección 3		
• Adicionalmente se debe considerar la determinación de proteína C reactiva de alta sensibilidad y/o niveles de fibrinógeno plasmático	Ila	B
Probabilidad de enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico-sección 3		
Se recomienda estimar la probabilidad pretest de enfermedad coronaria epicárdica obstructiva mediante el modelo de <i>score</i> de calcio coronario + la probabilidad clínica ponderada por factores de riesgo (CACS-CL)	I	B
Se recomienda el uso de datos clínicos adicionales (p. ej., examen de arterias periféricas, ECG en reposo, ecocardiografía en reposo, presencia de calcificación vascular en pruebas de imagen previas) para ajustar la estimación obtenida con el modelo CACS-CL	I	C
Se debe considerar la indicación de pruebas diagnósticas adicionales para individuos con una probabilidad pretest muy baja ($\leq 5\%$) de enfermedad coronaria obstructiva	Ila	B
En individuos con una probabilidad pretest baja ($> 5\%-15\%$) de enfermedad coronaria obstructiva se debe considerar el <i>score</i> de calcio coronario (CACS) para reclasificar a los sujetos e identificar a más individuos con un CACS-CL muy bajo ($\leq 5\%$)	Ila	B
En individuos con una probabilidad inicial baja ($> 5\%-15\%$) de enfermedad coronaria obstructiva, se puede considerar el ECG de esfuerzo y la detección de enfermedad aterosclerótica en arterias no coronarias para ajustar la estimación de la probabilidad pretest	Ilb	C
Electrocardiograma ambulatorio en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico-sección 3		
Se debe considerar la monitorización ambulatoria con ECG para sujetos con sospecha de angina vasoespástica	Ila	B
Pruebas de imagen anatómica no invasivas en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico-angiografía coronaria mediante tomografía computarizada (angio-TAC), dependiendo de la disponibilidad y de la experiencia del centro-sección 3		
En individuos con sospecha de SCC y una probabilidad pretest baja o moderada ($> 5\%-50\%$) de enfermedad coronaria obstructiva se recomienda realizar angio-TAC para el diagnóstico de enfermedad coronaria obstructiva y estimar el riesgo de MACE	I	A

Pruebas no invasivas en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico-ecocardiografía de estrés, dependiendo de la disponibilidad y de la experiencia del centro-sección 3		
En individuos con sospecha de SCC y una probabilidad pretest moderada o alta (>15%-85%) de enfermedad coronaria obstructiva se recomienda la ecocardiografía de estrés para el diagnóstico de isquemia miocárdica y estimar el riesgo de MACE	I	B
Durante la ecocardiografía de estrés, cuando dos o más segmentos miocárdicos contiguos no se visualizan, se recomienda el uso de agentes intravenosos de contraste (microburbujas) disponibles comercialmente para mejorar la precisión diagnóstica	I	B
Durante la ecocardiografía de estrés, la determinación de la perfusión miocárdica mediante el uso de agentes intravenosos de contraste (microburbujas) disponibles comercialmente está recomendada para mejorar la precisión diagnóstica y perfeccionar la estratificación del riesgo adicionalmente a la contractilidad regional	I	B
Durante la ecocardiografía de estrés se puede considerar la determinación de la reserva de flujo de la descendente anterior izquierda para mejorar la estratificación del riesgo adicionalmente a la contractilidad regional y evaluar la función microvascular	IIb	B
Pruebas de imagen miocárdica no invasivas en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico-tomografía computarizada por emisión monofotónica/tomografía por emisión de positrones en reposo y durante el esfuerzo-resonancia magnética cardiaca, dependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro-sección 3		
En individuos con sospecha de SCC y probabilidad pretest moderada o alta (> 15%-85%) de enfermedad coronaria obstructiva, se recomienda las pruebas de imagen de perfusión miocárdica (SPECT o, preferiblemente, PET) para: <ul style="list-style-type: none"> • diagnosticar y cuantificar la isquemia miocárdica y el tejido cicatricial; • estimar el riesgo de MACE; • cuantificar el flujo sanguíneo miocárdico (PET) 	I	B
En pacientes seleccionados para una prueba de imagen de perfusión miocárdica (PET o SPECT) se recomienda medir el score de calcio coronario mediante TC torácica sin realce (usada para la corrección de la atenuación) con el fin de mejorar la detección de la enfermedad coronaria obstructiva y no obstructiva	I	B
En individuos con sospecha de SCC y probabilidad pretest moderada o alta (> 15%-85%) de enfermedad coronaria obstructiva se recomiendan las pruebas de imagen de perfusión mediante resonancia magnética cardiaca para diagnosticar y cuantificar la isquemia miocárdica y/o el tejido cicatricial, y estimar el riesgo de MACE	I	B
Indicaciones de coronariografía invasiva para individuos con sospecha de enfermedad coronaria obstructiva-sección 3		
Cuando la coronariografía invasiva está indicada se recomienda preferiblemente la vía de acceso radial	I	A
Cuando la coronariografía invasiva está indicada se recomienda la evaluación de la presión coronaria antes de la revascularización para estimar la severidad de las estenosis intermedias en segmentos distintos al tronco común izquierdo	I	A
En individuos con síntomas de nueva aparición indicativos de enfermedad coronaria obstructiva que ocurren con un nivel bajo de ejercicio se recomienda la coronariografía invasiva con vistas a la revascularización como primera prueba diagnóstica tras la evaluación clínica de un cardiólogo	I	C
Evaluación funcional de la gravedad de las estenosis en arterias epicárdicas durante la coronariografía invasiva-sección 3		
Durante la coronariografía invasiva, se recomienda la evaluación selectiva de la severidad funcional de las estenosis de diámetro intermedio mediante las siguientes técnicas para guiar la decisión de revascularizar:		
• RFF/iFR (significativos a $\leq 0,8$ o $\leq 0,89$, respectivamente)	I	A
• QFR (significativas a $\leq 0,8$)	I	B
Además:		
• Se debe considerar la reserva y la capacidad de flujo coronario y la resistencia de la estenosis en hiperemia como pruebas complementarias	IIa	B
• Se puede considerar la medición invasiva de la Pd/Pa, cPD, RRF o la RRF del vaso derivada de angiografía como parámetros alternativos	IIb	C
No se recomienda la evaluación sistemática y rutinaria de la presión coronaria mediante catéteres en todos los vasos coronarios	III	A
Selección de las pruebas diagnósticas individuales para sujetos con sospecha de síndrome coronario agudo-sección 3		
Para descartar la presencia de enfermedad coronaria obstructiva en individuos con probabilidad pretest baja o moderada (> 5%-50%) se recomienda la angio-TAC coronaria como modalidad diagnóstica preferida	I	B
Se recomienda la angio-TAC coronaria para individuos con probabilidad pretest baja o moderada (> 5%-50%) de enfermedad coronaria obstructiva cuando las pruebas funcionales de imagen de isquemia miocárdica no son diagnósticas	I	B
La coronariografía invasiva con evaluación funcional invasiva está recomendada para confirmar o descartar el diagnóstico de enfermedad coronaria obstructiva o ANOCA/INOCA en individuos con un diagnóstico incierto en pruebas no invasivas	I	B
En pacientes con estenosis coronaria intermedia en un segmento coronario proximal o medio determinada mediante angio-TAC, se puede considerar la determinación de la RFF mediante TC	IIb	B

Definición de alto riesgo de eventos adversos		
Se recomienda la estratificación inicial del riesgo de eventos adversos basados en la evaluación clínica (edad, ECG, umbral de angina, diabetes, ERC, FEVI)	I	B
Se recomienda considerar los resultados de una o más de las siguientes pruebas para identificar a individuos con riesgo alto de eventos adversos: <ul style="list-style-type: none"> • ECG de esfuerzo: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Puntuación de Duke < -10 • SPECT de estrés o imagen de perfusión mediante PET <ul style="list-style-type: none"> ◦ área de isquemia ≥ 10% del miocardio izquierdo • ecocardiografía de estrés <ul style="list-style-type: none"> ◦ hipocinesia o acinesia inducidas por estrés en ≥ 3 de 16 segmentos • RMC de estrés <ul style="list-style-type: none"> ◦ defectos de perfusión por estrés en ≥ 2 de 16 segmentos o ◦ ≥ 3 segmentos disfuncionales inducidos por dobutamina • Angio-TAC coronaria <ul style="list-style-type: none"> ◦ enfermedad de tronco común izquierdo con estenosis ≥ 50% ◦ enfermedad de tres vasos con estenosis ≥ 70% o ◦ enfermedad de dos vasos con estenosis ≥ 70%, incluida la descendente anterior izquierda proximal o ◦ enfermedad de un vaso en la descendente anterior izquierda proximal con estenosis ≥ 70% y RFF-TC ≤ 0,8 	I	B
Riesgo cardiovascular, cambios en el estilo de vida y ejercicio en pacientes con síndrome coronario crónico establecido-sección 4		
Se recomienda informar y dialogar con los pacientes sobre el riesgo cardiovascular y los beneficios del tratamiento adaptado a las necesidades del paciente	I	C
Además del tratamiento farmacológico apropiado, se recomienda emplear estrategias conductuales multidisciplinares para ayudar a los pacientes a alcanzar un estilo de vida saludable	I	A
Se recomienda actividad física aeróbica durante al menos 150-300 min a la semana de intensidad moderada o 75-150 min a la semana de intensidad vigorosa y una reducción del tiempo sedentario	I	B
Se debe considerar la rehabilitación cardíaca domiciliaria y el uso de aplicaciones para dispositivos móviles con el fin de aumentar la adherencia a largo plazo a comportamientos saludables, y reducir las hospitalizaciones y las complicaciones cardíacas	IIa	B
Tratamiento antianginoso de pacientes con síndrome coronario crónico-sección 4		
Se recomienda adaptar la selección de fármacos antianginosos a las características de los pacientes, comorbilidades, medicación concomitante, tolerancia al tratamiento y a la fisiopatología subyacente de la angina, además se debe considerar la disponibilidad local y el coste de los fármacos	I	C
Se debe considerar la ivabradina como tratamiento antianginoso adicional para pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% y un control inadecuado de los síntomas, o como un componente del tratamiento inicial en algunos casos seleccionados	IIa	B
No se recomienda la ivabradina como fármaco adicional para pacientes con SCC, FEVI > 40% sin insuficiencia cardíaca clínica	III	B
No se recomienda la combinación de ivabradina con BCC no dihidropiridínicos u otros inhibidores potentes del CYP3A4	III	B
Tratamiento antitrombótico de pacientes con síndrome coronario crónico-sección 4		
Tratamiento antitrombótico a largo plazo de pacientes con síndrome coronario crónico y sin indicación clara de anticoagulación oral		
Para pacientes con SCC e IM o ICP previos se recomienda el tratamiento con 75 mg/día de clopidogrel, como una alternativa segura y efectiva a la aspirina en monoterapia	I	A
Tras la CABG se recomienda el tratamiento indefinido con 75-100 mg/día de aspirina	I	A
Para pacientes con SCC sin IM o revascularización previos pero con evidencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa se recomienda el tratamiento indefinido con 75-100 mg/día de aspirina	I	B
Tratamiento hipolipemiante de pacientes con síndrome coronario crónico-sección 4		
Se recomienda tratamiento hipolipemiante con un objetivo para el cLDL de < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) y una reducción ≥ 50% del cLDL basal	I	A
Para pacientes con intolerancia a las estatinas que no alcanzan el objetivo del tratamiento con ezetimiba se recomienda la combinación con ácido bempedoico	I	B
Para pacientes que no alcanzan el objetivo de tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba se debe considerar la combinación con ácido bempedoico	IIa	C
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 para pacientes con síndrome coronario crónico-sección 4		
Por su beneficio cardiovascular, los inhibidores del SGLT2 se recomiendan para pacientes con DMT2 y SCC para reducir las complicaciones cardiovasculares, independientemente de los niveles basales u objetivo de HbA _{1c} y de la medicación hipoglucemiante concomitante	I	A

Se debe considerar el uso de semaglutida, un agonista del receptor del GLP-1, en pacientes con SCC, sin diabetes pero con sobrepeso u obesidad (IMC > 27 kg/m ²), para reducir la mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio o el ictus	Ila	B
Fármacos antiinflamatorios para pacientes con síndrome coronario crónico-sección 4		
En pacientes con SCC y enfermedad coronaria aterosclerótica se debe considerar el uso de dosis bajas de colchicina (0,5 mg/día) para reducir el infarto de miocardio, el ictus y la necesidad de revascularización	Ila	A
Revascularización en pacientes con síndrome coronario crónico-sección 4		
Decisiones informadas y compartidas		
En casos clínicos complejos, particularmente cuando la CABG y la ICP tienen el mismo nivel de recomendación, se recomienda la discusión del equipo cardiológico, que incluya cardiólogos intervencionistas, cirujanos cardíacos, cardiólogos no intervencionistas y médicos de otras especialidades, si fuera necesario, para definir la estrategia más adecuada de tratamiento con el fin de mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes	I	C
Se recomienda que la decisión sobre la revascularización y su modalidad esté centrada en el paciente, considerando, cuando sea posible, las preferencias del paciente, sus conocimientos sobre salud, su nivel cultural y su apoyo social	I	C
La revascularización para mejorar los resultados		
Para pacientes con SCC y FEVI ≤ 35% se recomienda elegir entre revascularización o tratamiento farmacológico, tras la evaluación, preferiblemente del equipo cardiológico, de la anatomía coronaria, la correlación entre la enfermedad coronaria y la disfunción del VI, comorbilidades, esperanza de vida, el cociente individual entre riesgo y beneficio y las perspectivas del paciente	I	C
Evaluación de los riesgos del procedimiento y los resultados después del procedimiento		
Se recomienda el uso de imagen intracoronaria mediante IVUS u OCT para guiar la ICP de lesiones anatómicamente complejas, particularmente en el tronco común izquierdo, bifurcaciones verdaderas y lesiones largas	I	A
Medición de la presión intracoronaria (RFF o iFR) o computación (QFR):		
• se recomienda para guiar la selección de la lesión que se va a intervenir en pacientes con enfermedad multivaso	I	A
• se debe considerar al final del procedimiento para identificar a pacientes con riesgo alto de angina persistente y complicaciones clínicas posteriores	Ila	B
• se puede considerar al final del procedimiento para identificar lesiones potencialmente tratables con ICP adicional	IIb	B
Elección de la modalidad de revascularización		
Se recomienda que los médicos seleccionen la modalidad más adecuada de revascularización en base al perfil del paciente, la anatomía coronaria, factores relativos al procedimiento, FEVI, las preferencias de los pacientes y las expectativas con respecto a los resultados	I	C
Modo de revascularización para pacientes con síndrome coronario crónico		
Enfermedad de tronco común izquierdo		
En pacientes con SCC y riesgo quirúrgico bajo se recomienda:		
• la CABG frente a tratamiento médico solo para mejorar la supervivencia	I	A
• la CABG como modo preferido de revascularización frente a la ICP, dado el riesgo más bajo de infarto espontáneo de miocardio y repetición de la revascularización	I	A
• En pacientes con SCC y estenosis significativa no compleja del tronco común coronario (puntuación SYNTAX ≤ 22), en los que la ICP puede proporcionar un nivel similar de revascularización que la CABG, se recomienda la ICP como alternativa a la CABG, dado que es una técnica menos invasiva y no es inferior en cuanto a la supervivencia	I	A
Tratamiento de los pacientes con síndrome coronario crónico e insuficiencia cardíaca crónica-sección 5		
Para pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI ≤ 35%, en los que se sospecha de enfermedad coronaria obstructiva, se recomienda la coronariografía invasiva con el fin de mejorar el pronóstico de la CABG, teniendo en cuenta la relación entre el riesgo y el beneficio de los procedimientos	I	B
Para pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI ≤ 35%, sospecha de SCC y probabilidad pretest baja o moderada (> 5%-50%) de enfermedad coronaria obstructiva, se recomienda la angio-TAC o pruebas funcionales de imagen	I	C
Para pacientes con IC-FEc y angina o síntomas equivalentes y arterias coronarias epicárdicas normales o sin obstrucción, se debe considerar el uso de pruebas de perfusión o funcionales mediante PET o RMC para detectar o descartar la disfunción microvascular coronaria	Ila	B
Para algunos pacientes con IC-FEr que se someten a una ICP de riesgo alto por enfermedad coronaria compleja se puede considerar el uso de una bomba de flujo microaxial en centros con experiencia	IIb	C
Se recomienda que los pacientes con SCC e insuficiencia cardíaca se integren en un programa multidisciplinario de tratamiento para reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mejorar la supervivencia	I	A
Se recomienda el tratamiento con sacubitrilo/valsartán, como sustituto de un IECA o un ARA, para pacientes con SCC e IC-FEr para reducir el riesgo de hospitalización y muerte por insuficiencia cardíaca	I	B

Diagnóstico y tratamiento de pacientes con angina/isquemia sin obstrucción arterial coronaria-sección 5		
Tratamiento de la ANOCA/INOCA		
Para pacientes sintomáticos con ANOCA/INOCA se debe considerar el tratamiento médico basado en los resultados de pruebas de la función coronaria para mejorar los síntomas y la calidad de vida	Ila	A
En caso de disfunción endotelial se debe considerar el tratamiento con un IECA para el control de los síntomas	Ila	B
En caso de angina microvascular asociada a una reducción de la reserva de flujo coronario/miocárdico se debe considerar el tratamiento con betabloqueantes para el control de los síntomas	Ila	B
Para el tratamiento de la angina vasoespástica aislada:		
• se recomienda el tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio para controlar los síntomas y prevenir la isquemia y complicaciones potencialmente mortales	I	A
• se debe considerar la administración de nitratos para prevenir episodios recurrentes	Ila	B
En pacientes con evidencia de endotipos superpuestos se puede considerar el tratamiento combinado con nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y otros vasodilatadores	IIb	B
Pacientes de edad avanzada, mujeres, pacientes con riesgo hemorrágico alto, comorbilidades y social/geográficamente diversos-sección 5		
Se debe seguir un tratamiento de prevención cardiovascular basado en las GPC similar para mujeres y varones	I	C
Se recomienda evaluar el riesgo de sangrado mediante la escala PRECISE-DAPT, el método cualitativo ARC-HBR u otros métodos validados	I	B
Se recomienda prestar atención a la interacción entre el tratamiento antirretroviral y las estatinas en pacientes con el VIH	I	B
Grupos socioeconómicos, geográficos y poco investigados		
Se recomienda realizar esfuerzos continuados para: • aumentar la atención asistencial segura y efectiva para todos los pacientes con SCC, especialmente para las clases socioeconómicas más desfavorecidas, y • aumentar la inclusión en estudios clínicos futuros de grupos geográficos, sociales y otros grupos infrarrepresentados	I	C
Cribado de la enfermedad coronaria en individuos asintomáticos-sección 5		
Cuando se dispone de evidencia de calcificación coronaria de tomografías computarizadas torácicas previas, se debe considerar el uso de estos hallazgos para mejorar la estratificación del riesgo y guiar el tratamiento de factores de riesgo modificables	Ila	C
Se puede considerar el uso del score de calcio coronario (CACS) para mejorar la clasificación del riesgo en relación a la decisión sobre umbrales de tratamiento	IIb	C
Adherencia al tratamiento médico y a los cambios en el estilo de vida-sección 6		
Se recomienda el uso de mHealth (p. ej., mensajes de texto, aplicaciones, dispositivos móviles) para mejorar la adherencia a estilos de vida saludables y al tratamiento médico	I	A
Se recomiendan las intervenciones sobre el comportamiento para mejorar la adherencia	I	B
Se recomienda emplear regímenes de medicación simplificados (p. ej., combinaciones de fármacos a dosis fijas) para aumentar la adherencia de los pacientes a la medicación	I	B
Además de la educación e implicación del paciente se recomienda que la familia y distintos profesionales participen en la mejora de la adherencia	I	C
Angina/isquemia recurrente o refractaria		
Para pacientes con angina refractaria que conlleva una mala calidad de vida y con sospecha o evidencia de ANOCA/INOCA, se recomienda realizar pruebas invasivas de la función coronaria para definir el endotipo de ANOCA/INOCA y el tratamiento apropiado, teniendo en cuenta la elección y preferencias de los pacientes	I	B

ACI: angiografía coronaria invasiva; AMC: asistencia mecánica circulatoria; Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; ANOCA: angina sin enfermedad coronaria obstructiva; ARA: antagonista de los receptores de la angiotensina; ARC-HBR: *Academic Research Consortium for High Bleeding Risk*; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CACS: score de calcio coronario; CFC: capacidad de flujo coronario; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; cPD: cociente de presión diastólica; CYP3A4: citocromo P450 3A4; DA: arteria descendente anterior; DHP: dihidropiridinas; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; EAC: enfermedad arterial coronaria; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; IC-FEC: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; IM: infarto de miocardio; IMC: índice de masa corporal; INOCA: isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva; IVUS: ecocardiografía intravascular; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; Pd/Pa: presión coronaria distal a cociente de presión aórtica; PET: tomografía por emisión de positrones; PRECISE-DAPT: *Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual AntiPlatelet Therapy*; QFR: cociente de flujo cuantitativo; RFC: reserva de flujo coronario; RMC: resonancia magnética cardíaca; RRF: reserva relativa de flujo; SCC: síndrome coronario crónico; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica; TC: tomografía computarizada; OCT: tomografía de coherencia óptica; VI: ventrículo izquierdo; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Tabla 4. Recomendaciones revisadas

Recomendaciones en la edición de 2019	Clase ^a	Nivel ^b	Recomendaciones en la edición de 2024	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones sobre fármacos antianginosos para pacientes con síndrome coronario crónico-sección 4					
Se debe considerar el nicorandil, ranolazina, ivabradina o trimetazidina como tratamiento de segunda línea para reducir la frecuencia de la angina y mejorar la tolerancia al ejercicio en pacientes que no toleran, tienen contraindicaciones o cuyos síntomas no se controlan adecuadamente con betabloqueantes, BCC y nitratos de acción prolongada	Ila	B	Se debe considerar los nitratos de acción prolongada o la ranolazina como tratamiento adicional para pacientes con un control inadecuado de los síntomas durante el tratamiento con betabloqueantes y/o BCC, o como parte del tratamiento inicial en algunos casos	Ila	B
En algunos casos se puede considerar la combinación de un betabloqueante o un BCC con un fármaco de segunda línea (ranolazina, nicorandil, ivabradina y trimetazidina) como tratamiento de primera línea, dependiendo de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la tolerancia	IIb	B	Se puede considerar el nicorandil o la trimetazidina como tratamiento adicional para pacientes con un control inadecuado de los síntomas durante el tratamiento con betabloqueantes y/o CBB, o como parte del tratamiento inicial en algunos casos apropiados	IIb	B
Tratamiento antitrombótico de pacientes con síndrome coronario crónico-sección 4					
Se recomienda el tratamiento con aspirina (75-100 mg/día) para pacientes con IM o revascularización previos	I	A	Para pacientes con SCC e IM previo o ICP previa, se recomienda el tratamiento indefinido con aspirina (75-100 mg/día) tras un periodo inicial de TAPD	I	A
Se recomienda clopidogrel (75 mg/día) como alternativa a la aspirina para pacientes con intolerancia a la aspirina	I	B	Para pacientes con SCC e IM previo o ICP previa, se recomienda el tratamiento con clopidogrel (75 mg/día) como una alternativa segura y eficaz a la aspirina en monoterapia	I	A
Se puede considerar el tratamiento con clopidogrel (75 mg/día) en lugar de aspirina para pacientes sintomáticos o asintomáticos con EAP o historia de ictus isquémico o ataque isquémico transitorio	IIb	B			
Se puede considerar el tratamiento con aspirina (75-100 mg/día) para pacientes sin historia de IM o revascularización previos, pero con evidencia firme de enfermedad coronaria en pruebas de imagen	IIb	C	Se recomienda el tratamiento indefinido con aspirina (75-100 mg/día) para pacientes sin historia de IM o revascularización previos, pero con evidencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa	I	B
Tratamiento antitrombótico tras las intervenciones coronarias percutáneas de pacientes con síndrome coronario crónico sin indicación de anticoagulación oral-sección 4					
Se recomienda el tratamiento indefinido con aspirina (75-100 mg/día) tras el implante de <i>stents</i>	I	A	Para pacientes con SCC sin indicación de anticoagulación oral, el TAPD con aspirina (75-100 mg) y clopidogrel (75 mg) diarios durante 6 meses está recomendado como estrategia antitrombótica estándar tras el implante de <i>stents</i> coronarios	I	A
Además de la aspirina, se recomienda el tratamiento con clopidogrel (75 mg/día) tras una dosis de carga (p. ej., 600 mg o > 5 días de tratamiento de mantenimiento) durante 6 meses tras el implante de <i>stents</i> coronarios, independientemente del tipo de <i>stent</i> , excepto cuando esté indicada una duración más corta (1-3 meses) por riesgo de hemorragia potencialmente mortal	I	A			
Se puede considerar el tratamiento con clopidogrel (75 mg/día) tras una dosis de carga (p. ej., 600 mg o > 5 días de tratamiento de mantenimiento) durante 1 mes para pacientes con riesgo muy alto de hemorragia potencialmente mortal	IIb	C	Para pacientes con riesgo hemorrágico alto pero sin riesgo isquémico alto se recomienda suspender el TAPD a los 1-3 meses tras la ICP y continuar con un solo antiagregante plaquetario	I	A
Se debe considerar el tratamiento con clopidogrel (75 mg/día) tras una dosis de carga (p. ej., 600 mg o > 5 días de tratamiento de mantenimiento) durante 3 meses para pacientes con riesgo más alto de hemorragia potencialmente mortal	Ila	A	Se puede considerar la suspensión del TAPD tras 1-3 meses del implante de <i>stents</i> en pacientes que no tienen un riesgo hemorrágico alto ni riesgo alto de complicaciones isquémicas	IIb	B

Continúa

Tratamiento antitrombótico a largo plazo para pacientes con síndrome coronario crónico y una indicación de anticoagulación oral-sección 4					
Cuando se inicia la anticoagulación oral en pacientes con FA candidatos a NACO se recomienda la administración de un NACO en lugar de un AVK	I	A	Para pacientes con SCC y una indicación de anticoagulación oral a largo plazo se recomienda el tratamiento indefinido con dosis terapéuticas para la FA con un AVK solo o, preferiblemente, un ACOD solo (excepto si está contraindicado)	I	B
La anticoagulación oral a largo plazo (NACO o AVK con un tiempo en rango terapéutico > 70%) está recomendado para pacientes con FA y una puntuación CHA ₂ DS ₂ -VAS _c ≥ 2 los varones y ≥ 3 las mujeres	I	A			
Se debe considerar la anticoagulación oral a largo plazo (NACO o AVK con un tiempo en rango terapéutico > 70%) para pacientes con FA y una puntuación CHA ₂ DS ₂ -VAS _c de 1 los varones y 2 las mujeres	IIa	B			
Se puede considerar el tratamiento con aspirina (75-100 mg/día) o clopidogrel (75 mg/día), además de anticoagulación oral a largo plazo para pacientes con FA, historia de IM y riesgo alto de eventos isquémicos, pero sin riesgo hemorrágico alto	IIb	B			
Tratamiento antitrombótico tras intervenciones coronarias percutáneas en pacientes con síndrome coronario crónico y una indicación de anticoagulación oral-sección 4					
Tras una ICP sin complicaciones se debe considerar la interrupción temprana de la aspirina (≤ 1 semana), continuando con tratamiento doble con un anticoagulante oral y clopidogrel, siempre que el riesgo de trombosis del <i>stent</i> sea bajo o cuando el riesgo hemorrágico prevalece sobre el riesgo de trombosis del <i>stent</i> , independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado	IIa	B	Tras una ICP sin complicaciones en pacientes con SCC y una indicación de anticoagulación oral, se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> • el cese temprano de la aspirina (≤ 1 semana); • seguido de anticoagulación oral y clopidogrel: <ul style="list-style-type: none"> ◦ hasta 6 meses en pacientes sin riesgo isquémico alto ◦ hasta 12 meses en pacientes con riesgo isquémico alto • seguido de anticoagulación sola 	I	A
Se debe considerar el tratamiento triple con aspirina, clopidogrel y un ACO durante ≥ 1 mes cuando el riesgo de trombosis del <i>stent</i> es superior al riesgo de sangrado; la duración total del tratamiento (≤ 6 meses) debe decidirse según la evaluación de estos riesgos y especificarse claramente antes del alta	IIa	C	Se debe considerar la administración de aspirina hasta 1 mes tras la ICP, además de un ACO y clopidogrel, para pacientes con riesgo trombótico alto o cuyas características anatómicas o del procedimiento pueden conllevar un riesgo más alto que el riesgo hemorrágico	IIa	B
Recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiente para pacientes con síndrome coronario crónico-sección 4					
Se recomienda el tratamiento con estatinas para todos los pacientes con SCC	I	A	Se recomienda un tratamiento intensivo con estatinas a dosis máximas toleradas para alcanzar los objetivos del LDL para todos los pacientes con SCC	I	A
Diagnóstico y tratamiento de pacientes con angina/isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva-sección 5					
Se debe considerar la medición de la RFC o la resistencia microcirculatoria obtenida con guía en pacientes con síntomas persistentes pero con arterias coronarias angiográficamente normales o con estenosis moderadas e iwFR/RFF conservado	IIa	B	Para pacientes con síntomas persistentes pese al tratamiento médico y sospecha de ANOCA/INOCA (síntomas anginosos con arterias coronarias normales o con lesiones no obstructivas en pruebas de imagen no invasivas, o con estenosis intermedias y RFF/iFR normal en la arteriografía coronaria), y mala calidad de vida, se recomiendan pruebas invasivas de la función coronaria para identificar endotipos potencialmente tratables y mejorar los síntomas y la calidad de vida, teniendo en cuenta las preferencias de los pacientes	I	B
Se puede considerar la monitorización con ECG y acetilcolina intracoronaria durante la angiografía cuando las arterias coronarias son angiográficamente normales o tienen estenosis moderadas e iwFR/RFF conservado para evaluar el vasoespasmismo microvascular	IIb	B			
Pruebas diagnósticas para la angina vasoespástica-sección 5					
Se debe considerar la monitorización ambulatoria del segmento ST para identificar desnivelaciones del segmento en ausencia de un aumento de la frecuencia cardíaca	IIa	C	En individuos con sospecha de angina vasoespástica y síntomas frecuentes se debe considerar la monitorización ambulatoria del segmento ST para identificar desnivelaciones del segmento durante la angina	IIa	B

Cribado de la enfermedad coronaria en individuos asintomáticos-sección 5					
Se recomienda la estimación del riesgo total mediante un método de estimación del riesgo, como el método SCORE, para adultos asintomáticos, mayores de 40 años, sin evidencia de ECV, diabetes, ERC o hipercolesterolemia familiar	I	C	Se recomienda el cribado oportunista de factores de riesgo cardiovascular en individuos sanos mediante métodos de estimación del riesgo (p. ej., SCORE2 y SCORE2-OP) para estimar el riesgo de futuras complicaciones cardiovasculares, identificar individuos con riesgo alto y guiar las decisiones sobre el tratamiento	I	C
Diagnóstico de la progresión de la enfermedad de pacientes con síndrome coronario crónico establecido-sección 6					
Se recomienda la estratificación del riesgo de pacientes con síntomas nuevos o empeoramiento de los síntomas, preferiblemente mediante pruebas de imagen con estrés o, alternativamente, ECG de esfuerzo con estrés	I	B	Se recomienda la estratificación del riesgo de pacientes con síntomas nuevos o empeoramiento de los síntomas, preferiblemente mediante pruebas de imagen con estrés	I	C
Guía ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica	Clase ^a	Nivel ^b	Recomendaciones en la edición de 2024	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones sobre la revascularización para pacientes con síndrome coronario agudo-sección 4					
Revascularización para mejorar los resultados					
<i>Pacientes con SCC y FEVI ≤ 35%</i>					
Para pacientes con enfermedad de uno o dos vasos se debe considerar la ICP como alternativa a la CABG cuando se pueda lograr la revascularización completa	Ila	C	En algunos casos de pacientes con SCC, enfermedad multivasa significativa y FEVI ≤ 35%, que tienen un riesgo quirúrgico alto o no son operables, se puede considerar la ICP como alternativa a la CABG	Iib	B
Para pacientes con enfermedad de tres vasos se debe considerar la ICP en base a la evaluación del equipo cardiológico de la anatomía coronaria del paciente, la expectativa sobre la revascularización completa, el estado diabético y las comorbilidades	Ila	C			
Recomendaciones sobre revascularización basadas en características anatómicas y clínicas en el síndrome coronario crónico-sección 4					
Enfermedad de tronco común izquierdo					
ICP para la enfermedad de tronco común izquierdo con puntuación SYNTAX baja (0-22)	I	A	Para pacientes con SCC y estenosis significativa del tronco común izquierdo de complejidad baja (SYNTAX ≤ 22), en los que la ICP puede proporcionar un grado similar de revascularización que la CABG, se recomienda la ICP como alternativa a la CABG, dado que es una técnica menos invasiva y no inferior en cuanto a la supervivencia	I	A
ICP para la enfermedad de tronco común izquierdo con una puntuación SYNTAX intermedia (23-32)	Ila	A	Para pacientes con SCC y estenosis significativa del tronco común izquierdo de complejidad intermedia (SYNTAX 23-32), en los que la ICP puede proporcionar un grado similar de revascularización que la CABG, se debe considerar la ICP dado que es una técnica menos invasiva y no inferior en cuanto a la supervivencia	Ila	A
Enfermedad de tronco común izquierdo con enfermedad multivasa					
ICP para la enfermedad de tronco común izquierdo con una puntuación SYNTAX alta (≥ 33)	III	B	Para pacientes con SCC y riesgo quirúrgico alto se puede considerar la ICP en lugar de tratamiento médico solo	Iib	B
Enfermedad multivasa y diabetes					
ICP para pacientes con SCC, diabetes y enfermedad de tres vasos y una puntuación SYNTAX baja (0-22)	Iib	A	Para pacientes con SCC y riesgo quirúrgico muy alto se debe considerar la ICP, en lugar de tratamiento médico solo, para reducir los síntomas y los eventos adversos	Ila	B
ICP para pacientes con SCC, diabetes y enfermedad de tres vasos y una puntuación SYNTAX intermedia o alta (> 22)	III	A			

Continúa

Enfermedad de uno o dos vasos con afectación de la DA proximal izquierda					
Para la enfermedad de uno o dos vasos con estenosis proximal en la DA se recomienda la CABG o la ICP	I	A	Para pacientes con SCC y enfermedad de uno o dos vasos que afecta a la DA proximal y una respuesta insuficiente al tratamiento médico basado en las guías, se recomienda la CABG o la ICP, en lugar de tratamiento médico, para mejorar los síntomas y los resultados	I	A
			Para pacientes con SCC y enfermedad compleja de uno o dos vasos que afecta a segmentos proximales de la DA, menos tratable con ICP y con una respuesta insuficiente al tratamiento médico basado en las guías, se recomienda la CABG en lugar de la ICP para mejorar los síntomas y reducir las tasas de repetición de la revascularización	I	B
Enfermedad de uno o dos vasos sin afectación de la DA proximal izquierda					
Se recomienda la ICP para la enfermedad de uno o dos vasos sin afectación de la DA proximal	I	C	Para pacientes sintomáticos con SCC y enfermedad de uno o dos vasos sin afectación de la DA proximal y con una respuesta insuficiente al tratamiento médico basado en las guías se recomienda la ICP para mejorar los síntomas	I	B
Para la enfermedad de uno o dos vasos sin estenosis en la DA proximal se puede considerar la CABG	IIb	C	Para pacientes sintomáticos con SCC y enfermedad en uno o dos vasos que no afecta a la DA proximal y con una respuesta insuficiente al tratamiento médico basado en las guías, sin posibilidad de revascularización mediante ICP, se puede considerar la CABG para mejorar los síntomas	IIb	C

ACO: anticoagulantes orales; ACOD: anticoagulantes orales directos; ANOCA: angina sin enfermedad coronaria obstructiva; AVK: antagonista de la vitamina K; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CHA₂DS₂-VAS_c: insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer); cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DA: arteria descendente anterior; EAC: enfermedad arterial coronaria; EACTS: *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*; EAP: enfermedad arterial periférica; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; IM: infarto de miocardio; INOCA: isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva; NACO: anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; RFC: reserva de flujo coronario; SCC: síndrome coronario crónico; SCORE-OP: *Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons*; SCORE2: *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SYNTAX: *Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; VI: ventrículo izquierdo.

*Clase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3. ESTRATEGIA PASO A PASO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO INICIAL DE INDIVIDUOS CON SOSPECHA DE SÍNDROME CORONARIO CRÓNICO

El diagnóstico y tratamiento de individuos con SCC se desarrolla en cuatro pasos (figura 2):

- PASO 1. El primer paso es una evaluación clínica general centrada en los síntomas y signos de SCC, en la que se diferencien causas no cardíacas del dolor torácico y se descarte el SCA. La evaluación inicial requiere un ECG de 12 derivaciones en reposo, analítica sanguínea básica y, en algunos casos, radiografía torácica y pruebas de la función pulmonar. Esta evaluación se puede realizar en atención primaria por el médico de familia.
- PASO 2. El segundo paso consiste en un examen cardíaco adicional, que incluya ecocardiografía en reposo para descartar la disfunción del ventrículo izquierdo y valvulopatías. Después se recomienda estimar la probabilidad clínica de EAC obstructiva para guiar el aplazamiento o la derivación para pruebas adicionales no invasivas e invasivas.
- PASO 3. El tercer paso incluye pruebas diagnósticas para establecer el diagnóstico de SCC y determinar el riesgo del paciente de futuras complicaciones.
- PASO 4. En primer lugar se considera la modificación del estilo de vida y de los factores de riesgo combinada con medicación

modificadora de la enfermedad. Generalmente es necesario administrar medicación antianginosa y se debe considerar la revascularización coronaria en caso de síntomas refractarios a la medicación o en presencia de enfermedad coronaria de riesgo alto. Si los síntomas persisten después de descartar la presencia de enfermedad coronaria, se debe considerar la enfermedad microvascular coronaria y el vasoespasma.

3.1. PASO 1: Evaluación clínica general

3.1.1. Historia clínica, diagnóstico diferencial y exploración física

La historia clínica detallada es el paso inicial del proceso diagnóstico en todos los escenarios clínicos del espectro de los SCC. Aunque el dolor o malestar torácico (figura 3) es el síntoma cardinal de los SCC, hay que señalar que numerosos pacientes no presentan síntomas característicos de angina y que la sintomatología puede variar con la edad, el sexo, la etnia, la clase socioeconómica y la localización geográfica. En estudios contemporáneos solo el 10%-25% de los pacientes con sospecha de SCC presentan angina con factores clásicos desencadenantes o de alivio, mientras que el 57%-78% tienen síntomas menos característicos de angina y el 10%-15% refieren disnea durante el esfuerzo^{33,57}.

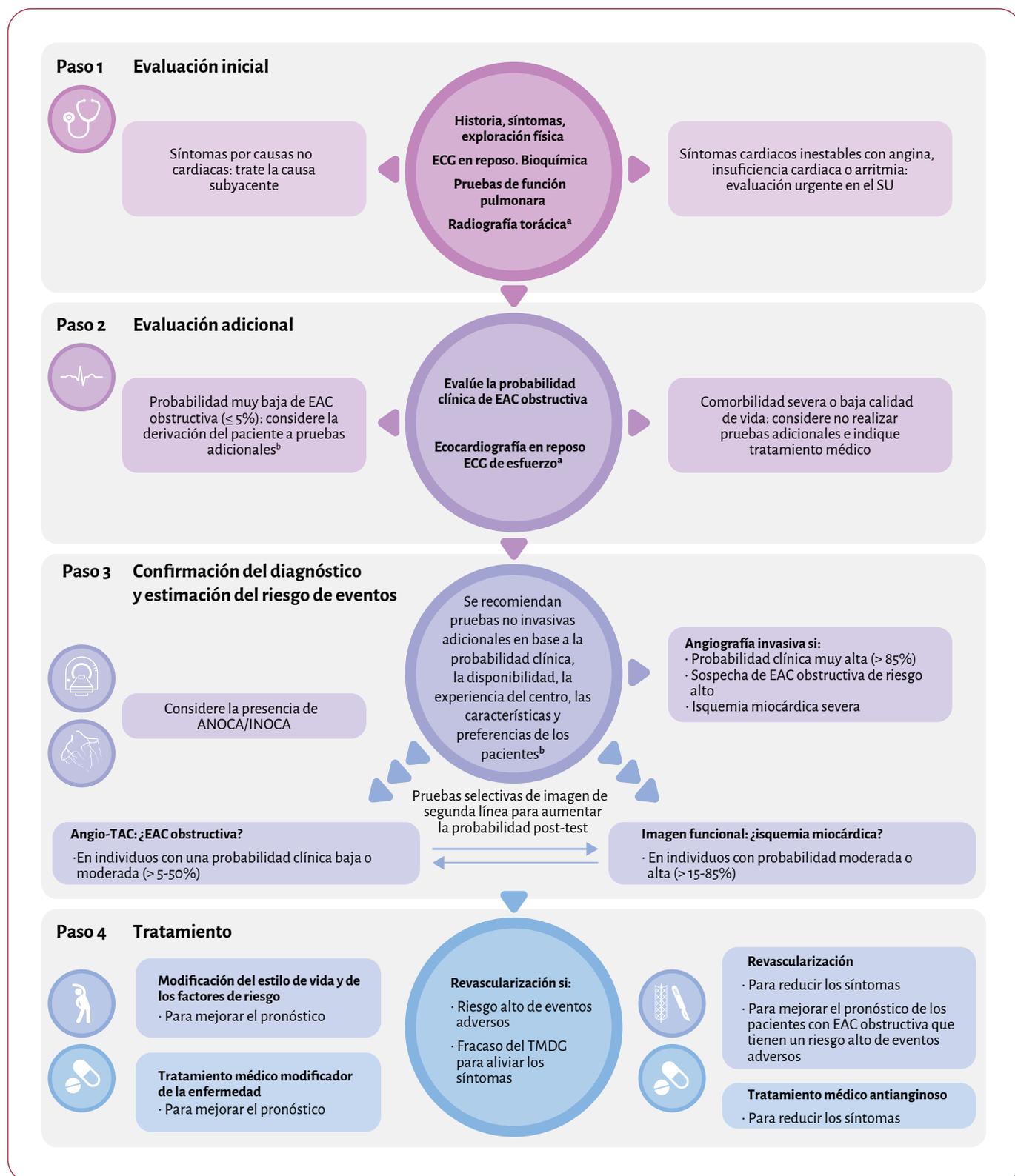


Figura 2. Estrategia paso a paso para la atención inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico.

Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; angina sin enfermedad coronaria obstructiva; EAC: enfermedad arterial coronaria; ECC: electrocardiograma; INOCA: isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva; SCC: síndrome coronario crónico; SU: servicio de urgencias; TMDG: tratamiento médico dirigido por las guías. ^aEn pacientes seleccionados. ^bConsidere también el espasmo coronario o la disfunción microvascular.

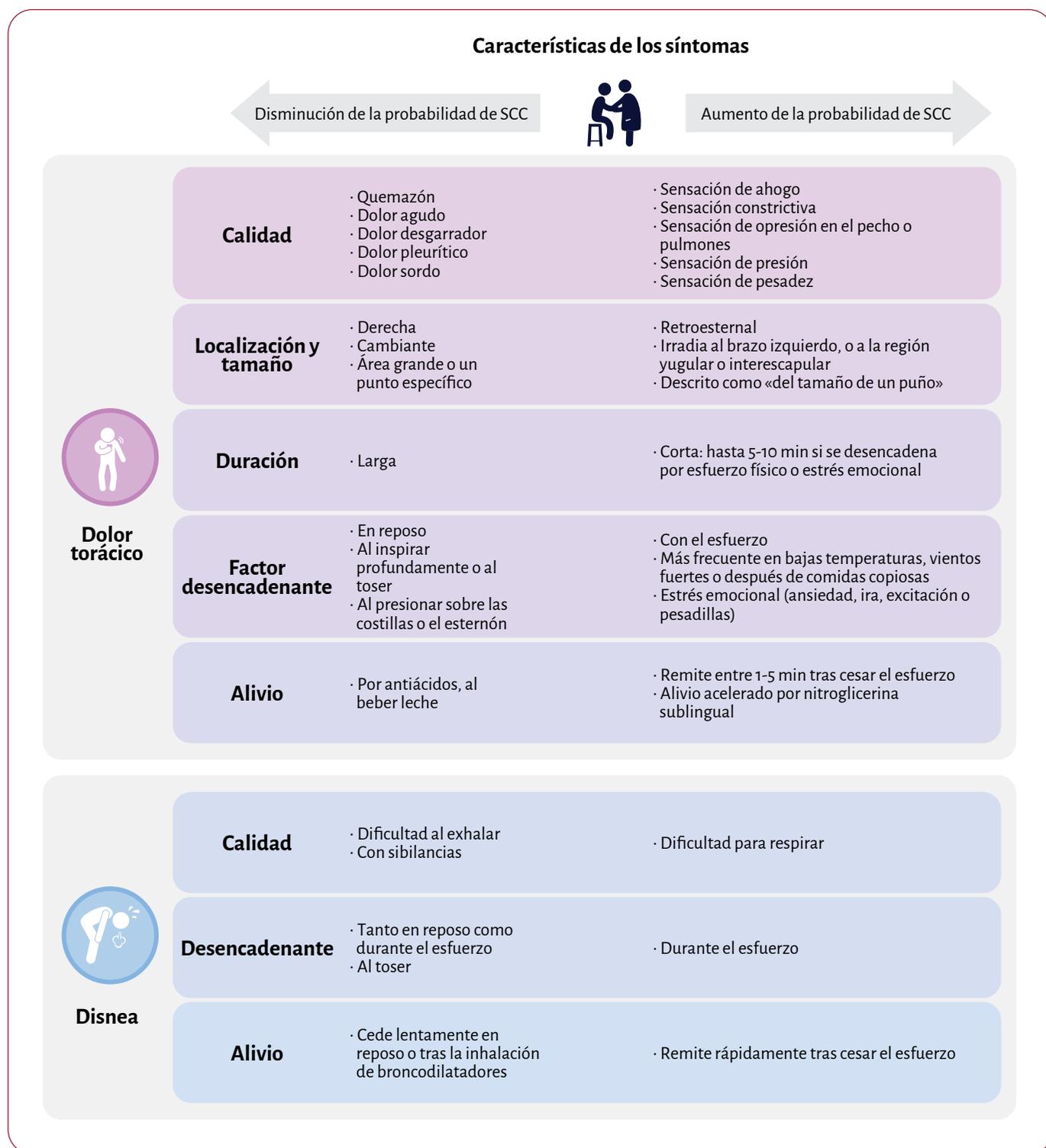


Figura 3. Síntomas principales de los SCC: angina y disnea de esfuerzo. SCC: síndrome coronario crónico.

Mientras que anteriores estudios sugieren que las mujeres experimentan síntomas de dolor torácico menos característico⁵⁸, datos recientes muestran que el dolor torácico anginoso tiene la misma prevalencia en varones y mujeres, pero con pequeñas diferencias⁵⁹. Los síntomas se clasificaron como no característicos de angina en más de dos tercios de los pacientes de ambos sexos^{21,60}. Cabe destacar que la ausencia de síntomas anginosos no excluye el SCC, ya que estos síntomas pueden estar ausentes en pacientes con diabetes y neuropatía autonómica o en pacientes ancianos

con un estilo de vida muy sedentario a pesar de sufrir enfermedad coronaria obstructiva muy severa. Evidentemente, el dolor torácico no siempre es anginoso (p. ej., de origen isquémico), ya que puede estar relacionado con entidades no coronarias (p. ej., pericarditis) o no cardiovasculares^{61,62}.

Tradicionalmente, los síntomas de dolor anginoso se clasificaban como «típicos, atípicos o no anginosos/no cardíacos» basándose en la localización del dolor y de los factores desencadenantes y de alivio. Aunque la angina que cumple las tres características,

con dolor torácico retroesternal provocado por el esfuerzo o el estrés emocional que se alivia con el descanso o con nitroglicerina, es muy indicativa de isquemia causada por enfermedad coronaria obstructiva, rara vez están presentes las tres características cuando la causa de la isquemia es la disfunción microvascular y el vasoespasmo. Los pacientes con angina «típica» comparados con pacientes con angina «atípica» incluidos en el estudio PRECISE tuvieron resultados similares al año⁶⁷, lo cual subraya el limitado valor pronóstico de la clasificación de los síntomas para la tipificación de la angina que se emplea en modelos de predicción de la enfermedad coronaria obstructiva. Debido a que la terminología utilizada para describir los síntomas anginosos no se corresponde con los conceptos actuales de SCC, se debe sustituir por una descripción detallada de los síntomas (figura 3). Es importante evaluar en profundidad el dolor torácico, incluida la exclusión objetiva de la isquemia miocárdica causada por enfermedad coronaria obstructiva, la enfermedad microvascular y el vasoespasmo coronario, antes de clasificarlo como no cardíaco.

La clasificación de la *Canadian Cardiovascular Society* se sigue empleando como sistema de gradación de la angina inducida por el esfuerzo para determinar el umbral de presentación de los síntomas durante las actividades físicas (tabla 5). Cabe destacar que la intensidad de los síntomas no se asocia bien con la gravedad de la enfermedad coronaria obstructiva y parece diferir entre sexos. Las mujeres sufren angina más frecuentemente que los varones, independientemente de la extensión de la enfermedad coronaria epicárdica y de la gravedad de la isquemia miocárdica⁶⁸. La angina en reposo no siempre es indicativa de la severidad de la enfermedad coronaria obstructiva fija, ya que también ocurre en pacientes con vasoespasmo coronario epicárdico o microvascular transitorio.

Tabla 5. Clasificación de la angina de esfuerzo según la *Canadian Cardiovascular Society*

Grado	Descripción de la severidad de la angina ⁶⁶	
I	Angina solo durante el esfuerzo intenso	Presencia de angina durante ejercicio vigoroso, rápido o durante una actividad ordinaria prolongada (caminar o subir escaleras)
II	Angina durante el esfuerzo moderado	Ligera limitación de las actividades ordinarias cuando se realizan rápidamente, después de las comidas, a bajas temperaturas, con viento, bajo estrés emocional o durante las primeras horas después de despertarse, pero también al subir una pendiente, uno o más tramos de escaleras normales a paso y condiciones normales
III	Angina durante el esfuerzo físico leve	Dificultad para caminar una o dos manzanas o subir un tramo de escaleras a paso normal y en condiciones normales
IV	Angina de reposo	No es necesario esfuerzo para desencadenar angina

Los factores de riesgo coronario se deben documentar durante la realización de la historia clínica, ya que pueden ser modificables y se usarán para estimar la probabilidad pretest de enfermedad coronaria obstructiva. El asesoramiento sobre el abandono del

tabaquismo comienza con la evaluación cuantitativa del consumo previo y actual de tabaco con el fin de que el paciente sea consciente de este factor de riesgo. Además, se debe obtener una historia familiar detallada para detectar casos de enfermedad cardiovascular prematura y muerte súbita. Los niveles de colesterol, si están disponibles, ayudan a definir la hipercolesterolemia familiar⁶⁴. También es esencial evaluar la presencia de comorbilidades que afecten a la probabilidad de enfermedad coronaria y a la supervivencia total. Debido a su alta prevalencia en pacientes con SCC, son particularmente relevantes la diabetes, EPOC, enfermedad renal y periférica y enfermedad vascular cerebral.

La aparición reciente de síntomas anginosos con cambios de frecuencia o intensidad debe despertar la sospecha de inestabilización de una placa coronaria aterosclerótica. En estos pacientes se debe seguir el algoritmo diagnóstico recomendado en la guía de la ESC sobre síndromes coronarios agudos publicada en 2023 para descartar un evento agudo⁶⁵.

Cuando se examina a pacientes con sospecha de SCC es importante realizar una exploración física que incluya la medición de la presión arterial y el cálculo del índice de masa corporal, para detectar la presencia de anemia, hipertensión, valvulopatía, hipertrofia ventricular izquierda o arritmias. Se recomienda también buscar evidencia de enfermedad vascular no coronaria, que podría cursar asintomática (palpación de los pulsos periféricos; auscultación de las carótidas y la femoral) y signos de otras comorbilidades, como la enfermedad tiroidea, la enfermedad renal o la diabetes. Estos hallazgos se deben evaluar en el contexto de otra información clínica, como la presencia de tos o dolor punzante, lo cual reduce la probabilidad de SCC. Además, se debe intentar reproducir los síntomas mediante la palpación y probar el efecto de la nitroglicerina sublingual para clasificar los síntomas.

3.1.2. Pruebas básicas: electrocardiograma de 12 derivaciones y análisis bioquímico

Las pruebas básicas que se deben realizar en individuos con sospecha de SCC son un ECG de 12 derivaciones, analítica estándar, ecocardiografía en reposo y, en algunos casos, una radiografía torácica y una prueba de la función pulmonar cuando la disnea es el síntoma principal. Estas pruebas se pueden realizar en un contexto ambulatorio.

3.1.2.1. Electrocardiograma

Durante casi un siglo el paradigma del diagnóstico de la isquemia miocárdica se ha basado en la detección de anomalías de repolarización, fundamentalmente en forma de depresiones del segmento ST o anomalías de la onda T. Por ello, el ECG de 12 derivaciones en reposo sigue siendo un componente indispensable de la evaluación inicial de los pacientes con dolor torácico⁶⁷.

Frecuentemente tras un ataque de angina se registra un ECG normal en reposo. Sin embargo, incluso en ausencia de anomalías de repolarización, el ECG en reposo puede indicar indirectamente un SCC por la presencia de signos de un IM previo (ondas Q o W patológicas) o anomalías de la conducción [principalmente bloqueo de rama izquierda (BRI) o conducción auriculoventricular alterada]. No es infrecuente que la fibrilación auricular se asocie con el SCC⁶⁸. Sin embargo, la depresión del segmento ST durante las taquiarritmias supraventriculares no es un predictor fuerte de enfermedad coronaria obstructiva⁶⁹⁻⁷².

El ECG puede ser crucial para diagnosticar la isquemia miocárdica transitoria al registrar cambios dinámicos del segmento ST durante la angina. Se debe sospechar de angina vasoespástica si se observan elevaciones o depresiones típicas transitorias del segmento ST con cambios en la onda U durante un ataque de angina en reposo⁷³.

En algunos casos se puede considerar la monitorización electrocardiográfica ambulatoria prolongada para detectar isquemia durante episodios de angina no relacionados con la actividad física. Los cambios en el ECG ambulatorio indicativos de isquemia son frecuentes en mujeres, pero no se correlacionan con los hallazgos de las pruebas de estrés⁷⁴. La monitorización electrocardiográfica ambulatoria también puede revelar isquemia «silente» en pacientes con SCC, pero las estrategias terapéuticas empleadas para tratar esta entidad no han demostrado beneficios claros con respecto a la supervivencia^{75,76}.

Recomendaciones - tabla 1. Recomendaciones sobre la historia clínica, la evaluación de los factores de riesgo y el electrocardiograma en reposo para individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 1)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Historia clínica y evaluación de factores de riesgo		
Se recomienda realizar la historia clínica y la evaluación de los factores de riesgo de individuos que refieren síntomas indicativos de isquemia miocárdica, una evaluación detallada de los factores de riesgo cardiovascular, historia médica y características de los síntomas (aparición, duración, tipo, localización, factores desencadenantes, factores de alivio, momento del día)	I	C
Los siguientes síntomas se deben considerar como equivalentes potenciales de angina: dolor torácico desencadenado por estrés emocional, disnea o mareo durante el esfuerzo, dolor en brazos, mandíbula, cuello o parte superior de la espalda o fatiga ^{18,33,57,59,77}	IIa	B
ECG en reposo		
Cuando la evaluación clínica o electrocardiográfica indica un SCA en lugar de un SCC se recomienda la derivación inmediata al servicio de urgencias y la repetición de la determinación de troponina, preferiblemente con pruebas de alta sensibilidad, para descartar un daño miocárdico agudo ^{78,79}	I	B
Se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones en reposo a todos los individuos que refieran dolor torácico (excepto cuando se identifique una causa no cardíaca obvia), particularmente durante o inmediatamente después de un episodio sugestivo de isquemia miocárdica	I	C
No se recomienda usar las desviaciones del segmento ST durante taquiarritmias supraventriculares, particularmente durante taquicardias auriculoventriculares de reentrada, por sí mismas, como evidencia fiable de enfermedad coronaria obstructiva ⁸⁰⁻⁸⁴	III	B

EAC: enfermedad arterial coronaria; ECG: electrocardiograma; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.1.2.2. Análisis bioquímico

Las pruebas de laboratorio permiten identificar causas potenciales de isquemia (p. ej., anemia severa, hipertiroidismo), factores de riesgo cardiovascular (p. ej., lípidos, glucosa en ayunas) y proporcionan información pronóstica (p. ej., enfermedad renal, inflamación). Cuando la glucosa plasmática en ayunas y la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) son inconcluyentes es útil realizar una prueba adicional oral de tolerancia a la glucosa^{85,86}.

En cada persona con sospecha de SCC es necesario determinar el perfil lipídico, que incluya colesterol total, cHDL y triglicéridos y el cálculo del cLDL, para definir el perfil de riesgo y guiar el tratamiento^{16,64}. Los niveles en ayunas son necesarios para caracterizar la dislipemia severa o para el seguimiento de la hipertriglicemia⁶⁴, pero no en otras situaciones⁸⁷. Los niveles elevados de lipoproteínas son un marcador de riesgo cardiovascular, particularmente de la enfermedad aterosclerótica de aparición temprana⁸⁸; actualmente se investigan estrategias hipolipemiantes en estudios clínicos cardiovasculares de resultados de fase 3⁸⁹⁻⁹¹. Dado que los niveles de lipoproteínas circulantes se determinan genéticamente y no fluctúan sustancialmente a lo largo de la vida^{89,91}, una determinación única es suficiente para personas con sospecha de SCC⁹².

La disfunción renal aumenta la probabilidad de enfermedad coronaria y tiene un impacto negativo en el pronóstico⁹³⁻⁹⁵. La tasa de filtrado glomerular (TFG) también tiene un impacto en fármacos de eliminación renal. Es razonable medir los niveles de ácido úrico, ya que la hiperuricemia es frecuente y puede afectar a la función renal.

Cuando exista sospecha de inestabilidad coronaria, se debe medir los marcadores bioquímicos de daño miocárdico—como la troponina T o I—preferiblemente mediante pruebas de alta sensibilidad y el tratamiento debe seguir las recomendaciones de la guía de la ESC publicada en 2023 sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo⁶⁵. Las pruebas de alta sensibilidad permiten detectar niveles bajos de troponinas en muchos pacientes con angina estable. El aumento de los niveles de troponina se asocia con resultados adversos⁹⁶⁻¹⁰⁰ y en pequeños estudios se ha observado un posible valor añadido para el diagnóstico de la enfermedad coronaria obstructiva¹⁰¹⁻¹⁰⁴, no obstante, son necesarios estudios grandes para verificar la utilidad de la determinación sistemática de troponinas en individuos con sospecha de SCC. Si bien, existen varios biomarcadores útiles para estimar el pronóstico, actualmente no tienen un papel en el diagnóstico de la enfermedad coronaria obstructiva, aunque se han publicado resultados prometedores¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. La determinación del NT-proBNP ayuda a confirmar o descartar la sospecha de insuficiencia cardíaca.

Los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva¹⁰⁹⁻¹¹³ y el fibrinógeno¹¹⁴⁻¹¹⁸, son predictores del riesgo individual de enfermedad coronaria y pueden predecir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con SCC^{99,111}, pero su valor es limitado más allá de los factores tradicionales de riesgo¹¹¹. Sin embargo, en pacientes que reciben tratamiento contemporáneo con estatinas, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRas) fue un predictor más potente de complicaciones cardiovasculares futuras y muerte que el cLDL^{119,120}. Estos pacientes podrían beneficiarse de una reducción adicional del cLDL mediante tratamientos hipolipemiantes adicionales, como ezetimiba, inhibidores de la PCSK9¹²¹, incluirán y ácido bempedoico¹²²⁻¹²⁴. Los títulos elevados de PCRas en pacientes tratados con estatinas e inhibidores de la PCSK9

pueden indicar un riesgo inflamatorio residual que podría reducirse adicionalmente mediante la modulación de la inflamación^{119,125,126}. En un estudio experimental de fase 2, la inhibición de la interleucina-6, un factor central en la aterotrombosis, produjo una reducción paralela de la proteína C reactiva y el fibrinógeno en pacientes con enfermedad renal crónica y riesgo cardiovascular alto¹²⁷.

Recomendaciones - tabla 2. Recomendaciones sobre el análisis bioquímico básico en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 2)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda realizar los siguientes análisis sanguíneos en todos los individuos para perfeccionar la estratificación del riesgo, diagnosticar comorbilidades y guiar el tratamiento:		
• perfil lipídico, incluido el cLDL ^{64,128}	I	A
• recuento sanguíneo completo (incluida la hemoglobina) ¹²⁹⁻¹³³	I	B
• creatinina con estimación de la función renal ¹³⁴	I	B
• perfil glucémico con HbA _{1c} y/o glucosa plasmática en ayunas ^{16,86,135,136}	I	B
En pacientes con sospecha de SCC se recomienda evaluar la función tiroidea al menos una vez ^{137,138}	I	B
Además, se debe considerar los niveles plasmáticos de PCRas y fibrinógeno ^{109-118,121,125}	IIa	B

CLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; PCRas: proteína C reactiva de alta sensibilidad; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.2. PASO 2: Pruebas adicionales

3.2.1. Probabilidad clínica pretest de enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva

El diagnóstico de SCC se basa en la interpretación de los síntomas individuales, teniendo en cuenta el impacto de la edad, el sexo, los factores de riesgo y las comorbilidades en la probabilidad de SCC, y seleccionando la prueba diagnóstica más adecuada para confirmar la sospecha clínica. En el proceso diagnóstico se pueden usar tablas de predicción de enfermedad coronaria obstructiva que integran estos factores de riesgo y ayudan a seleccionar pruebas diagnósticas basándose en su capacidad para confirmar o descartar la enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva. Es importante destacar que estos modelos no incluyen la probabilidad de ANOCA/INOCA, que siempre hay que tener en cuenta si persisten los síntomas tras el aplazamiento de pruebas adicionales o después de pruebas diagnósticas que excluyen la enfermedad coronaria obstructiva.

Las tablas usadas para estimar la probabilidad de enfermedad coronaria obstructiva confirmada mediante coronariografía invasiva se basaron inicialmente en el método Diamond-Forrester, que incluía el sexo, la edad y los síntomas de angina²⁵. Sin embargo, estas tablas tuvieron que ser actualizadas varias veces debido a la reducción de la prevalencia de la enfermedad coronaria obstructiva confirmada mediante angiografía invasiva en cohortes

contemporáneas de países occidentales^{26,29}. La sobreestimación de la prevalencia de enfermedad coronaria obstructiva ha limitado la utilidad de estas tablas en la práctica clínica y la precisión de la estimación de la probabilidad post-test de enfermedad coronaria obstructiva mediante pruebas diagnósticas de imagen^{1,29,30}.

En la guía de la ESC sobre el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con SCC publicada en 2019 se introdujo el concepto de probabilidad clínica como una evaluación más exhaustiva e individualizada de la probabilidad de enfermedad coronaria obstructiva¹.

Comparado con un modelo básico de probabilidad pretest, la incorporación de factores de riesgo al modelo básico (edad, sexo y síntomas) lleva a una mejor predicción de la enfermedad coronaria obstructiva, reclasifica a más individuos a una probabilidad muy baja o baja y mantiene la calibración alta^{30,139,140}. El modelo «Probabilidad clínica ponderada por factores de riesgo» (RF-CL) incluye el sexo, la edad, síntomas anginosos y otra serie de factores de riesgo sin perder precisión diagnóstica, comparado con modelos más avanzados que requieren cálculo computarizado (figura 4)^{139,141,142}. El modelo RF-CL aumenta por tres el número de sujetos categorizados en una probabilidad muy baja ($\leq 5\%$) de enfermedad coronaria obstructiva, comparado con el modelo de probabilidad pretest de la ESC (ESC-PTP; 38% frente al 12%)¹³⁹, mientras que predice tasas anuales de IM y muerte del 0,5%, 1,1% y 2,1% para individuos con una probabilidad muy baja, baja y moderada, respectivamente, de enfermedad coronaria¹⁴³.

Puede ser necesario ajustar individualmente la probabilidad pretest en individuos con factores de riesgo graves y aislados o con comorbilidades asociadas a un aumento de la prevalencia de enfermedad coronaria obstructiva, que no se reflejan en el modelo RF-CL, como la hipercolesterolemia familiar, la disfunción renal grave, enfermedades reumáticas/inflamatorias y enfermedad arterial periférica (EAP).

El ECG de esfuerzo puede modificar la probabilidad de enfermedad coronaria obstructiva y se puede usar para pacientes con una probabilidad clínica baja ($> 5\%$ -15%), en los que un resultado negativo permite su reclasificación a una probabilidad clínica muy baja ($< 5\%$) con pronóstico favorable¹⁴⁴. Sin embargo, la angio-TAC como prueba diagnóstica de primera línea ofrece información más precisa y se ha asociado con menos síntomas anginosos durante el seguimiento, comparada con el uso de ECG de esfuerzo como primera prueba¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. Además, en estudios aleatorizados, se observaron más eventos adversos con la estrategia diagnóstica basada en el ECG de esfuerzo que con la angio-TAC^{34,146}. El ECG de esfuerzo, no obstante, sigue siendo clínicamente útil para reproducir los síntomas anginosos, los cuales tienen valor pronóstico^{149,150}.

A diferencia del ECG de esfuerzo, la visualización de placa aterosclerótica calcificada en arterias coronarias tiene un impacto en la probabilidad clínica de enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva. La calcificación arterial coronaria (CAC) se puede medir mediante el score de calcio (CACS) que se calcula mediante tomografía computarizada sin contraste sincronizada con ECG. Alternativamente, la presencia de CAC se puede evaluar cualitativamente mediante la inspección visual de las arterias coronarias en una tomografía torácica no cardiaca previa, si está disponible. La ausencia de CAC (CACS = 0) tiene un valor predictivo negativo muy alto ($> 95\%$) de enfermedad coronaria obstructiva¹⁵¹. Cabe destacar que en pacientes más jóvenes la enfermedad coronaria obstructiva es rara, pero cuando está presente, un porcentaje más alto de pacientes (58% de los menores de 40 años) tienen un score de calcio de 0, comparados con pacientes más mayores con enfermedad obstructiva (9% en pacientes de 60-69 años)¹⁵².

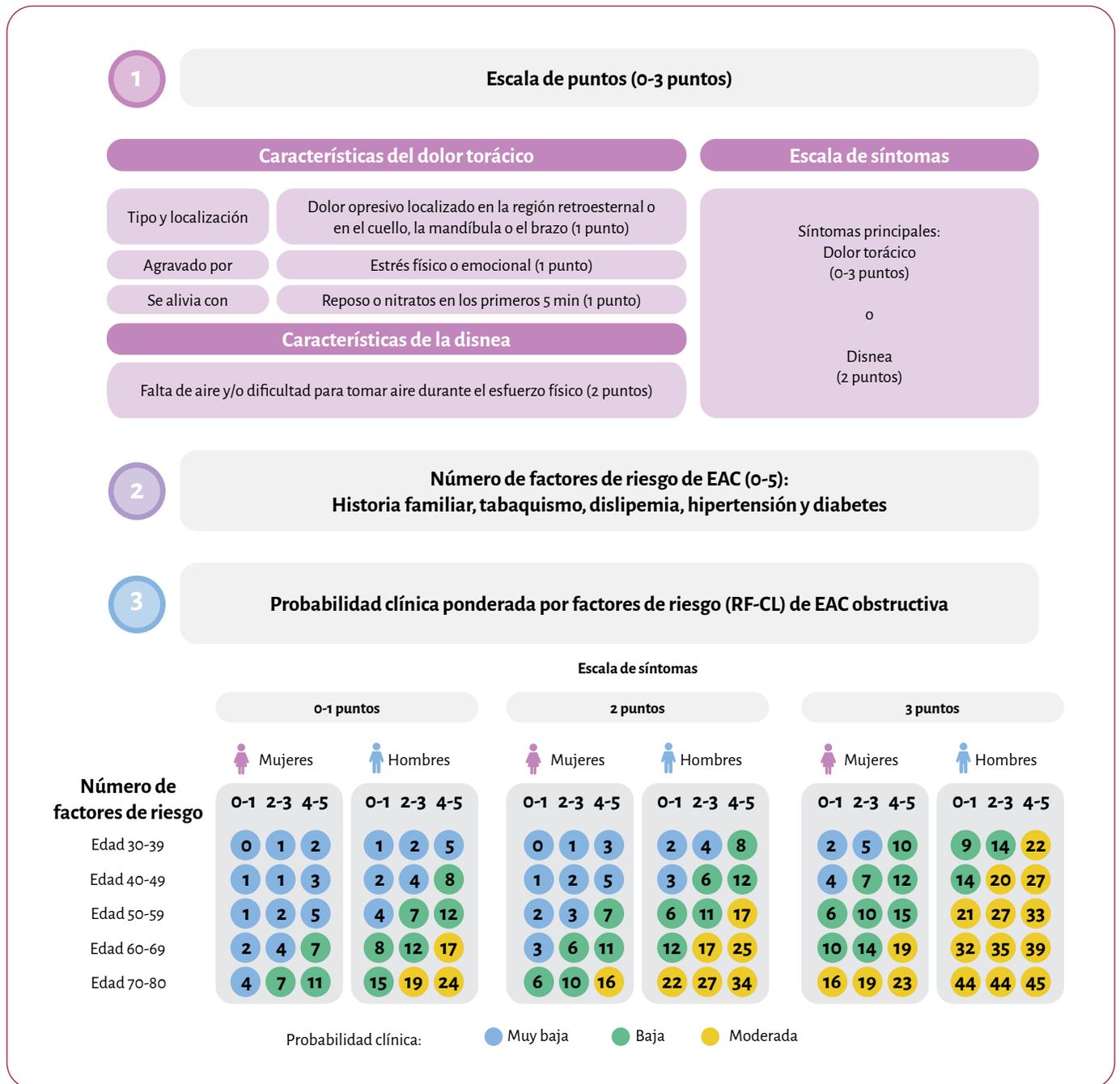


Figura 4. Estimación de la probabilidad clínica de enfermedad coronaria obstructiva. EAC: enfermedad arterial coronaria; RF-CL: probabilidad clínica ponderada por factores de riesgo. Datos derivados de Winther et ál.¹³⁹. La escala de síntomas sustituye la terminología previa, potencialmente equívoca, que definía la presencia de las tres características del dolor torácico como «angina típica» (aquí corresponde a 3 puntos), o dos de las tres características del dolor torácico como «angina atípica» (aquí igual a 2 puntos) y una o ninguna característica como «síntomas no anginosos/no cardíacos» (aquí igual a 0-1 puntos). La historia familiar de EAC se define como uno o más familiares de primer grado con signos tempranos de EAC (hombres < 55 y mujeres < 65 años de edad); tabaquismo actual o en el pasado; dislipemia, hipertensión y diabetes actuales en el momento del diagnóstico. Los valores en el panel inferior corresponden a la estimación de la probabilidad clínica expresada en porcentajes.

Estudios aleatorizados pequeños muestran que es seguro aplazar pruebas diagnósticas adicionales en pacientes sin calcificación coronaria, sin un aumento de las tasas de complicaciones en el seguimiento^{146,153}. Por último, en un estudio grande, observacional y prospectivo, la ausencia de calcificación coronaria fue suficiente por sí misma para definir a un grupo de bajo riesgo que

no requirió pruebas diagnósticas adicionales, con mayor precisión que los modelos básicos de predicción clínica¹⁵⁴. La combinación del *score* de calcio coronario con el modelo de probabilidad clínica ponderada por factores de riesgo (CACS + RF-CL) mostró el mayor potencial para aplazar pruebas diagnósticas cardíacas de forma segura, comparada con otros modelos de predicción clínica

o CACS solo (ajuste de la estimación de la probabilidad clínica de enfermedad coronaria obstructiva)^{139,154}. Con el modelo CACS-CL un número significativamente más alto de individuos (54%) se categorizó en el grupo de probabilidad clínica muy baja de enfermedad coronaria obstructiva, comparado con el modelo RF-CL (38%), en las cohortes externas de validación¹³⁹. Finalmente, el modelo CACS-CL fue superior a otros modelos clínicos de predicción del IM y la muerte durante el seguimiento¹⁴³.

La detección mediante ecografía o tomografía de enfermedad aterosclerótica en arterias no coronarias, como la aorta y las carótidas o la femoral, puede aumentar la probabilidad clínica de enfermedad coronaria obstructiva¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ y el riesgo de complicaciones cardiovasculares en el futuro^{159,160}. No obstante, es necesario investigar hasta qué punto la detección de enfermedad aterosclerótica no coronaria impacta en la estimación de la probabilidad de enfermedad coronaria obstructiva.

En general, los individuos con una probabilidad muy baja ($\leq 5\%$) de enfermedad coronaria obstructiva no requieren pruebas diagnósticas adicionales, excepto cuando persistan los síntomas y se hayan descartado causas no cardíacas. En pacientes con una probabilidad baja ($> 5\%-15\%$), el beneficio de realizar pruebas diagnósticas es incierto, pero se pueden considerar si los síntomas son limitantes y requieren aclaración. Para pacientes con una probabilidad moderada ($> 15\%-50\%$), alta ($> 50\%-85\%$) o muy alta ($> 85\%$) de enfermedad coronaria obstructiva se recomiendan pruebas diagnósticas adicionales.

Mediante el uso de estimaciones pretest y las razones de verosimilitud positivas y negativas de pruebas diagnósticas de imagen es posible calcular la probabilidad post-test de enfermedad coronaria obstructiva. Por ello, la estimación pretest de la probabilidad es útil para guiar la estrategia diagnóstica de pruebas no invasivas para detectar la enfermedad coronaria obstructiva (sección 3.3.4).

Recomendaciones - tabla 3. Recomendaciones sobre la estimación, el ajuste y la reclasificación de la probabilidad de enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 3)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda estimar la probabilidad pretest de enfermedad coronaria epicárdica obstructiva mediante modelo de probabilidad clínica ponderada por factores de riesgo ^{139,140,142,143,161,162}	I	B
Se recomienda usar datos clínicos adicionales (p. ej., examen de arterias periféricas, ECG en reposo, ecocardiografía en reposo, presencia de calcificación vascular en pruebas de imagen previas) para ajustar la estimación calculada mediante el modelo de probabilidad clínica ponderada por factores de riesgo ¹⁶³	I	C
En individuos con una probabilidad pretest muy baja ($\leq 5\%$) de enfermedad coronaria obstructiva se debe considerar el aplazamiento de pruebas diagnósticas adicionales ^{139,164}	Ila	B

Continúa

En individuos con una probabilidad pretest baja ($> 5\%-15\%$) de enfermedad coronaria obstructiva se debe considerar el score de calcio coronario (CACS) para reclasificar a los sujetos e identificar más individuos con una probabilidad clínica muy baja ($\leq 5\%$) ponderada por CACS ^{139,143,165}	Ila	B
En individuos con una probabilidad pretest inicial baja ($> 5\%-15\%$) de enfermedad coronaria obstructiva se puede considerar el ECG de esfuerzo y la detección de enfermedad aterosclerótica en arterias no coronarias para ajustar la estimación de la probabilidad pretest ^{144,166}	Ilb	C

CACS: score de calcio coronario; EAC: enfermedad arterial coronaria; ECG: electrocardiograma.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.2.2. Ecocardiografía transtorácica y resonancia magnética cardíaca en reposo

La ecocardiografía proporciona información importante sobre la función y la anatomía cardíacas. Los pacientes con SCC suelen tener conservada la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)¹⁶⁷. Una disminución de la función del VI y/o alteraciones de la contractilidad regional pueden aumentar la sospecha de daño isquémico miocárdico¹⁶⁷ y la presencia de disfunción ventricular izquierda en el territorio de perfusión de las arterias coronarias es característica de los pacientes con un IM previo^{168,169}. La detección de anomalías de la contracción regional es difícil mediante la evaluación visual y la detección de alargamiento sistólico temprano, acortamiento sistólico disminuido, o acortamiento post-sistólico mediante técnicas de *strain*¹⁷⁰⁻¹⁷², o nuevos parámetros, como el trabajo miocárdico global¹⁷³, puede ser útil en individuos con una función del VI aparentemente normal pero con sospecha clínica de SCC. La disfunción diastólica del VI se ha identificado como un signo temprano de disfunción miocárdica isquémica y puede indicar también disfunción microvascular^{174,175}.

La ecocardiografía puede ayudar a detectar causas alternativas del dolor torácico (p. ej., pericarditis) y a diagnosticar valvulopatías, insuficiencia cardíaca isquémica y la mayoría de las miocardiopatías¹⁷⁶, aunque estas enfermedades pueden coexistir con la enfermedad coronaria obstructiva. El uso de contraste ecocardiográfico puede ser útil para pacientes con una mala ventana acústica¹⁷⁷.

La resonancia magnética cardíaca (RMC) es una alternativa para pacientes con sospecha de enfermedad coronaria cuando el ecocardiograma (con contraste) no es concluyente¹⁷⁸. La RMC permite evaluar la función global y regional¹⁷⁹ y el uso adicional de realce tardío de gadolinio (RTC) puede revelar un patrón típico de miocardio cicatricial en pacientes que han sufrido previamente un IM¹⁸⁰. Además, la RMC proporciona información sobre la isquemia miocárdica mediante la evaluación de defectos de perfusión inducidos por estrés¹⁸¹.

El predictor más fuerte de la supervivencia a largo plazo es la función sistólica del VI. Por ello, la estratificación del riesgo mediante la evaluación de la función sistólica del VI es útil en todos los pacientes sintomáticos con sospecha de SCC. La mortalidad aumenta a medida que la FEVI disminuye¹⁸². El tratamiento de los pacientes con angina o síntomas de insuficiencia cardíaca, FEVI reducida a $\leq 40\%$ o ligeramente reducida al 41%-49% se describe en la sección 4.

Recomendaciones - tabla 4. Recomendaciones sobre la ecocardiografía transtorácica en reposo y la resonancia magnética cardíaca en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 4)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Con el fin de perfeccionar la estratificación del riesgo y guiar el tratamiento ^{167,183,184} se recomienda un estudio ecocardiográfico transtorácico en reposo para: <ul style="list-style-type: none"> • para medir la FEVI, los volúmenes y la función diastólica • identificar anomalías de la contractilidad regional • identificar enfermedades cardíacas no coronarias (p. ej., hipertrofia, miocardiopatía, valvulopatías, derrame pericárdico) • evaluar la función ventricular derecha y estimar la presión arterial sistólica pulmonar 	I	B
Se puede considerar la RMC, si está disponible, como una prueba alternativa de imagen para individuos con un estudio ecocardiográfico inconclusivo ^{185,186}	IIb	C

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RMC: resonancia magnética cardíaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.2.3. Electrocardiograma de esfuerzo

El electrocardiograma de esfuerzo es una prueba de bajo coste en la que no se emplea radiación ionizante, está ampliamente disponible y sigue siendo una prueba diagnóstica alternativa, dependiendo de los recursos locales y las características individuales de los pacientes.

El ECG clásico de esfuerzo, que consiste en el aumento gradual del ejercicio hasta la aparición de fatiga, dolor torácico o malestar limitante, cambios isquémicos significativos en el ECG, arritmias, hipertensión excesiva, una caída de la presión arterial o hasta alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxima esperada, ha sido el pilar fundamental de las técnicas de examen empleadas en cardiología clínica para evaluar a individuos con sospecha de SCC. El ECG de esfuerzo tiene un rendimiento diagnóstico bajo para la enfermedad coronaria obstructiva comparado con pruebas modernas de imagen y angio-TAC¹⁴⁸, las cuales deben ser las pruebas de primera línea en caso de sospecha de SCC. Varios estudios clínicos han confirmado que una estrategia basada en pruebas de imagen anatómicas^{34,146,187,188} o funcionales¹⁸⁹ simplifica el diagnóstico, permite establecer terapias e intervenciones preventivas y, potencialmente, reducir el riesgo de IM, comparada con la atención basada en el ECG de esfuerzo. Dos estudios aleatorizados mostraron que el grupo de pacientes asignados a angio-TAC como prueba inicial para el dolor torácico estable referían menos síntomas anginosos durante el seguimiento que los pacientes asignados a ECG de esfuerzo^{145,146}.

Aunque el estudio SCOT-HEART respaldó la angio-TAC como prueba de primera línea para los SCC, un análisis posterior mostró que los resultados anormales en el ECG de esfuerzo siguen siendo un indicador específico de enfermedad coronaria obstructiva y se asocian a revascularización coronaria en el futuro y al riesgo de IM¹⁸⁸. Los ECG de esfuerzo con resultados claramente anormales fueron los más predictivos para estos resultados; no obstante, en un porcentaje alto de pacientes, particularmente

aquellos con resultados normales o inconcluyentes, el ECG de esfuerzo no reconoció una cantidad significativa de enfermedad coronaria obstructiva y no obstructiva, que se puede detectar con angio-TAC coronaria adicional¹⁸⁸. En el estudio WOMEN, que incluyó mujeres sintomáticas con riesgo bajo, el ECG de esfuerzo tuvo una eficacia similar a la gammagrafía de perfusión miocárdica de esfuerzo, con una incidencia similar a los 2 años de eventos cardiovasculares adversos graves (MACE), definidos como muerte por enfermedad coronaria u hospitalización por SCA o insuficiencia cardíaca, a la vez que permitió un ahorro significativo de los costes en pruebas diagnósticas¹⁹⁰. Los individuos que realizan ejercicio > 10 equivalentes metabólicos con un ECG de esfuerzo negativo y riesgo bajo según la *Duke Treadmill Score* tienen un buen pronóstico y una necesidad limitada de pruebas diagnósticas adicionales y revascularización^{166,191}. Los pacientes con isquemia marcada a baja carga de trabajo y una puntuación de riesgo alto en la *Duke Treadmill Score* se pueden beneficiar de pruebas anatómicas o funcionales adicionales. En regiones con acceso limitado a pruebas de imagen funcionales o angio-TAC coronaria, o en individuos con una probabilidad pretest baja (> 5%-15%) de enfermedad coronaria obstructiva¹⁴⁴, el ECG de esfuerzo sigue siendo una herramienta útil para la estratificación del riesgo y el pronóstico¹⁴⁴. Particularmente, en sujetos con una probabilidad pretest baja (> 5%-15%) de enfermedad coronaria obstructiva, un ECG de esfuerzo negativo puede ayudar a reclasificar a los pacientes en la categoría de probabilidad muy baja (< 5%), en los que se puede aplazar pruebas diagnósticas adicionales¹⁴⁴.

El ECG de esfuerzo no tiene valor diagnóstico en pacientes con anomalías electrocardiográficas en reposo que no permiten interpretar los cambios del segmento ST durante el estrés (BRI, ritmo de marcapasos, síndrome de Wolff-Parkinson-White, depresión del segmento ST $\geq 0,1$ mV en el ECG en reposo o tratamiento con digital). En algunos casos de pacientes con enfermedad coronaria establecida se puede considerar el ECG de esfuerzo para complementar el examen clínico con el fin de evaluar los síntomas, los cambios del segmento ST, la tolerancia al ejercicio, arritmias, la respuesta de la presión arterial y el riesgo de complicaciones.

En resumen, debido a su baja sensibilidad (58%) y baja especificidad (62%), el ECG de esfuerzo tiene un rendimiento bajo para el diagnóstico de la enfermedad coronaria obstructiva¹⁴⁸ y se debe usar fundamentalmente para la estratificación del riesgo.

Recomendaciones - tabla 5. Recomendaciones sobre el ECG de esfuerzo en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 5)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En algunos pacientes ^c se recomienda el ECG de esfuerzo para evaluar la tolerancia al ejercicio, los síntomas, arritmias, la respuesta de la presión arterial y el riesgo de complicaciones	I	C
Se puede considerar el ECG de esfuerzo como prueba alternativa para confirmar o descartar la enfermedad coronaria cuando no se dispone de pruebas de imagen no invasivas ^{148,166,188,190,191}	IIb	B

Continúa

Se puede considerar el ECG de esfuerzo para mejorar la estratificación del riesgo y el tratamiento ¹⁸⁸	IIb	B
En individuos con una probabilidad pretest baja (> 5%-15%) de enfermedad coronaria obstructiva se puede considerar el ECG de esfuerzo para identificar a los pacientes en los que se puede aplazar pruebas diagnósticas adicionales ¹⁴⁴	IIb	C
No se recomienda el ECG de esfuerzo con fines diagnósticos para pacientes con depresión del segmento ST $\geq 0,1$ mV en el ECG en reposo, bloqueo de rama izquierda o tratados con digital	III	C
En individuos con una probabilidad pretest baja o moderada (> 5%-50%) de enfermedad coronaria obstructiva no se recomienda el ECG de esfuerzo para descartar la enfermedad coronaria si se dispone de angio-TAC coronaria o pruebas funcionales de imagen ¹⁴⁸	III	C

Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; ECG: electrocardiograma.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cCuando esta información tenga un impacto en la estrategia diagnóstica o terapéutica.

3.2.4. Radiografía torácica

La radiografía torácica se suele emplear para la evaluación de pacientes con dolor torácico. No obstante, en el contexto de los SCC no ofrece información específica para el diagnóstico o la estratificación del riesgo. Esta prueba puede proporcionar ayuda para evaluar a pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca. Además, la radiografía torácica puede ser útil en el diagnóstico de entidades pulmonares que frecuentemente coexisten con la enfermedad coronaria o para descartar otras causas potenciales del dolor torácico.

3.2.5. Monitorización electrocardiográfica ambulatoria

La monitorización electrocardiográfica ambulatoria puede ser útil para evaluar a pacientes con dolor torácico y palpitaciones. También puede ayudar a detectar y evaluar la isquemia miocárdica silente o en los casos de sospecha de angina vasoespástica¹⁹²⁻¹⁹⁴.

Recomendaciones - tabla 6. Recomendaciones sobre la radiografía torácica en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 6)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar la realización de una radiografía torácica a pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> • signos y síntomas indicativos de insuficiencia cardíaca • sospecha de enfermedad pulmonar aguda • sospecha de causas aórticas, cardíacas no coronarias u otras causas torácicas del dolor torácico 	IIa	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Recomendaciones - tabla 7. Recomendaciones sobre la monitorización electrocardiográfica ambulatoria en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 7)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la monitorización electrocardiográfica ambulatoria para individuos con dolor torácico y sospecha de arritmias	I	C
Se debe considerar la monitorización electrocardiográfica ambulatoria para individuos con sospecha de angina vasoespástica ¹⁹²⁻¹⁹⁴	IIa	B

ECG: electrocardiograma.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.3. PASO 3: Confirmación del diagnóstico

3.3.1. Imagen anatómica: coronariografía mediante tomografía computarizada

La angio-TAC coronaria con inyección intravenosa de contraste permite la visualización anatómica directa de la luz y la pared de las arterias coronarias. La angio-TAC es una prueba práctica no invasiva que tiene un rendimiento diagnóstico probado para detectar las estenosis coronarias obstructivas, comparada con la coronariografía invasiva^{32,148}.

Típicamente, las estenosis coronarias obstructivas se han definido mediante umbrales visuales del 50% o el 70% de reducción del diámetro. No todas las estenosis anatómicas por encima de estos umbrales, particularmente las estenosis moderadas (50%-69%), son hemodinámica o funcionalmente significativas¹⁹⁵ o inducen isquemia miocárdica¹⁹⁶. Dependiendo del contexto clínico puede ser necesario complementar la angio-TAC coronaria con datos funcionales de técnicas de imagen no invasivas o de la coronariografía invasiva (ACI) con reserva fraccional de flujo (RFF; véase la sección 3.3.3.2), cuando la consecuencia hemodinámica de la estenosis plantea dudas sobre las opciones de tratamiento.

Mientras que varios estudios publicados antes o durante el año 2016 reportaron una tasa más alta de ACI posterior a la angio-TAC comparada con imagen funcional¹⁹⁷, este hallazgo no se observó en estudios más recientes (publicados después de 2016). Además, el aumento del uso de procedimientos invasivos posteriores se relacionó con la falta de adherencia a las recomendaciones de las guías, ya que estos procedimientos se usaron significativamente menos cuando se adoptaron las recomendaciones¹⁹⁸.

La reserva fraccional de flujo derivada de la angio-TAC (RFF-TC) puede ser una técnica complementaria ya que proporciona valores de RFF a lo largo del árbol coronario basados en modelos computacionales. La RFF-TC ha mostrado una buena correlación con la RFF invasiva¹⁹⁹, además tiene utilidad clínica al reducir el número de procedimientos invasivos innecesarios²⁰⁰. No obstante, en pacientes con enfermedad severa detectada en la angio-TAC, la RFF-TC tiene menos impacto en las decisiones sobre el tratamiento²⁰¹. La RFF-CT no requiere estrés farmacológico, ni una inyección adicional de contraste o exposición a radiación, pero no está ampliamente disponible y depende de la calidad de la imagen. No obstante, según datos de la práctica clínica real la tasa de rechazo es bastante baja con el uso de equipos de última generación²⁰²⁻²⁰⁴.

3.3.1.1. Imagen de perfusión mediante tomografía computarizada

La imagen de perfusión mediante TC, realizada con estrés farmacológico, ha sido validada frente a varias técnicas de referencia, incluidas la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la RFF invasiva. En cohortes seleccionadas ha demostrado un rendimiento diagnóstico adecuado^{205,206} y un potencial para reducir el número de coronariografías invasivas posteriores, cuando se compara con pruebas funcionales (fundamentalmente con el ECG de esfuerzo limitado por los síntomas)¹⁵³. Aunque la prueba de imagen de perfusión mediante TC puede complementar a la angio-TAC coronaria durante el mismo procedimiento, la técnica requiere la administración de un estresante farmacológico, de un medio de contraste y la radiación del paciente. Las técnicas de imagen y los métodos de análisis todavía no están ampliamente estandarizados (p. ej., técnicas estáticas y dinámicas, evaluación visual y cuantitativa)²⁰⁷⁻²⁰⁹.

3.3.1.2. Pronóstico, características de la placa y oportunidad de mejorar los resultados

El estudio SCOT-HEART demostró una reducción pequeña pero significativa del objetivo combinado de muerte o IM no mortal (del 3,9% al 2,3% durante 5 años de seguimiento) en pacientes en los que se realizó una angio-TAC además de pruebas rutinarias (ECG de esfuerzo)³⁴. En un análisis posterior, las características observadas en la angio-TAC (placa de baja atenuación, remodelado positivo, calcificaciones puntiformes y signo del servilletero) confirieron un aumento de riesgo de muerte o IM no mortal, aunque estas características no fueron independientes del *score* de calcio coronario (CACs)²¹⁰. La evaluación sistemática de las características adversas de la placa puede ser compleja debido a limitaciones técnicas (resolución espacial) y a las características de los pacientes (calcificaciones).

Un metanálisis en red de estudios aleatorizados mostró que el diagnóstico con angio-TAC se asoció a resultados clínicos similares a los obtenidos con imagen funcional en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria estable¹⁹⁷. En otro metanálisis por pares, la angio-TAC mostró una tasa más baja de IM comparada con pruebas funcionales, pero la diferencia porcentual de riesgo fue pequeña (0,4%)²¹¹.

En estudios aleatorizados que compararon la angio-TAC frente a pruebas funcionales (en todos se probó una estrategia diagnóstica)^{33,210,212}, la variabilidad de los informes de las pruebas y del manejo de los pacientes podría explicar parcialmente los mejores resultados del brazo asignado a angio-TAC del estudio SCOT-HEART. En este estudio, los hallazgos de la angio-TAC, incluida la aterosclerosis no obstructiva, enfatizaron la necesidad de iniciar o intensificar el tratamiento médico. Es necesario mejorar la estandarización de los informes de angio-TAC, que incluyan las características principales de la placa (aceptando las limitaciones inherentes), para obtener de forma sistemática información pronóstica y perfeccionar las estrategias de control del riesgo²¹³.

3.3.1.3. Prerrequisitos establecidos para la coronariografía mediante tomografía computarizada

Para obtener una buena calidad de imagen es necesario que la frecuencia cardíaca sea baja y regular y que el paciente cumpla las instrucciones para contener la respiración. En algunos casos se requiere premedicación (típicamente oral o betabloqueantes i.v.). La

función renal y la alergia al contraste debe evaluarse previamente. La resolución temporal y espacial sigue siendo una limitación técnica que afecta a la precisión al adjudicar la severidad de la estenosis coronaria. Esto es particularmente problemático en pacientes mayores con arterias coronarias muy calcificadas, en los que las pruebas funcionales pueden ser más adecuadas que la angio-TAC. La tecnología contemporánea de TC (64 cortes o más) y un equipo de imagen coronaria bien entrenado pueden mitigar estas limitaciones y se consideran un prerrequisito para la angio-TAC.

Recomendaciones - tabla 8. Recomendaciones sobre pruebas de imagen anatómicas no invasivas en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico y sobre la angio-TAC coronaria, dependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro (véase también la tabla de evidencia 8)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para individuos con sospecha de SCC y probabilidad baja o moderada (> 5%-50%) de enfermedad coronaria obstructiva se recomienda la angio-TAC para diagnosticar la enfermedad coronaria obstructiva y estimar el riesgo de MACE ^{33,34,145,212,214-221}	I	A
Se recomienda la angio-TAC en individuos con una probabilidad baja o moderada (> 5%-50%) de enfermedad coronaria obstructiva para perfeccionar el diagnóstico cuando otras pruebas no invasivas no son diagnósticas ²²²	I	B
La angio-TAC no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²), insuficiencia cardíaca descompensada, calcificación coronaria extensa, frecuencia cardíaca rápida e irregular, obesidad severa, incapacidad para cumplir instrucciones para contener la respiración u otras entidades que dificulten la obtención de imágenes de buena calidad	III	C

Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; EAC: enfermedad arterial coronaria; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; SCC: síndrome coronario crónico; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.3.2. Imagen funcional

3.3.2.1. Ecocardiografía de estrés

La ecocardiografía de estrés se usa para detectar isquemia miocárdica mediante la evaluación de anomalías sistólicas regionales del grosor de la pared (RWTA) durante el estrés. Se basa en la inducción de isquemia al aumentar la demanda miocárdica de oxígeno más allá del aporte sanguíneo. Dado que la isquemia comienza en el subendocardio, que contribuye a más del 50% del grosor parietal miocárdico sistólico, la prueba de estrés precipita las anomalías del grosor parietal en el territorio de perfusión de arterias coronarias estenóticas. Las modalidades de estrés que se emplean para aumentar la demanda miocárdica de oxígeno son el ejercicio (cinta sin fin o bicicleta), la administración intravenosa de dobutamina o vasodilatadores (adenosina, dipyridamol, regadenosón) combinada con atropina (para aumentar adecuadamente la frecuencia cardíaca—determinante principal de la demanda de oxígeno). Utilizando modalidades de estrés que

aumenten la demanda de oxígeno, la ecocardiografía ha demostrado tener una precisión diagnóstica y una capacidad para estratificar el riesgo similar a otras de pruebas funcionales de imagen contemporáneas^{148,223}. Las ventajas de la ecocardiografía de estrés son su amplia disponibilidad, su bajo coste, que puede realizarse e interpretarse a pie de cama, su rapidez, que está libre de radiación ionizante y que se puede repetir con seguridad²²⁴⁻²²⁷. Aunque la ecocardiografía de estrés es operador-dependiente, lo cual puede comprometer la reproducibilidad, esta técnica está al alcance de cualquier departamento o consulta cardiológica. La calidad de la imagen puede estar comprometida, especialmente en sujetos con obesidad o con EPOC, lo cual es una limitación significativa. Es posible que las RWTA no ocurran cuando el aumento de la demanda de oxígeno es inadecuado o cuando las anomalías inducidas de la perfusión no son suficientemente extensas (< 10% del miocardio), como ocurre en la enfermedad coronaria aterosclerótica leve o en la enfermedad obstructiva de un solo vaso²²⁸. Dado que la ecocardiografía de estrés se basa en la RWTA como un marcador de isquemia, podría subestimar la isquemia en pacientes con enfermedad microvascular que no afecta al subendocardio, como sucede en la ANOCA/INOCA³⁶.

Los medios de contraste ecográficos realzan considerablemente la calidad de las imágenes diagnósticas obtenidas durante la ecocardiografía de estrés. Estas microburbujas, compuestas de gas estable y envolturas de tamaño y reología similares a los glóbulos rojos, pueden pasar a través de la microcirculación pulmonar e inducir una opacificación densa de las cámaras cardiacas izquierdas. El realce de la calidad de la imagen y la definición del borde endocárdico mediante el uso de contraste ecográfico mejora considerablemente la precisión de la ecocardiografía de estrés^{229,230}. El uso de contraste puede ser necesario en pacientes con obesidad o con EPOC y es necesario en todos los casos en los que es evidente desde el inicio que no se podrán visualizar todos los segmentos durante el estrés. El paso del medio de contraste por el miocardio permite la evaluación simultánea de la perfusión miocárdica y de la contractilidad regional, mejorando la sensibilidad de la ecocardiografía de estrés (mejor detección de la enfermedad de un vaso y de la enfermedad microvascular) y la estratificación del riesgo más allá de la RWTA²³¹⁻²³⁵. El uso de medios de contraste ecográfico durante la ecocardiografía de estrés para evaluar la función regional y global del VI tiene una recomendación de clase I en las guías de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI) y de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE). La evaluación de la perfusión miocárdica tiene una recomendación de clase I de la EACVI y de clase IIa de la ASE^{177,236}. Generalmente, los medios de contraste ecográfico son seguros, aunque se han reportado algunos casos de reacciones anafilácticas²³⁷.

La medida de la reserva de velocidad de flujo coronario (CVFR), basada en registros Doppler de la velocidad de flujo en reposo y durante el estrés en la arteria descendente anterior izquierda, y la evaluación de la congestión pulmonar mediante la visualización de líneas B en la ecografía pulmonar, se pueden añadir fácilmente a los procedimientos rutinarios de ecocardiografía de estrés. En un estudio multicéntrico, observacional y prospectivo, una reducción de la RVFC se acompañó frecuentemente de RWTA, de una reserva contráctil anormal del VI y congestión pulmonar durante el estrés y mostró ser un valor independiente de la RWTA para la predicción de resultados adversos²³⁸. La inclusión de estos

parámetros adicionales en los procedimientos de ecocardiografía de estrés proporciona información sobre la disfunción coronaria.

Por último, la ecografía carotídea puede realizarse en la misma sesión que la ecocardiografía de estrés para evaluar la aterosclerosis no coronaria; aunque esto por sí mismo no añade valor para confirmar un diagnóstico de SCC, incrementa el valor pronóstico más allá de la isquemia miocárdica^{239,240}.

Recomendaciones - tabla 9. Recomendaciones sobre pruebas no invasivas en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico – ecocardiografía de estrés, dependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro (véase también la tabla de evidencia 9)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para individuos con sospecha de SCC y una probabilidad pretest moderada o alta (> 15%-85%) de enfermedad coronaria obstructiva se recomienda la ecocardiografía de estrés para diagnosticar isquemia miocárdica y estimar el riesgo de MACE ^{33,241-246}	I	B
Cuando no se visualizan dos o más segmentos miocárdicos contiguos durante la ecocardiografía de estrés se recomienda el uso de medios de contraste intravenosos comercializados (microburbujas) para mejorar la precisión diagnóstica ^{177,229,236,247,248}	I	B
Durante la ecocardiografía de estrés se recomienda la evaluación de la perfusión miocárdica mediante el uso de medios de contraste intravenosos comercializados (microburbujas) para mejorar la precisión diagnóstica y perfeccionar la estratificación del riesgo más allá de la contractilidad regional ^{177,230,232,236,249-254}	I	B
Durante la ecocardiografía de estrés se puede considerar la medición de la reserva de flujo de la descendente anterior izquierda mediante Doppler para mejorar la estratificación del riesgo más allá de la contractilidad regional y evaluar la función microvascular ^{177,238,255}	IIb	B

EAC: enfermedad arterial coronaria; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.3.2.2. Gammagrafía de perfusión miocárdica-tomografía computarizada por emisión de fotón único

Las imágenes de perfusión miocárdica obtenidas mediante SPECT se basan en la captación y retención de radiofármacos. Los trazadores basados en tecnecio-99m (99mTc) son los radiofármacos más utilizados, mientras que se debe evitar el talio 201 (201Tl) ya que se asocia con una mayor exposición a radiación. La exploración de la perfusión miocárdica mediante SPECT produce imágenes de la retención regional miocárdica de trazadores, lo cual refleja el flujo sanguíneo miocárdico regional relativo. La hipoperfusión miocárdica se caracteriza por una reducción relativa de la captación y retención del trazador radionúclido durante la vasodilatación o el estrés, comparada con la captación y la retención en reposo. La necesidad inherente de un territorio miocárdico de referencia con perfusión normal que permita visualizar miocardio con hipoperfusión relativa constituye la limitación principal de la SPECT (y de la RMC de estrés), particularmente en la enfermedad

coronaria multivaso. El *score* de calcio coronario mediante TC sin realce de contraste, obtenido para la corrección de la atenuación, además de la dilatación isquémica transitoria y la fracción de eyección reducida tras el estrés, son predictores importantes de la falta de perfusión de la enfermedad coronaria obstructiva severa.

La isquemia puede demostrarse mediante ejercicio físico o con la administración de estresantes farmacológicos (p. ej., dobutamina) o vasodilatadores (p. ej., dipiridamol, adenosina o regadenosón). El uso de estresantes farmacológicos está indicado para pacientes que no pueden realizar ejercicio adecuadamente o como alternativa o complemento al estrés por ejercicio físico. La amplia disponibilidad de esta técnica, junto a la posibilidad de usar el ejercicio físico o diferentes estresantes farmacológicos, y la falta de contraindicaciones absolutas contribuyen a la gran versatilidad y utilidad de la evaluación de la perfusión miocárdica mediante SPECT en la práctica clínica.

En un estudio aleatorizado con grupo de control la imagen de perfusión miocárdica mediante SPECT se asoció con una buena precisión para la detección de estenosis limitantes del flujo^{148,256-258}, proporcionó información pronóstica^{223,259} y mejoró el diagnóstico y tratamiento de los pacientes¹⁷⁸.

Las cámaras de SPECT de nueva generación basadas en tecnología de detectores semiconductores de telurio de cadmio-zinc (CZT) permiten reducir sustancialmente la exposición a la dosis de radiación y el tiempo de adquisición de imágenes, así como aumentar la precisión diagnóstica²⁶⁰ y la cuantificación absoluta de flujo sanguíneo miocárdico. Por ello, su rendimiento diagnóstico para la enfermedad coronaria multivaso ha mejorado considerablemente²⁶¹. No obstante, por lo general, la aterosclerosis coronaria no obstructiva no relacionada con isquemia sigue sin ser detectada mediante pruebas funcionales.

Siempre que esté disponible, la evaluación de la perfusión miocárdica con SPECT está recomendada para pacientes con sospecha de SCC y una probabilidad pretest moderada o alta (15%-85%) de enfermedad coronaria obstructiva o con SCC establecido. Es importante destacar que si se adquiere una TC sin contraste para la corrección de la atenuación, esto permite el cálculo adicional del *score* de calcio coronario, lo cual proporciona información importante para la estratificación del riesgo, incluso en ausencia de estenosis coronarias limitantes del flujo.

3.3.2.3. Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada

Al igual que la imagen de perfusión mediante SPECT, la tomografía por emisión de positrones (PET) requiere el uso de radiofármacos. Sin embargo, a diferencia de la SPECT, los radionúclidos comúnmente utilizados (es decir, ¹³N-amoniaco, ¹⁵O-agua y ⁸²Rubidio) tienen una vida corta, con semividas en el rango de minutos, lo que requiere la producción de estos radionúclidos *ad hoc* para cada investigación. Dado que la corrección de la atenuación es imprescindible, los estudios de PET se realizan en combinación con TC sin realce de contraste. La gammagrafía se realiza en reposo y durante la infusión de estresantes farmacológicos (p. ej., dobutamina) o vasodilatadores (p. ej., dipiridamol, adenosina o regadenosón).

Mientras que la PET-TC de perfusión miocárdica produce imágenes de retención que muestran diferencias relativas en el flujo sanguíneo miocárdico (FSM) regional similares a las de SPECT—aunque con mayor calidad de imagen y dosis mucho más bajas de radiación—la única fortaleza de la imagen por PET-TEC es su

capacidad para proporcionar medidas cuantitativas absolutas del FSM. La medición del FSM con PET cardiaca no aumenta la exposición a la radiación ni el tiempo de adquisición de imágenes. Se pueden obtener de manera sistemática distintas medidas, como el FSM en hiperemia, en reposo, la reserva de FSM y la reserva relativa, proporcionando un valor diagnóstico y pronóstico adicional a la evaluación de la perfusión miocárdica.

La medición cuantitativa del FSM permite la evaluación de individuos con evidencia o sospecha de alteraciones difusas del FSM, por ejemplo, en pacientes con enfermedad coronaria multivaso o disfunción microvascular^{45,264}. En general, la PET-TC de perfusión miocárdica se asocia con una gran precisión para detectar estenosis coronarias limitantes del flujo^{148,258,265} y proporcionar información pronóstica^{223,262,263}. En varios estudios de comparación directa, la imagen de perfusión con PET-TC fue superior a otras modalidades de imagen funcional^{257,266-269}. Sin embargo, aún queda por dilucidar si la superioridad diagnóstica conduce a una mayor eficacia clínica y a un tratamiento más adecuado de los pacientes²⁷⁰. En un estudio retrospectivo grande, una reserva baja del FSM medida con PET fue un predictor independiente de la mortalidad y ayudó a identificar a pacientes con un beneficio de supervivencia por la revascularización temprana, con ICP o cirugía de revascularización coronaria (CABG) más allá de la extensión de la isquemia miocárdica²⁷¹.

Las limitaciones de la PET-TC provienen de su limitada disponibilidad, comparada con otras modalidades de imagen. Además existe heterogeneidad metodológica, particularmente en lo que se refiere a umbrales de anormalidad de las medidas cuantitativas, y el ejercicio físico es difícil de realizar.

Siempre que esté disponible, la evaluación de la perfusión miocárdica mediante PET-TC está recomendada en pacientes obesos (debido a la alta energía de los fotones), en pacientes jóvenes (debido a la baja dosis de radiación) y en aquellos pacientes con evidencia o sospecha de alteraciones difusas del FSM, por ejemplo, en pacientes con enfermedad coronaria multivaso o con disfunción microvascular²⁶⁴. Cabe destacar que es imprescindible realizar la TC sin realce de contraste para la corrección de la atenuación, lo cual permite el cálculo adicional del *score* de calcio coronario, proporcionando información esencial para la estratificación del riesgo, incluso en ausencia de estenosis coronarias limitantes del flujo.

3.3.2.4. Resonancia magnética cardiaca

Además de proporcionar evaluaciones altamente precisas y reproducibles de la anatomía cardiaca general, los volúmenes cardiacos, la función y la caracterización de los tejidos, la resonancia magnética cardiaca (RMC) también tiene la capacidad de evaluar la perfusión miocárdica basándose en el primer paso de contraste con gadolinio.

Recientemente se han introducido métodos de RMC que usan varios parámetros para la evaluación cuantitativa del flujo sanguíneo miocárdico (FSM). No obstante, el rendimiento diagnóstico de estos parámetros varía ampliamente entre los estudios disponibles y son necesarios protocolos y programas informáticos²⁷². Por ello, actualmente en la práctica clínica se emplea la evaluación visual de los defectos de perfusión. La imagen de perfusión miocárdica mediante RMC de estrés ofrece una resolución espacial alta sin radiación ionizante. Se ha demostrado que proporciona una precisión diagnóstica alta para detectar estenosis coronarias limitantes del flujo^{148,257,258}, valor pronóstico^{223,273-275} y

mejora el manejo de los pacientes^{178,276}. Comúnmente se usan vasodilatadores (p. ej., adenosina o regadenosón) o estresantes farmacológicos (p. ej., dobutamina), ya que es difícil realizar ejercicio físico. En combinación con una infusión de dobutamina se pueden detectar anomalías de la contractilidad regional inducidas por isquemia²⁷⁷. Al igual que ocurre en todas las modalidades de imagen no invasivas empleadas para evaluar la perfusión miocárdica, es obligatorio incorporar toda la información, tanto de imágenes como de otro tipo, como parte de un enfoque integrador. En el caso de la RMC, la aplicación de un protocolo de parámetros múltiples, que incluya la función del VI, la evaluación del realce tardío de gadolinio (RTG) y la perfusión miocárdica, mejora la capacidad para confirmar o descartar la enfermedad coronaria obstructiva en pacientes con sospecha de SCC²⁷⁸.

La angiografía mediante RMC permite la visualización no invasiva de las arterias coronarias²⁷⁹; no obstante, esta técnica sigue siendo fundamentalmente una herramienta de investigación debido a las limitaciones derivadas de la larga duración de la adquisición de imágenes, la resolución espacial baja y la dependencia del operador. Las limitaciones generales de la RMC para la perfusión miocárdica proceden de su escasa disponibilidad, la claustrofobia que experimentan los pacientes, la duración de la adquisición de imágenes²⁸⁰ y las posibles contraindicaciones a la RMC [p. ej., marcapasos no condicional y desfibrilador automático implantable (DAI)] o a medios de contraste basados en gadolinio (p. ej., insuficiencia renal debida al riesgo potencial de fibrosis sistémica nefrogénica). Por último, y al contrario que la SPECT-TC o PET-TC, la RMC de estrés no proporciona información sobre la presencia o la ausencia de calcificaciones coronarias.

Cuando esté disponible, y siempre que no existan contraindicaciones, la RMC de estrés está recomendada como una alternativa para pacientes con sospecha de SCC y una probabilidad pretest moderada o alta (> 15%-85%) de enfermedad coronaria obstructiva o SCC establecido, particularmente si se puede obtener información adicional sobre la función cardíaca y la caracterización de los tejidos.

Recomendaciones - tabla 10. Recomendaciones sobre pruebas de imagen no invasivas de la función miocárdica en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico – tomografía computarizada por emisión de fotón único/tomografía por emisión de positrones, en reposo y de estrés, y resonancia magnética cardíaca, dependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro (véase también la tabla de evidencia 10)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para individuos con sospecha de SCC y una probabilidad pretest moderada o alta (> 15%-85%) de enfermedad coronaria obstructiva, se recomienda la exploración por imagen de la perfusión miocárdica mediante SPECT de estrés o, preferiblemente, PET para: <ul style="list-style-type: none"> • diagnosticar y cuantificar la isquemia miocárdica y el tejido cicatricial • estimar el riesgo de MACE • cuantificar el flujo sanguíneo miocárdico (PET)^{33,44,223,257,263,268,270,271,281-288} 	I	B

Continúa

En los pacientes referidos a PET o SPECT para estudiar la perfusión miocárdica se recomienda medir el score de calcio coronario mediante TC sin realce de contraste (usado para la corrección de la atenuación) para mejorar la detección de la enfermedad coronaria obstructiva y no obstructiva ²⁸⁹⁻²⁹³	I	B
Para individuos con sospecha de SCC y una probabilidad pretest moderada o alta (> 15%-85%) de enfermedad coronaria obstructiva se recomienda la imagen de perfusión miocárdica mediante RMC de estrés para diagnosticar y cuantificar la isquemia miocárdica y el tejido cicatricial y estimar el riesgo de MACE ^{148,273,276,278,294-297}	I	B

MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; PET: tomografía por emisión de positrones; RMC: resonancia magnética cardíaca; SCC: síndrome coronario crónico; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.3.2.5. Pruebas no invasivas para la disfunción microvascular

La angina/isquemia sin obstrucción coronaria (ANOCA/INOCA) puede estar causada por alteraciones transitorias o mantenidas entre el aporte y la demanda de la perfusión miocárdica. Los trastornos funcionales causantes de ANOCA/INOCA (p. ej., angina microvascular y angina vasoespástica) son más comunes en mujeres que en varones^{298,299}. En un metanálisis reciente se observó una prevalencia total de la angina microvascular del 41% y de la angina vasoespástica del 40% en pacientes seleccionados sin enfermedad coronaria obstructiva²⁹⁹. No obstante, la prevalencia real en poblaciones generales de pacientes con sospecha de SCC no está clara. Los pacientes con ANOCA/INOCA tienen mayor morbilidad/mortalidad^{300,301}, un deterioro de la calidad de vida y tienen un impacto en la utilización de los recursos sanitarios. Por ello, el diagnóstico temprano y preciso, preferiblemente con pruebas no invasivas, es muy importante.

Se debe considerar la posibilidad de que la angina tenga un origen microvascular en individuos con síntomas indicativos de isquemia miocárdica y arterias coronarias normales o con lesiones no obstructivas en la angio-TAC o la coronariografía invasiva. Se emplean varias medidas basadas en la cuantificación del flujo sanguíneo a través de la circulación coronaria para describir la función de la microvasculatura e identificar casos de angina microvascular. Entre las modalidades de imagen no invasiva, la ecocardiografía transtorácica con Doppler se ha empleado para medir el flujo coronario, pero la técnica está limitada a la evaluación de la descendente anterior izquierda y tiene una gran variabilidad entre operadores e intraoperador^{302,303}. Además, esta modalidad no permite distinguir entre alteraciones del flujo coronario causadas por enfermedad coronaria epicárdica o por disfunción microvascular coronaria.

Una forma más directa y precisa de evaluar la función microvascular es la que se basa en la medida del flujo sanguíneo miocárdico (FSM). Para ello comúnmente se emplea la imagen de perfusión miocárdica mediante PET-TC²⁹⁹. Esta técnica permite la cuantificación del FSM (expresado en milímetros por minuto por gramo de miocardio) y de la reserva de flujo miocárdico. Esta última refleja la magnitud del incremento del FSM que se puede alcanzar durante la vasodilatación coronaria máxima inducida por vasodilatadores, como la adenosina o el regadenosón. Dado que la microvasculatura determina principalmente la resistencia

vascular, la reserva de flujo miocárdico mide la capacidad de la microvasculatura para responder a un estímulo y, por tanto, representa la función de los vasos pequeños. Una reserva de flujo miocárdico inferior a 2,0 (2,5 para la enfermedad coronaria no obstructiva) a menudo se considera anormal para PET³⁰⁴. No obstante, es importante señalar que no hay referencias definitivas entre las distintas modalidades de imagen debido a la modesta correlación entre diferentes estimaciones del FSM²⁶⁴.

Recientemente se ha propuesto la RMC cuantitativa como una técnica emergente para la evaluación de la disfunción microvascular mediante la cuantificación del FSM, aunque de momento se limita a centros con experiencia²⁷⁵. La perfusión miocárdica cuantitativa también se puede realizar con ecocardiografía miocárdica de contraste mediante las imágenes de daño-reperusión y el análisis de las curvas de tiempo-intensidad de distintas regiones de interés del miocardio^{231,233-235}. Cabe destacar que esta técnica evalúa el flujo sanguíneo capilar y los capilares comprenden el 90% de la microvasculatura. La medición del FSM en reposo y en hiperemia permite calcular la reserva de FSM, la cual se asocia con la severidad de las estenosis coronarias en pacientes con angina estable. Un metanálisis mostró la alta precisión de la reserva de FSM para predecir enfermedad coronaria limitante de flujo²³¹. Sin embargo, en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, la reducción de la reserva de FSM medida mediante ecocardiografía de contraste describe alteraciones microvasculares. La evaluación de la descendente anterior izquierda mediante Doppler transtorácico se usa también para evaluar la reserva de flujo coronario durante hiperemia inducida por estrés y tiene valor pronóstico^{238,255,305,306}.

En cambio, el diagnóstico de angina vasoespástica se basa idealmente en los resultados de pruebas de provocación que se realizan en la sala de cateterismos mediante la infusión intracoronaria de acetilcolina (véase la sección 5.2.5.2).

Es importante destacar que existe solo una modesta correlación entre los valores de la reserva de FSM medida con diferentes técnicas y modalidades^{269,305,307}.

3.3.3. Pruebas invasivas

La angiografía coronaria invasiva (ACI) ha experimentado avances significativos a lo largo del tiempo. Ya no se trata solo de una técnica angiográfica que proporciona información anatómica sobre la presencia de aterosclerosis coronaria y obstrucciones en arterias coronarias epicárdicas, sino que también permite determinar las consecuencias funcionales de estas obstrucciones en el flujo sanguíneo coronario [la reserva fraccional de flujo (RFF) y el índice diastólico instantáneo sin ondas (iFR)] mediante la medición directa de la presión arterial coronaria^{49,308-311} o calculando la caída de la presión coronaria a través de una estenosis en base a dos o más proyecciones angiográficas³¹². Además, la nueva tecnología permite medir la reserva de flujo coronario (RFC) y la resistencia microvascular, además se han introducido protocolos para detectar la presencia de vasoespasmos coronarios^{36,39}.

3.3.3.1. Coronariografía invasiva

La coronariografía invasiva (ACI) con posibilidad de medir la presión coronaria^{49,308-311,313} está indicada para pacientes con una probabilidad muy alta (> 85%) de enfermedad coronaria obstructiva¹, particularmente pacientes con síntomas severos refractarios al tratamiento antianginoso, o con angina o disnea a un bajo nivel

de ejercicio^{1,47} o con disfunción del VI indicativa de enfermedad coronaria obstructiva extensa^{47,182,314,315}.

La ACI/guía de presión coronaria también está indicada cuando los resultados de pruebas no invasivas sugieran un riesgo muy alto de eventos—p. ej., cuando la angio-TAC muestra estenosis $\geq 50\%$ en el tronco común izquierdo o estenosis $\geq 70\%$ en el segmento proximal de la rama descendente anterior con enfermedad coronaria de uno o dos vasos o enfermedad coronaria de tres vasos con afectación de segmentos proximales^{56,182,316,317}—o cuando cualquier prueba de estrés muestra isquemia inducible moderada o severa³¹⁶ o cuando los síntomas son altamente sugestivos de enfermedad coronaria obstructiva. En todas estas situaciones la evaluación mediante ACI/guía de presión coronaria se realiza para la estratificación adicional del riesgo³¹⁸⁻³²⁰ y para determinar una posible estrategia de revascularización (véase la sección 4.4)^{49,308,309,313}.

La evaluación mediante ACI/guía de presión coronaria también puede estar indicada para confirmar o descartar el diagnóstico de enfermedad coronaria obstructiva en pacientes con resultados inciertos en pruebas no invasivas³¹⁶.

Dado el frecuente desajuste entre la severidad angiográfica y hemodinámica de las estenosis coronarias, se debe disponer de forma inmediata de guía de presión coronaria como complemento de la ACI para guiar la toma de decisiones clínicas³²¹⁻³²⁶.

En pacientes con sospecha de ANOCA/INOCA y una ACI/guía de presión coronaria que no muestra enfermedad coronaria epicárdica significativa, se pueden realizar investigaciones invasivas adicionales, incluido el índice de resistencia microvascular, RFC y, si fuera necesario, una prueba invasiva de vasoreactividad con acetilcolina (o ergonovina)³⁶ como parte de un «estudio coronario funcional invasivo completo».

La ACI no está exenta de complicaciones potenciales. Dado que el cateterismo diagnóstico por vía femoral se ha asociado con una tasa compuesta del 0, 5%-2,0% de complicaciones mayores, fundamentalmente sangrado que requiere transfusión sanguínea³²⁷, el acceso radial es actualmente la vía de acceso estándar, siempre que sea posible. El acceso radial se asocia con una reducción de la mortalidad y de sangrado mayor, y con una deambulación rápida³²⁷. Aun así, la tasa compuesta de muerte, IM o ictus por angiografía coronaria mediante acceso radial es del orden del 0,1%-0,2%³²⁷. En la decisión de realizar una ACI se debe considerar el balance entre los beneficios y los riesgos del procedimiento, así como las consecuencias terapéuticas potenciales, que deben formar parte del proceso de toma de decisiones compartida. Los pacientes deben ser informados adecuadamente sobre estos aspectos con antelación al procedimiento.

Recomendaciones - tabla 11. Recomendaciones sobre la coronariografía invasiva en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 11)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Cuando la ACI está indicada se recomienda el acceso radial como vía de acceso preferible ³²⁷⁻³³⁰	I	A
Cuando la ACI está indicada se recomienda disponer de guía de presión coronaria y evaluar el grado de disfunción de las estenosis intermedias ^c de vasos distintos al tronco común izquierdo antes de la revascularización ^{49,195,308,313,321,322,325,331-333}	I	A

Continúa

La ACI está recomendada para diagnosticar la enfermedad coronaria obstructiva en pacientes con una probabilidad clínica muy alta (> 85%) de enfermedad coronaria, síntomas graves refractarios a tratamiento médico basado en las guías de práctica clínica, angina a bajo nivel de ejercicio o riesgo alto de complicaciones	I	C
En individuos con síntomas de nueva aparición altamente sugestivos de enfermedad coronaria obstructiva que ocurren con un nivel bajo de ejercicio se recomienda la ACI con vistas a la revascularización como primera prueba diagnóstica tras la evaluación clínica realizada por un cardiólogo	I	C
Cuando la ACI está indicada se debe considerar la medición de la RFF/iFR para evaluar la gravedad funcional de las estenosis intermedias ^c en el tronco común izquierdo antes de la revascularización ^{331,334,335}	Ila	A
Cuando la ACI está indicada se debe considerar el IVUS para evaluar la gravedad funcional de las estenosis intermedias ^c en el tronco común izquierdo antes de la revascularización ^{336,337}	Ila	B

ACI: angiografía coronaria invasiva; EAC: enfermedad arterial coronaria; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; IVUS: ecocardiografía intravascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cTípicamente del 40%-90% para las estenosis en vasos distintos al tronco común izquierdo y del 40%-70% para las estenosis en tronco común izquierdo por estimación visual. Para la ACI en el proceso diagnóstico de individuos con sospecha de ANOCA/INOCA véase la sección 5.3. (Grupos específicos).

3.3.3.2. Evaluación funcional de la gravedad de la estenosis epicárdica para guiar la revascularización coronaria

Cuando no se realizan pruebas no invasivas o sus resultados no son concluyentes, identificar la arteria responsable de la isquemia durante la ACI puede ser complejo, especialmente en los casos de enfermedad coronaria multivaso o de estenosis coronarias intermedias (típicamente del 40%-90% para las estenosis en vasos distintos al tronco común izquierdo y del 40%-70% para las estenosis en tronco común izquierdo por estimación visual). En estos casos, se recomienda registrar la presión coronaria mediante guía de presión durante hiperemia máxima para calcular la RFF o en reposo para medir el iFR, con el fin de mejorar la evaluación del riesgo y la toma de decisiones clínicas, y para reducir el riesgo de eventos clínicos³¹⁸⁻³²⁰. Esto ha sido confirmado en grandes estudios clínicos de resultados, como FAME 1³⁰⁸, FAME 2⁴⁹, DEFINE-FLAIR (*Functional Lesion Assessment of Intermediate Stenosis to Guide Revascularisation*)³¹⁰, iFR-SWEDEHEART (*Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve in Patients with Stable Angina Pectoris or Acute Coronary Syndrome*)³¹¹, R3F (*French FFR Registry*)³¹³ y RIPCORDER (*Routine Pressure Wire Assessment Influence Management Strategy at Coronary Angiography for Diagnosis of Chest Pain trial*)³⁰⁹. La relevancia hemodinámica, definida por una RFF $\leq 0,80$ o un iFR $\leq 0,89$, se correlaciona mal con el diámetro de la estenosis determinado por estimación visual. En el estudio PRIME-FFR [*Insights From the POST-IT (Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease)*] y R3F Integrated Multicenter Registries-Implementation of FFR (*Fractional Flow Reserve in Routine Practice*)³²² y en el estudio FAME (*Fractional*

Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation)¹⁹⁵, el 31% de las estenosis del 40%-49% fueron hemodinámicamente significativas, solo el 35% de las estenosis del 50%-70% tuvieron relevancia hemodinámica y solo el 20% de las estenosis >90% no fueron hemodinámicamente significativas. Únicamente un diámetro estimado de estenosis > 90% predijo una relevancia hemodinámica con gran precisión (clasificación correcta en el 96% de los casos). La discordancia entre la evaluación angiográfica y la funcional de la gravedad de las estenosis coronarias varía con la edad, la presencia de disfunción microvascular coronaria y factores específicos de la estenosis^{338,339}. Es más probable que las estenosis en tronco común izquierdo o en segmentos proximales de la descendente anterior resulten en una RFF significativa, ya que irrigan una masa miocárdica más grande que las arterias más pequeñas. Por ello, el valor de corte óptimo para las estenosis funcionalmente no significativas es el 43% para el tronco común izquierdo y el 55% para vasos de menor calibre³³⁹. Esto implica que el umbral para la evaluación funcional en grandes arterias se debe establecer en un diámetro de estenosis del 40%.

Los estudios R3F, POST-IT, RIPCORDER y DEFINE-REAL mostraron que la integración de la RFF a la ACI se asoció con una reclasificación del tratamiento en el 30%-50% de los casos^{309,313,340,341}. Posteriormente se introdujeron numerosos parámetros de presión no hiperémica [cociente de presión coronaria distal a presión aórtica (Pd/Pa), cociente de presión diastólica (cPD), reserva relativa de flujo (RRF)], con una buena correlación con la RFF/iFR, pero sin datos de estudios clínicos de resultados. Es interesante señalar que tanto los análisis separados como conjuntos de los pacientes incluidos en estos estudios revelan que la «reclasificación basada en la RFF/iFR» no tiene un efecto significativo en el número de pacientes a los que se recomienda la revascularización³⁴².

En dos metanálisis de los resultados a los 5 años de pacientes tratados con FFR e iFR en los estudios DEFINE-FLAIR y DEFINE-SWEDEHEART se observó un aumento absoluto del 2% de la mortalidad por cualquier causa en el grupo de iFR^{343,344}. Esta tasa no se asoció con un aumento de la tasa de revascularización no planificada o IM no mortal^{343,344}. A pesar de que inicialmente se planteó la hipótesis de que este exceso de mortalidad podría relacionarse con una proporción más alta de aplazamiento «inadecuado» de la revascularización basado en el iFR, comparado con la RFF (50% frente al 45%)³⁴³, se ha demostrado que el aplazamiento basado en el iFR es tan seguro como el basado en la RFF en el seguimiento a 5 años³⁴⁵.

Para pacientes con enfermedad coronaria multivaso se ha propuesto la determinación sistemática de la RFF de todos los vasos epicárdicos para seleccionar el tratamiento más apropiado, pero estudios recientes (RIPCORDER-2 y FUTURE) no demostraron ninguna mejora de los resultados clínicos, comparada con la angiografía sola^{346,347}. Por lo tanto, la medición intracoronaria de la presión en pacientes con enfermedad coronaria multivaso debe realizarse solamente en las estenosis intermedias.

Varios estudios recientes que emplearon la RFF o el iFR indican que el patrón de caída de la presión a lo largo de las arterias coronarias (focal frente a progresivo) registrado durante el retroceso de la guía es importante para seleccionar a los pacientes que se beneficiarían más de una ICP^{2,348-352}. Por tanto, la interrogación funcional longitudinal de los vasos puede ser útil en pacientes con estenosis en serie o con enfermedad coronaria difusa.

Los nuevos parámetros derivados de angiografía 3D sin guía, como el cociente de flujo cuantitativo (QFR) o la reserva fraccional de flujo del vaso, están en diferentes fases de investigación clínica^{325,353,354} (NCT03729739) y tienen importantes características que pueden incrementar significativamente el uso de la determinación de la presión coronaria durante la ACI. Estas tecnologías tienen la gran ventaja de permitir la medición de la presión coronaria distal y proporcionar un mapa de presión a lo largo del vaso coronario, sin requerir el uso de la guía de presión. La falta de beneficios demostrada en algunos estudios de RFF demuestra que no es suficiente validar estos nuevos índices de presión coronaria frente a la RFF sola para demostrar su valor clínico, además, es importante también demostrar el beneficio en estudios comparativos frente a la angiografía. En este contexto es importante el estudio FAVOR III China³⁵⁵ que demuestra mejores resultados clínicos en el grupo asignado a tratamiento guiado por QFR comparado con el grupo asignado a angiografía, derivados de un número menor de IM y revascularización por isquemia.

La medición combinada de la presión y el flujo (mediante Doppler o termodilución) podría reducir adicionalmente el número de intervenciones. Los pacientes con estenosis y valores concordantes de RFF y reserva de flujo coronario (RFC) tienen un pronóstico excelente. Los pacientes con estenosis y resultados discordantes entre la RFF y la RFC tienen el mismo pronóstico que los pacientes con valores anormales concordantes en la RFF y la RFC tratados con ICP. Las estenosis con una RFF anormal pero con una RFC normal pertenecen al grupo con buenos resultados clínicos a los 5 años si se dejan sin tratar³⁵⁶⁻³⁵⁸. Además, la resistencia de la estenosis en hiperemia, calculada con el gradiente de presión a través de la lesión dividido por el flujo, es un índice excelente tanto para el diagnóstico como para el pronóstico^{359,360}. La técnica de termodilución continua recientemente introducida para medir el flujo coronario absoluto es un método alternativo para determinar la reserva de flujo coronario. Este método, además, permite evaluar la reserva de resistencia microvascular que constituye un nuevo índice de evaluación de la función microvascular coronaria³⁶¹⁻³⁶⁴.

La capacidad de flujo coronario integra el flujo en hiperemia y la reserva de flujo coronario y es útil tanto para el diagnóstico como para la evaluación de los resultados tras las ICP³⁶⁵⁻³⁶⁸.

Las técnicas de imagen intravascular [p. ej., la ecografía intravascular (IVUS) o la tomografía de coherencia óptica (OCT)] han demostrado precisión diagnóstica en la predicción de la RFF, especialmente en estenosis localizadas en el tronco común izquierdo^{369,370}. Estas técnicas son una opción razonable para evaluar la gravedad y el pronóstico de las estenosis en el tronco común izquierdo, donde el incremento de la carga de la placa se asoció con la mortalidad por cualquier causa y cardíaca a largo plazo en pacientes no sometidos a revascularización³⁷¹.

Si bien los umbrales de presión coronaria, específicamente 0,80 para la RFF y 0,89 para el iFR, son herramientas esenciales para la toma de decisiones clínicas, particularmente en caso de aplazamiento de la revascularización cuando la RFF/iFR exceden el umbral isquémico^{310,372}, deben ser considerados en combinación con otros parámetros, entre ellos, la evaluación detallada de los síntomas y los resultados de pruebas de estrés no invasivas para determinar la necesidad de revascularización.

Recomendaciones - tabla 12. Recomendaciones sobre la evaluación funcional de la gravedad de las estenosis epicárdicas durante la coronariografía invasiva para guiar la revascularización (véase también la tabla de evidencia 12)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Durante la ACI se recomienda la evaluación selectiva de la gravedad funcional de las estenosis de diámetro intermedio ^c para guiar la decisión de revascularizar, usando las siguientes técnicas:		
• RFF/iFR (significativa a $\leq 0,8$ o $\leq 0,89$, respectivamente) ^{49,308,310,311,313,321-323,332,373}	I	A
• QFR (significativa a $\leq 0,8$) ^{325,355,374,375}	I	B
Adicionalmente:		
• se debe considerar la determinación de la RFC/REH/CFC como prueba complementaria ^{359,360,366-368,376}	IIa	B
• se puede considerar la determinación invasiva en reposo del Pd/Pa, cPD, RRF o de la RRF derivada angiográficamente como parámetros alternativos ^{353,377}	IIb	C
No se recomienda la evaluación sistemática de la presión coronaria con guía de presión de todos los vasos coronarios ^{346,347}	III	A

ACI: angiografía coronaria invasiva; CFC: capacidad de flujo coronario; cPD: cociente de presión diastólica; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; Pd/Pa: cociente de presión coronaria distal a presión aórtica; QFR: cociente de flujo cuantitativo; REH: resistencia de la estenosis en hiperemia; RFC: reserva de flujo coronario; RRF: reserva relativa de flujo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cTípicamente del 40%-90% para las estenosis en vasos distintos al tronco común izquierdo y del 40%-70% para las estenosis en tronco común izquierdo por estimación visual.

3.3.3.3. Evaluación de la disfunción microvascular

En la sección 5.2.5.2 se aborda detalladamente la evaluación de la disfunción microvascular mediante pruebas funcionales coronarias invasivas. En estas pruebas, tras la administración de nitroglicerina, se administra adenosina para evaluar la vasodilatación independiente del endotelio [reserva de flujo coronario (RFC), índice de resistencia microcirculatoria (iRM) y la resistencia microvascular en hiperemia (HMR)]. La RFC se calcula mediante un estudio de termodilución con bolos intracoronarios (definida como el tiempo basal de tránsito dividido entre el tiempo de tránsito en hiperemia) o mediante termodilución continua (como el cociente entre el flujo coronario absoluto en hiperemia y el flujo en reposo), o mediante la velocidad de flujo Doppler (como el cociente entre la velocidad de flujo en hiperemia y la velocidad basal)^{307,378,379}. El índice de resistencia microcirculatoria (iRM) se calcula como el producto de la presión coronaria distal en hiperemia máxima multiplicada por el promedio del tiempo de tránsito en hiperemia. Un iRM aumentado (≥ 25 U) indica disfunción microvascular^{380,381}. Es importante señalar que las medidas obtenidas mediante termodilución continua tienen mayor reproducibilidad que las obtenidas mediante termodilución con bolos³⁸².

El índice de resistencia microcirculatoria determinado mediante angiografía (angio-IRM) permite evaluar la microcirculación sin el uso de catéteres intracoronarios³⁸³.

3.3.3.4. Pruebas para detectar el vasoespasmismo coronario

Las pruebas de vasorreactividad exploran los mecanismos dependientes del endotelio de la disfunción microvascular coronaria y las alteraciones del tono vasomotor microvascular^{36,73,384}.

La técnica más ampliamente establecida para las pruebas de vasorreactividad coronaria es la infusión intracoronaria de acetilcolina, aunque se han propuesto también otras sustancias como la ergonovina^{384,385}. La metodología se describe en la sección 5.2.5.2.2.

3.3.4. Algoritmo diagnóstico y selección de las pruebas más apropiadas

Después de estimar la probabilidad pretest de enfermedad coronaria epicárdica obstructiva en base al modelo RF-CL (figuras 4 y 5)¹³⁹, la indicación de pruebas diagnósticas adicionales depende del escenario clínico, la condición general del paciente, la calidad de vida, la presencia de comorbilidades, la disponibilidad y

la experiencia del centro en pruebas diagnósticas específicas y, lo que es muy importante, las expectativas y preferencias de los pacientes.

En pacientes con comorbilidad grave o muy frágiles o con una calidad de vida muy baja, las cuales contribuyen a una esperanza de vida limitada, y en los que se considera que la revascularización sería fútil, el diagnóstico de SCC se puede hacer en base a la evaluación clínica y estaría indicado el tratamiento farmacológico y cambios en el estilo de vida. En estos pacientes, cuando el diagnóstico no está claro, se puede emplear técnicas de imagen funcional no invasivas para la isquemia miocárdica antes de establecer el tratamiento.

Siempre se debe considerar el ajuste individual de la probabilidad clínica en base a la situación clínica de SCC, incluidos los hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos. En pacientes con una probabilidad muy baja ($\leq 5\%$) de enfermedad coronaria obstructiva se puede aplazar la realización de pruebas

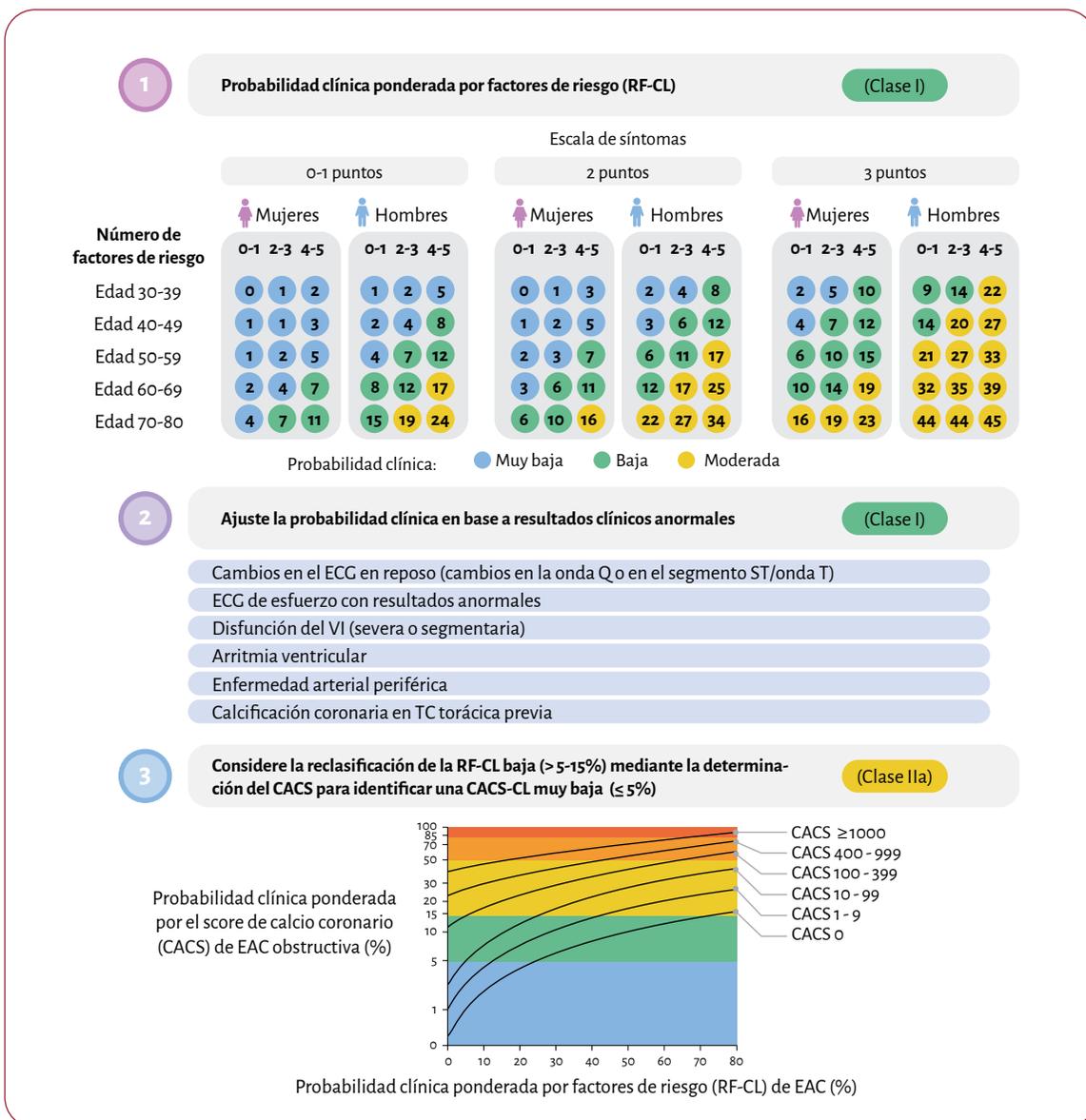


Figura 5. Ajuste y reclasificación de la probabilidad clínica estimada de enfermedad coronaria obstructiva. CACS-CL: Modelo CACS + probabilidad clínica ponderada por factores de riesgo; CACS: score de calcio coronario; EAC: enfermedad arterial coronaria; ECG: electrocardiograma; RF-CL: probabilidad clínica ponderada por factores de riesgo; TC: tomografía computarizada; VI: ventrículo izquierdo.

diagnósticas adicionales. En base al modelo CACS-CL, en los pacientes con una probabilidad baja (> 5%-15%) enfermedad coronaria obstructiva se puede considerar la determinación del *score* de calcio coronario para reclasificar la probabilidad de la enfermedad^{139,165,141,154}. Así mismo, en pacientes que, en base al *score* de calcio, se reclasifican de una probabilidad baja a una muy baja (< 5%) de enfermedad coronaria obstructiva también se puede aplazar la realización de pruebas diagnósticas adicionales (figura 5)¹⁴³. Por el contrario, si el *score* de calcio es alto y los hallazgos clínicos indican que el modelo RF-CL podría estar subestimando la probabilidad de enfermedad, se debe seleccionar pruebas adicionales basadas en la probabilidad ajustada y la carga de calcio coronario. Es importante señalar que los pacientes con una probabilidad muy baja o baja ($\leq 15\%$) de enfermedad coronaria obstructiva constituyen aproximadamente el 85% de los individuos con síntomas de nueva aparición y sospecha de SCC^{27,30,139}. La mayoría de estos pacientes pueden recibir tratamiento conservador sin necesidad de pruebas diagnósticas adicionales, ya que no tienen estenosis ni enfermedad coronaria obstructiva y tienen una incidencia muy baja de complicaciones en el seguimiento a largo plazo^{27,139,143}.

Para pacientes con una probabilidad moderada o alta (> 15%-85%) de enfermedad coronaria obstructiva están indicadas las pruebas de imagen anatómica o funcional no invasivas para establecer el diagnóstico y evaluar el riesgo de futuras complicaciones cardíacas. Existe un respaldo cada vez mayor para el uso de la angio-TAC coronaria como prueba de primera línea en grupos de pacientes con una probabilidad baja o moderada (15%-50%)^{27,31,32,139,386}. Dada la baja prevalencia de la enfermedad coronaria obstructiva en este grupo de pacientes y el alto valor predictivo negativo de esta técnica, la angio-TAC es el método diagnóstico más efectivo para descartar la presencia de la enfermedad. Además de su valor para descartar el diagnóstico, la angio-TAC permite la visualización directa de la enfermedad coronaria no obstructiva, lo cual puede llevar a intensificar medidas de prevención. El uso de angio-TAC coronaria como prueba de primera línea está avalado por grandes estudios aleatorizados que muestran una equivalencia en los resultados clínicos con pruebas funcionales³³ e incluso su superioridad comparada con la atención estándar (ECG de esfuerzo)³⁴.

Para los pacientes con una probabilidad clínica muy alta ($\geq 85\%$) de enfermedad coronaria obstructiva, con síntomas que no responden al tratamiento médico o angina a un bajo nivel de ejercicio, y

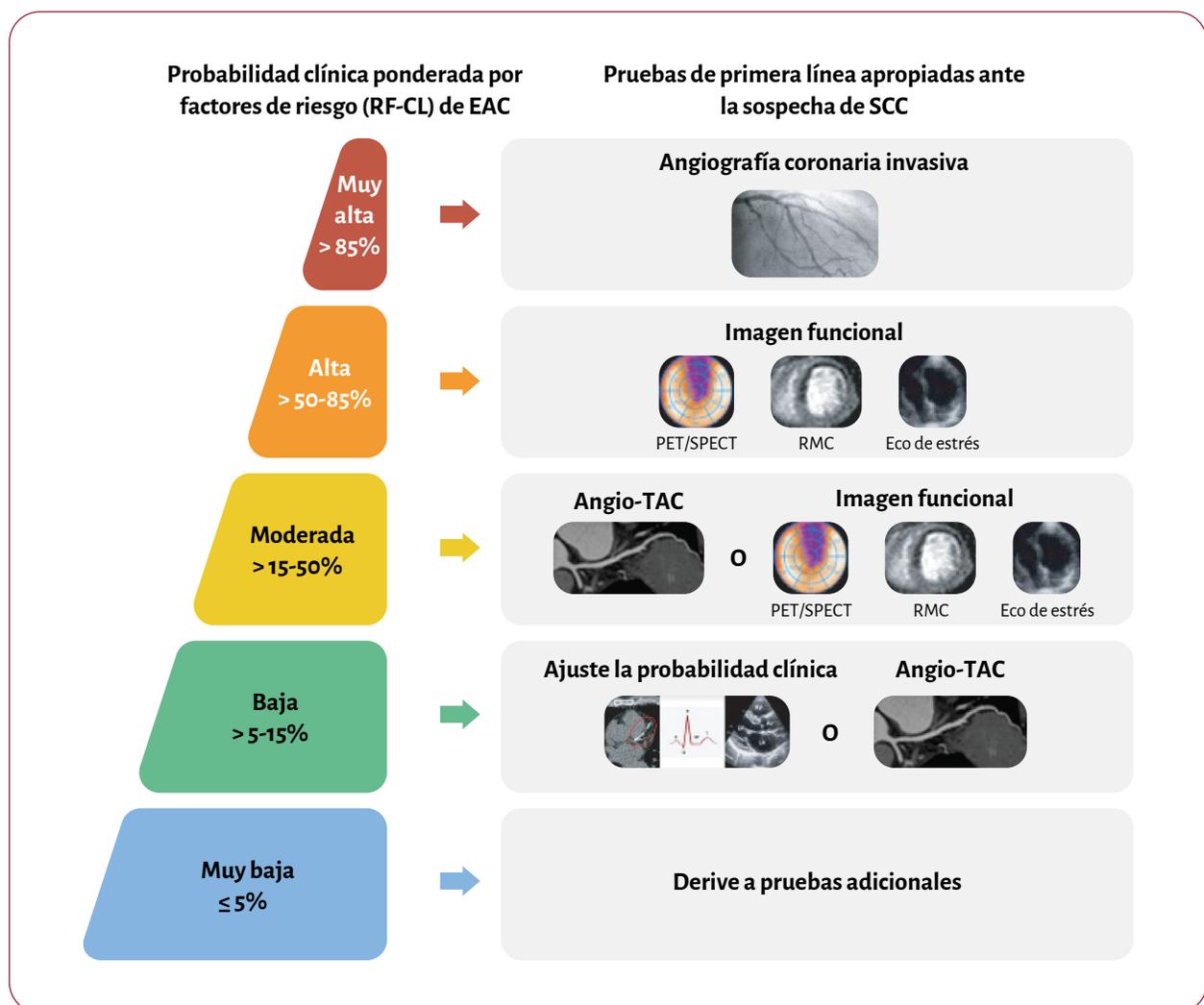


Figura 6. Pruebas de primera línea apropiadas para individuos con sospecha de síndrome coronario crónico. Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; EAC: enfermedad arterial coronaria; Eco: ecocardiografía; PET: tomografía por emisión de positrones; RMC: resonancia magnética cardíaca; SCC: síndrome coronario crónico; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único.

una evaluación clínica inicial (que incluya ecocardiografía y, en algunos pacientes, ECG de esfuerzo) que indica un riesgo alto de complicaciones, una opción razonable es proceder directamente con la coronariografía invasiva sin esperar a otras pruebas diagnósticas. En estas circunstancias, la indicación de revascularización de estenosis con una reducción del diámetro < 90% debe estar guiada por la evaluación de la presión coronaria (figura 6 y tabla 6).

Las pruebas de imagen funcional se deben considerar como pruebas de primera línea si lo que se desea es obtener información sobre la isquemia miocárdica, la viabilidad o la enfermedad microvascular.

Las pruebas para la detección de isquemia tienen más poder para confirmar el diagnóstico que la angio-TAC y, por lo tanto, se deben emplear si existe una probabilidad moderada o alta (> 15-85%) de enfermedad coronaria obstructiva. Por otra parte, las pruebas de imagen funcional no tienen las limitaciones de la angio-TAC en algunos grupos de pacientes (pacientes mayores con calcificación coronaria más extensa, fibrilación auricular y otras entidades con la frecuencia cardíaca rápida o irregular, insuficiencia renal o alergia al contraste yodado) y evitan la exposición a radiación en pacientes jóvenes y aquellos con sospecha de ANOCA/INOCA (figura 7).

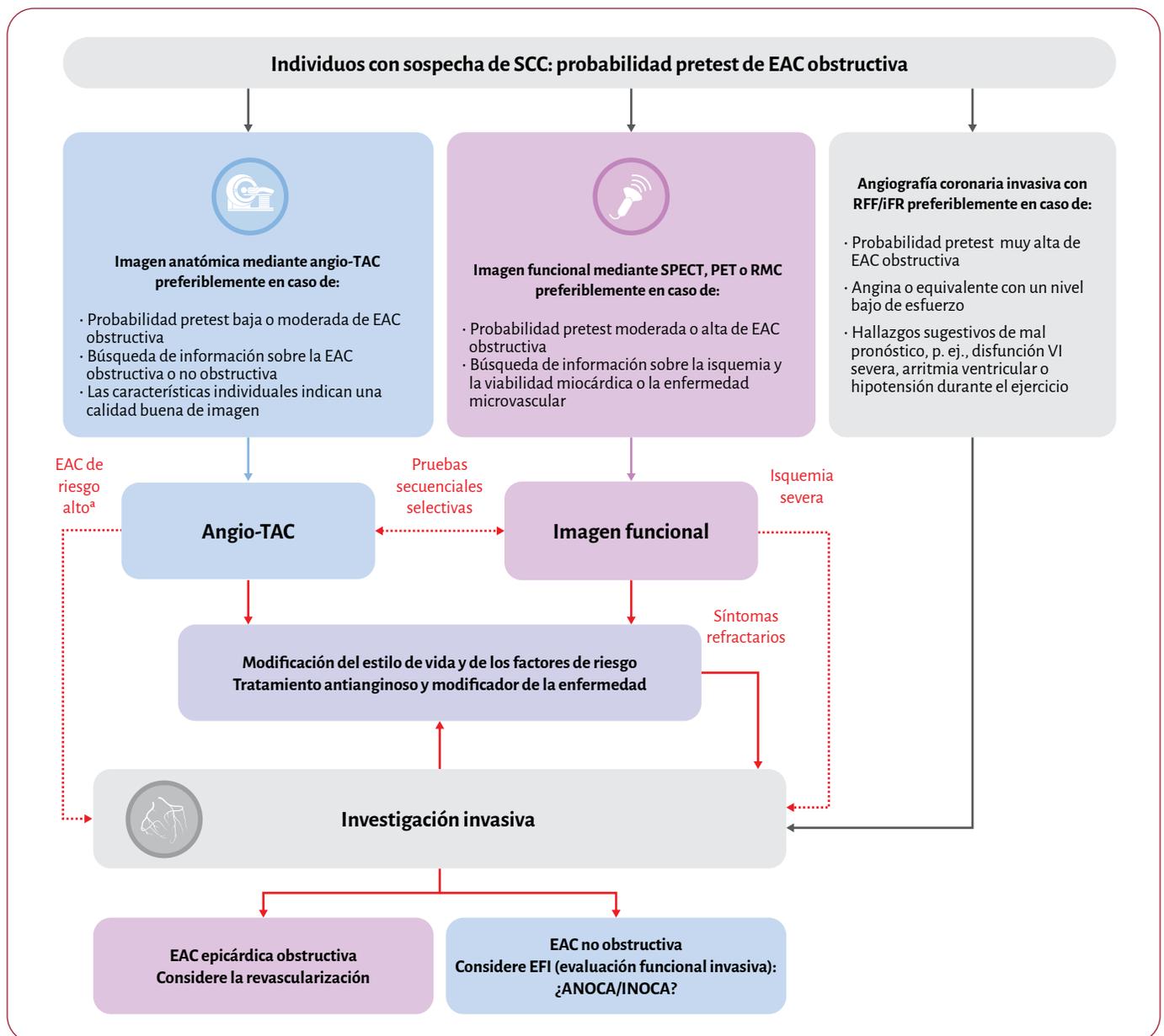


Figura 7. Atención médica inicial de individuos sintomáticos con sospecha de síndrome coronario crónico. Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; ANOCA: angina sin enfermedad coronaria obstructiva; EAC: enfermedad arterial coronaria; Eco: ecocardiografía; EFI: evaluación funcional invasiva; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; INOCA: isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva; PET: tomografía por emisión de positrones; RMC: resonancia magnética cardíaca; SCC: síndrome coronario crónico; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; VI: ventrículo izquierdo. Tenga en consideración la disponibilidad de las pruebas, la experiencia del centro y las características individuales de los pacientes al seleccionar las pruebas no invasivas. En la tabla 6 se encuentra información sobre la selección de pruebas de primera línea para sujetos con sospecha de SCC. *EAC de riesgo alto: EAC obstructiva con riesgo alto de eventos por la detección mediante angio-TAC de estenosis $\geq 50\%$ de tronco común izquierdo; enfermedad de tres vasos con estenosis severas (diámetro de estenosis $\geq 70\%$); enfermedad de uno o dos vasos que afecta a segmentos proximales de la DA con estenosis severas. Considere el uso de imagen funcional o pruebas invasivas.

Tabla 6. Pruebas no invasivas de primera línea para individuos con sospecha de síndrome coronario crónico

	Objetivos principales de las pruebas de imagen en los SCC	Requisitos	Limitaciones
Imagen anatómica			
Angio-TAC	Aterosclerosis (obstructiva y no obstructiva) en arterias coronarias epicárdicas	Contraste yodado Radiación Premedicación: • Betabloqueantes o ivabradina para controlar la frecuencia cardíaca • Nitroglicerina para una adecuada vasodilatación	Insuficiencia renal grave ^a Alergia documentada a contraste yodado Taquiarritmia refractaria a betabloqueantes Exposición a radiación (especialmente en mujeres jóvenes)
SPECT/TC PET/TC	Aterosclerosis/score de calcio coronario	Radiación	Exposición a radiación (especialmente en mujeres jóvenes)
Imagen funcional			
Eco de estrés	FEVI y volúmenes		Ventana acústica inadecuada
	Anomalías de la contractilidad regional Perfusión miocárdica Reserva de velocidad de flujo coronario	Se realiza con ejercicio, dobutamina y vasodilatadores Eco de contraste para mejorar la calidad de la imagen y evaluar la perfusión	Ventana acústica inadecuada Contraindicación al agente estresante
RMC	FEVI y volúmenes		Dispositivos metálicos no compatibles con la RMC Claustrofobia severa
	IM (tejido cicatricial)	Contraste paramagnético	Dispositivos metálicos no compatibles con la RMC Claustrofobia severa Hemodiálisis
	Isquemia/flujo sanguíneo	Estrés vasodilatador + contraste paramagnético	Dispositivos metálicos no compatibles con la RMC Claustrofobia severa Contraindicación al agente estresante Hemodiálisis
	Anomalías de la contractilidad regional	Estrés inotrópico (dobutamina)	Dispositivos metálicos no compatibles con la RMC Claustrofobia severa Contraindicación al agente estresante
SPECT	FEVI y volúmenes Isquemia/viabilidad	Estrés con vasodilatadores o con ejercicio Trazador radiactivo	Contraindicación al agente estresante Exposición a radiación (especialmente en mujeres jóvenes)
PET	FEVI Isquemia/flujo sanguíneo Viabilidad	Estrés con vasodilatadores Trazador radiactivo (¹³ N-amoniaco, ¹⁵ O-agua, ⁸² Rb)	Contraindicación al agente estresante Exposición a radiación (especialmente en mujeres jóvenes)

Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; Eco: ecocardiografía; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: infarto de miocardio; PET: tomografía por emisión de positrones; RMC: resonancia magnética cardíaca; SCC: síndrome coronario crónico; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; TC: tomografía computarizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^aSe recomienda tomar medidas preventivas para pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m².³⁸⁹

La discusión sobre qué modalidad usar como prueba de primera línea ha estado fuertemente centrada en la detección de estenosis epicárdicas obstructivas, desatendiendo la prevalencia relativamente alta de la enfermedad coronaria no obstructiva y la ANOCA/INOCA, especialmente en mujeres. El fundamento actual para elegir una prueba de primera línea debe ser la evaluación de la gravedad anatómica y las consecuencias funcionales de la enfermedad coronaria, sea obstructiva o no. En este sentido, se debe considerar más frecuentemente la PET-TC y aumentar su disponibilidad, ya que combina el score de calcio con la detección precisa e independiente del operador de la isquemia miocárdica y la disfunción coronaria microvascular, con una dosis baja de radiación⁴⁵.

Los individuos del grupo de probabilidad moderada, excepto hombres mayores con los tres síntomas característicos del SCC,

tienen una probabilidad de enfermedad coronaria obstructiva del 20% aproximadamente. En estos pacientes, las pruebas anatómicas y funcionales tendrán un valor predictivo positivo intermedio, con numerosos falsos positivos, especialmente la angio-TAC que suele sobreestimar la gravedad de las estenosis. Por lo tanto, en numerosos pacientes serán necesarias pruebas secuenciales (pruebas funcionales después de la angio-TAC o viceversa) para establecer con precisión un diagnóstico de enfermedad coronaria obstructiva inductora de isquemia (figura 8). Las pruebas anatómicas y funcionales secuenciales o combinadas también son útiles para el diagnóstico no invasivo de ANOCA/INOCA⁴¹. Además, las pruebas combinadas, p. ej., angio-TAC y PET, pueden mejorar la estimación del pronóstico de los pacientes con SCC³⁸⁷.

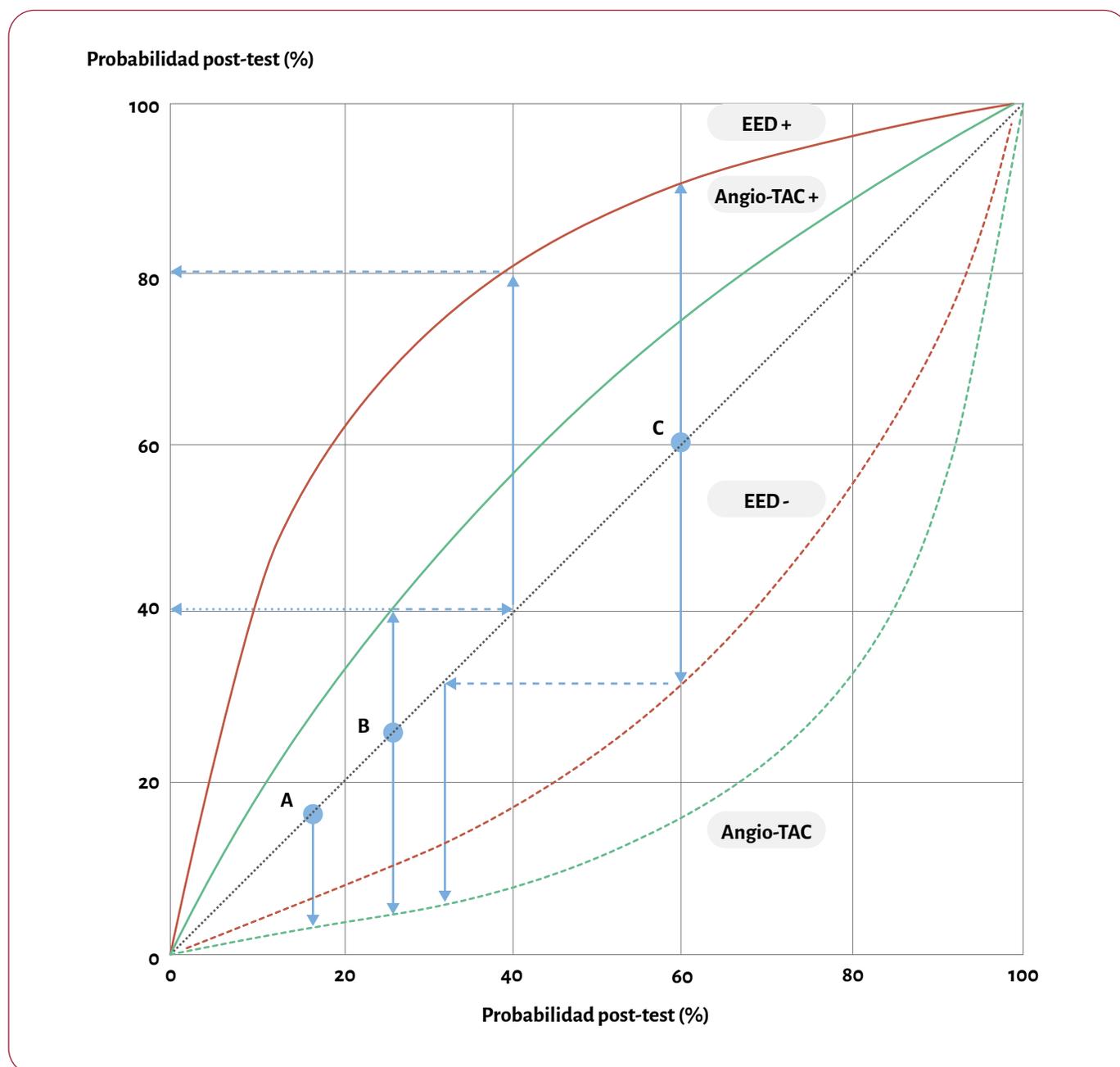


Figura 8. Confirmación y descarte de la enfermedad coronaria obstructiva significativa mediante pruebas secuenciales anatómicas (angio-TAC coronaria) y funcionales (ecocardiografía de estrés con dobutamina)^a. Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; EAC: enfermedad arterial coronaria; ECG: electrocardiograma; EED: ecocardiografía de estrés con dobutamina; RFF: reserva fraccional de flujo. Las curvas representan la probabilidad post-test de EAC obstructiva para resultados positivos (+) y negativos (-) de angio-TAC y EED, a la vez que aumenta la probabilidad pretest de EAC obstructiva. Las probabilidades post-test se calcularon mediante ratios de probabilidad tomados de metanálisis recientes^{148,388}. ^aEn base a la medición invasiva de la RFF o un diámetro de estenosis del $\geq 70\%$.

- Una mujer de 70 años con cuatro factores de riesgo coronario y disnea de esfuerzo tiene una probabilidad pretest del 16% (A). Un resultado normal en la angio-TAC descarta caso completamente la EAC obstructiva, con una probabilidad negativa post-test muy baja (2%).
- Un hombre de 55 años sin factores de riesgo coronario y con las tres características de los síntomas anginosos tiene una probabilidad pretest del 27% (B). Un resultado anormal en la angio-TAC eleva la probabilidad post-test al 40%, insuficiente para confirmar la EAC obstructiva. Las pruebas secuenciales con EED después de la angio-TAC eleva la probabilidad post-test al 82%. Una angio-TAC normal descarta eficazmente la EAC obstructiva.
- Un hombre de 69 años con cuatro factores de riesgo coronario y con las tres características de los síntomas anginosos tiene una probabilidad pretest ajustada del 60% (C) (el ajuste se basa en anomalías en el ECG en reposo y en los síntomas durante el ejercicio). Un resultado positivo en la EED por sí mismo comporta una probabilidad post-test alta ($\pm 90\%$). Un resultado negativo en la EED se asocia con una probabilidad post-test del 32%. Las pruebas secuenciales con angio-TAC permite descartar la EAC obstructiva (probabilidad post-test $< 5\%$)

Recomendaciones - tabla 13. Recomendaciones sobre la selección de las pruebas diagnósticas iniciales para individuos con sospecha de síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 13)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Selección de pruebas no invasivas		
Se recomienda elegir la prueba diagnóstica no invasiva inicial en base a la probabilidad pretest de EAC obstructiva, otras características de los pacientes que puedan influir en el rendimiento de las pruebas no invasivas ^c y en la experiencia del centro y la disponibilidad de la prueba ^{29,148}	I	C
Para pacientes sintomáticos en los que la probabilidad de EAC obstructiva en la evaluación clínica es > 5% se recomienda la angio-TAC o la imagen funcional no invasiva para la isquemia miocárdica como primera prueba diagnóstica ^{33,148,178,187,189,211,212,219,222,390}	I	B
Para descartar la EAC obstructiva en individuos con una probabilidad pretest baja o moderada (> 5%-50%) se recomienda la angio-TAC como la modalidad diagnóstica preferida ^{29,148}	I	B
Se recomienda la angio-TAC para individuos con una probabilidad pretest baja o moderada (> 5%-50%) de EAC obstructiva, cuando la imagen funcional para la isquemia miocárdica no es diagnóstica ³⁹¹	I	B
Se recomienda la imagen funcional para la isquemia miocárdica cuando la angio-TAC ha mostrado EAC sin una relevancia funcional clara o cuando no es diagnóstica ³⁹²⁻³⁹⁴	I	B
Para pacientes con estenosis ^d coronaria intermedia en un segmento coronario proximal o medio visualizada en la angio-TAC se puede considerar la determinación de la RFF mediante TC ³⁹⁵⁻⁴⁰¹	IIb	B
Pruebas invasivas subsiguientes		
Se recomienda la coronariografía invasiva con posibilidad de evaluación funcional invasiva para confirmar o descartar el diagnóstico de EAC obstructiva o ANOCA/INOCA en pacientes con un diagnóstico incierto en pruebas no invasivas ^{36,49,308,384}	I	B

Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; ANOCA: angina sin enfermedad coronaria obstructiva; EAC: enfermedad arterial coronaria; INOCA: isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva; RFF: reserva fraccional de flujo; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cCaracterísticas que determinan la capacidad de ejercicio, la probabilidad de una buena calidad de imagen, exposición estimada a la radiación, riesgos y contraindicaciones.

^dTípicamente alrededor del 40%-90% por estimación visual.

Tras la confirmación del diagnóstico mediante pruebas de primera línea, todos los pacientes deben recibir recomendaciones sobre la modificación del estilo de vida y de los factores de riesgo, y tratamiento antianginoso y modificador de la enfermedad. El estudio ISCHEMIA⁴⁷ mostró que la revascularización temprana no se asoció con un beneficio en la supervivencia a corto plazo en pacientes sin enfermedad en el tronco común izquierdo ni FEVI reducida y con isquemia moderada-grave en pruebas no invasivas, lo cual indica que estos pacientes deben recibir inicialmente tratamiento conservador óptimo basado

en las guías de práctica clínica. Los pacientes se pueden derivar a coronariografía invasiva cuando en la angio-TAC se detecta una estenosis $\geq 50\%$ en el tronco común izquierdo, enfermedad de dos o tres vasos, incluidas estenosis $\geq 70\%$ en el segmento proximal de la descendente anterior, o si la imagen funcional muestra isquemia moderada o grave que afecta a la perfusión de un territorio extenso.

Para los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva y síntomas refractarios pese a recibir tratamiento médico óptimo basado en las guías, se puede considerar la indicación de coronariografía invasiva para mejorar los síntomas mediante la revascularización. En la mayoría de pacientes se puede optimizar el tratamiento farmacológico con dos o más fármacos antianginosos durante más de 6 semanas con seguridad y se debe esperar este periodo de tiempo antes de derivar a los pacientes a coronariografía invasiva^{402,403}. Es importante destacar que en el estudio ORBITA, la ICP no proporcionó ninguna ventaja a corto plazo comparada con el tratamiento médico óptimo en términos de reducción de la frecuencia de la angina o de las limitaciones físicas⁴⁰². En el registro CLARIFY, los síntomas anginosos se resolvieron con el tiempo en numerosos pacientes con SCC sin necesidad de revascularización ni cambios en el tratamiento antianginoso⁴⁰⁴.

La combinación de imagen anatómica y funcional antes de la coronariografía invasiva facilita su planificación, ya que orienta al cardiólogo intervencionista sobre la realización de la evaluación hemodinámica de las estenosis coronarias y la evaluación funcional invasiva para detectar enfermedad microvascular o vasoespasmos en pacientes con sospecha de ANOCA/INOCA en la misma sesión y no en procedimientos separados.

3.3.5. Evaluación del riesgo de eventos adversos

Los SCC se pueden complicar por muerte cardiovascular, eventos isquémicos y hemorrágicos, insuficiencia cardíaca, arritmias, el desarrollo de valvulopatías y otras comorbilidades, las cuales se tratan con detalle en el material suplementario, disponible en la página web del *European Heart Journal*. Se recomienda que los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva o isquemia miocárdica de nuevo diagnóstico tengan una evaluación del riesgo de eventos adversos para identificar a los que tienen un riesgo mayor de resultados adversos que se podrían beneficiar de la revascularización más allá del alivio de los síntomas. En base a grandes registros y estudios aleatorizados históricos se ha definido el riesgo alto de eventos como una tasa de mortalidad cardíaca > 3% anual, el riesgo intermedio como una tasa entre $\geq 1\%$ y $\leq 3\%$ anual y el riesgo bajo como una tasa < 1% anual⁴⁰⁵.

La estratificación del riesgo de eventos adversos se basa normalmente en las mismas investigaciones clínicas, no invasivas e invasivas que se usan en la enfermedad coronaria obstructiva (véase la tabla 14).

La historia clínica, la exploración física, el ECG de 12 derivaciones y las pruebas de laboratorio pueden proporcionar información pronóstica importante. La evaluación de factores de riesgo, como la edad avanzada, la diabetes mellitus o la insuficiencia renal, permite identificar a los pacientes con riesgo algo de complicaciones⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸. La función ventricular izquierda es el predictor más fuerte de la supervivencia a largo plazo; un paciente con una FEVI < 50% tiene ya un riesgo alto de muerte cardiovascular o por cualquier causa^{409,410}.

Aunque el valor diagnóstico del ECG de esfuerzo es limitado, la depresión del segmento ST a una baja carga de trabajo combinada con síntomas de esfuerzo (angina o disnea), una capacidad baja de ejercicio, ectopia ventricular compleja u otras arritmias y una respuesta anormal de la presión arterial, son marcadores de riesgo alto de mortalidad cardíaca⁴¹¹⁻⁴¹⁴.

La alta carga de placa y las estenosis coronarias son marcadores pronósticos bien conocidos. El estudio ISCHEMIA, que usó un valor de corte de estenosis del 70% en la angio-TAC³¹⁷, confirma las observaciones del antiguo *Coronary Artery Surgery Study*¹⁸²: el pronóstico de los SCC relacionados con enfermedad coronaria obstructiva está determinado fundamentalmente por el número de arterias coronarias con obstrucciones > 70% o por la presencia de estenosis en el tronco común izquierdo (con un valor de corte de > 50% de diámetro de la estenosis en la coronariografía)³¹⁷. Más recientemente se ha cuestionado el paradigma clásico de que la gravedad de las estenosis y en número de vasos enfermos son los determinantes principales del pronóstico en análisis posteriores del estudio SCOT-HEART y en otros registros basados en angio-TAC coronaria, que muestran que la carga y las características adversas de la placa, especialmente la baja atenuación de la placa, son los predictores más fuertes de IM mortal o no mortal, más que los factores clásicos de riesgo, incluida la gravedad de las estenosis^{210,415-417}. Estos hallazgos subrayan las ventajas de la imagen anatómica mediante angio-TAC como prueba diagnóstica inicial para algunos pacientes, ya que permite la evaluación de la gravedad y la extensión de la enfermedad coronaria obstructiva y las características de la placa coronaria.

Con respecto al impacto pronóstico de la isquemia miocárdica inducible mediante pruebas funcionales de imagen, la evidencia sigue siendo conflictiva. Mientras que se dispone de gran cantidad de datos de grandes estudios observacionales^{315,418-425} que demuestran de manera constante el valor pronóstico del grado de isquemia inducible detectada mediante imagen funcional (p. ej., $\geq 3/16$ segmentos anormales en la ecocardiografía de estrés, $\geq 10\%$ de isquemia ventricular izquierda en pruebas de imagen nuclear o RMC de perfusión miocárdica o disminución del flujo en hiperemia o de la reserva de flujo mediante PET cuantitativa), varios análisis de los resultados de los estudios COURAGE^{426,427} e ISCHEMIA³¹⁷ mostraron que solo la gravedad de la enfermedad coronaria, pero no la gravedad de la isquemia, fue un predictor independiente de la mortalidad y el riesgo de IM a largo plazo. Estas discrepancias se podrían explicar por los sesgos en la selección y la inclusión de pacientes entre los registros y los estudios clínicos aleatorizados⁴²⁸. Típicamente los registros informan sobre poblaciones de pacientes no seleccionados con sospecha de SCC derivados a pruebas diagnósticas o revascularización, que reflejan la práctica clínica real, mientras que los estudios aleatorizados normalmente incluyen a grupos de pacientes muy seleccionados, por lo que la aplicación externa de sus hallazgos siempre es cuestión de debate. Dado que los estudios COURAGE e ISCHEMIA seleccionaron a pacientes con isquemia miocárdica funcionalmente moderada o grave, pero sin información sobre la gravedad anatómica de la enfermedad coronaria, resulta complejo demostrar el impacto pronóstico de la isquemia miocárdica y la carga anatómica se convierte en el factor pronóstico prominente. El estudio PROMISE, que incluyó pacientes más representativos de una población no seleccionada, demostró que la angio-TAC,

fundamentalmente por la detección de enfermedad coronaria no obstructiva, fue superior a la imagen funcional para la predicción de resultados, subrayando el valor pronóstico de la visualización de aterosclerosis coronaria frente a la isquemia miocárdica²⁰⁸. No obstante, la adición del *Framingham Risk Score* al resultado de la prueba funcional mejora su valor pronóstico, haciendo insignificante la diferencia con las pruebas anatómicas. Por tanto, ambas modalidades son equivalentes para la detección de los síntomas de SCC y la predicción de resultados cuando se consideran los factores de riesgo.

Aparte de la visualización de la aterosclerosis coronaria, el beneficio adicional de la coronariografía invasiva es la capacidad para medir la presión intracoronaria. Aunque una RFF $\leq 0,8$ y un iFR $\leq 0,89$ se asocian con un riesgo más alto de complicaciones cardiovasculares relacionadas con los vasos, es importante recordar que una RFF/iFR más baja refleja una isquemia más profunda en el territorio del vaso y se asocia con un incremento progresivo y proporcional del riesgo^{318,319}. Se ha realizado una observación similar con la RFF-TC⁴⁰¹. Así mismo, se ha mostrado que para un valor dado de RFF, una estenosis en un segmento más proximal se asocia con isquemia más extensa y con un aumento del riesgo de eventos clínicos⁴²⁹. Además, la RFF global, calculada como la suma de la presión coronaria registrada en cada uno de los tres territorios coronarios principales y considerada como un índice individualizado para cada paciente (valor normal de la RFF global = $1 + 1 + 1 = 3$) puede estimar el riesgo cardiovascular total; los pacientes con un valor limítrofe de RFF pero con una RFF global $< 2,72$ mostraron un aumento significativo del riesgo comparados con los pacientes con una RFF global más alta^{430,431}. Una de las limitaciones más importantes de la integración de la RFF global basada en la presión coronaria invasiva es que requiere avanzar la guía de presión en cada una de las tres arterias coronarias, lo cual no se realiza frecuentemente³⁴¹ y no se recomienda como práctica sistemática según los resultados de los estudios RIPCORDER³⁴⁷ y FUTURE³⁴⁶. Métodos recientes de reconstrucción de imagen tridimensional y dinámica computacional de fluidos permiten estimar la RFF con angio-TAC⁴³² o durante la coronariografía invasiva sin el uso de guía de presión^{433,434}. De esta forma el cálculo de la RFF global es menos invasivo, más fácil y más preciso, siempre que la imagen tenga una calidad suficientemente buena³⁶⁹⁻³⁷¹.

En resumen, al evaluar el riesgo de eventos el médico debe elegir un enfoque integral, en el que se considere los factores de riesgo, las comorbilidades, la disfunción del VI, la gravedad de la isquemia miocárdica, el número de estenosis coronarias funcionalmente significativas y la carga y características de la placa, dado que todos ellos son probablemente factores interrelacionados que afectan al pronóstico general.

Recomendaciones - tabla 14. Recomendaciones sobre la definición de riesgo alto de eventos adversos (véase también la tabla de evidencia 14)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la estratificación inicial del riesgo de complicaciones en base a la evaluación clínica (edad, ECG, umbral de angina, diabetes, ERC, FEVI) ⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸	I	B

Continúa

<p>Se recomienda el uso de uno a más de los siguientes resultados de pruebas para identificar a los pacientes con riesgo alto de eventos adversos⁴⁰⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECC de esfuerzo: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Duke Treadmill Score < -10¹⁹¹ • Imagen de perfusión mediante SPECT o PET de esfuerzo: <ul style="list-style-type: none"> ◦ área de isquemia ≥ 10% del miocardio del VI^{287,315,422,423,435} • ecocardiografía de estrés <ul style="list-style-type: none"> ◦ ≥ 3 de 16 segmentos con hipocinesia o acinesia inducidas por estrés⁴³⁵ • RMC de estrés: <ul style="list-style-type: none"> ◦ ≥ 2 de 16 segmentos con defectos de perfusión inducidos por estrés o ≥ 3 segmentos disfuncionales inducidos por dobutamina⁴³⁵ • angio-TAC: <ul style="list-style-type: none"> ◦ estenosis ≥ 50% en tronco común izquierdo, enfermedad de tres vasos con estenosis ≥ 70% o enfermedad de dos vasos con estenosis ≥ 70%, incluidos segmentos proximales de la DA³¹⁷ o enfermedad de un vaso en segmentos proximales de la DA con estenosis ≥ 70% y FFR-TC ≤ 0,8 	I	B
<p>Para pacientes con riesgo alto de eventos adversos (con independencia de los síntomas) se recomienda la ACI—complementada con la determinación invasiva de la presión coronaria (RFF/iFR), cuando sea necesario—para perfeccionar la estratificación del riesgo, mejorar los síntomas y los resultados cardiovasculares por la revascularización^{318,319}</p>	I	A

ACI: angiografía coronaria invasiva; Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; DA: arteria descendente anterior; ECC: electrocardiograma; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; PET: tomografía por emisión de positrones; RFF-TC: reserva fraccional de flujo derivada de angio-TAC; RFF: reserva fraccional de flujo; RMC: resonancia magnética cardíaca; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; TC: tomografía computarizada; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.4. PASO 4: Tratamiento inicial

El tratamiento inicial suele comenzar durante el proceso diagnóstico. Para pacientes con sospecha alta de SCC frecuentemente se prescribe nitroglicerina sublingual para tratar los síntomas anginosos. El alivio rápido en 1 o 2 minutos del dolor torácico tras la administración de nitroglicerina sublingual aumenta la probabilidad de SCC. Se puede recomendar a los pacientes que se abstengan de realizar actividades físicas intensas antes de que finalice el proceso diagnóstico y los pacientes deben recibir instrucciones sobre qué hacer en caso de aparición de dolor anginoso prolongado indicativo de infarto agudo de miocardio.

El tratamiento y las intervenciones basadas en las guías de práctica clínica comienzan durante o después de completarse el proceso diagnóstico. Los objetivos principales del tratamiento de los SCC son mejorar la calidad y la esperanza de vida. Esto incluye varias intervenciones para reducir el riesgo de (i) muerte cardíaca, (ii) complicaciones isquémicas no mortales, (iii) la progresión de la enfermedad coronaria crónica epicárdica o microvascular y (iv) los síntomas y limitaciones causadas por los SCC. Cuando se toman decisiones sobre las opciones de tratamiento es importante considerar las preferencias de los pacientes, las posibles complicaciones de los procedimientos o medicación y los costes sanitarios.

En el proceso de toma de decisiones compartidas con los pacientes se debe explicar claramente a los pacientes que algunos tratamientos pueden aliviar los síntomas, mientras que otros pueden reducir la probabilidad de complicaciones isquémicas.

4. TRATAMIENTO BASADO EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1. Educación del paciente, optimización del estilo de vida para el control de los factores de riesgo y ejercicio físico

4.1.1. Educación del paciente

En pacientes con SCC, la educación sobre los factores de riesgo y los síntomas se asocia con mejoras en el conocimiento, el autocuidado y el empoderamiento del paciente, y puede mejorar la calidad de vida relacionada con la salud⁴³⁶. La educación, además, puede facilitar la adherencia a largo plazo a las intervenciones en el estilo de vida^{437,438}. Los programas educativos—por sí mismos o como un componente de programas multidisciplinarios de atención asistencial—aumentan la conciencia de los pacientes sobre su enfermedad y sobre los fundamentos de las intervenciones en el estilo de vida. No obstante, la concienciación sobre los factores de riesgo cardiovascular mediante la educación puede ser insuficiente para adoptar comportamientos saludables⁴³⁹. Por lo tanto, son necesarios programas de autocuidado que potencien el papel de los pacientes en su enfermedad y la aceptación del tratamiento prescrito^{440,441}. Entre los elementos de la educación de los pacientes se incluyen los factores de riesgo (modificables) relacionados con el riesgo cardiovascular individual, ya que la percepción del riesgo es una parte integral de las teorías más importantes sobre el comportamiento en salud que han llevado a la modificación de los hábitos humanos^{441,442}.

Se debe informar y discutir sobre los beneficios del control de factores de riesgo en el riesgo de recurrencia, progresión de la enfermedad, complicaciones y supervivencia. El formato, el horizonte temporal y los resultados usados para la estimación del riesgo influyen en la percepción de los pacientes y se deben tener en cuenta a la hora de diseñar herramientas para la comunicación del riesgo⁴⁴³⁻⁴⁴⁵.

La educación continuada centrada en el paciente y el aprendizaje basado en la resolución de problemas son superiores a métodos tradicionales de información para mejorar el control de los factores de riesgo a largo plazo^{438,444}. Referimos al lector a la sección 6.2.1 para más información sobre la educación de los pacientes.

4.1.2. Aspectos clave de las intervenciones en el estilo de vida para el control de los factores de riesgo

La reducción del riesgo cardiovascular a nivel individual comienza con la información efectiva sobre el riesgo y la estimación de la reducción del riesgo mediante el tratamiento. Distintos algoritmos de riesgo con herramientas interactivas están disponibles *online* para su uso en la práctica clínica. La Sociedad Europea de Cardiología Preventiva propone el uso de la *Smart Risk Score* (U-prevent.com) para la estimación del riesgo de los pacientes con enfermedad cardiovascular previa⁴⁴⁶. Idealmente, los pacientes se hacen conscientes de su riesgo individual y del beneficio potencial de

los tratamientos preventivos, y después participar activamente en el tratamiento de su enfermedad. Los objetivos del tratamiento se deben comunicar con un enfoque centrado en el paciente (tabla 7).

Tabla 7. Consejos prácticos sobre el asesoramiento y las intervenciones sobre el estilo de vida

Tema	Recomendación y objetivos del tratamiento de los pacientes con SCC establecido
Asesoramiento sobre el estilo de vida	
Inmunización	<ul style="list-style-type: none"> Vacunación contra la gripe, enfermedades neumocócicas y otras infecciones extendidas, como la COVID-19
Calidad del sueño	<ul style="list-style-type: none"> Trate trastornos respiratorios relacionados con el sueño
Actividad sexual	<ul style="list-style-type: none"> Hombres y mujeres: bajo riesgo para pacientes estables asintomáticos con niveles bajos o moderados de actividad Hombres: los inhibidores del PDE-5 generalmente son seguros, pero no se deben tomar en combinación con nitratos por el riesgo de hipotensión severa
Aspectos psicológicos	<ul style="list-style-type: none"> Evite el estrés psicosocial Trate la depresión y la ansiedad mediante intervenciones psicológicas y farmacológicas
Entorno/contaminación	<ul style="list-style-type: none"> Evite el tabaquismo pasivo Evite el ruido ambiental Evite la exposición al aire contaminado
Intervenciones en el estilo de vida para controlar los factores de riesgo	
Tabaquismo y abuso de sustancias	<ul style="list-style-type: none"> Use estrategias farmacológicas y conductuales para el abandono del tabaquismo Evite los cigarrillos electrónicos Abstenerse del abuso de sustancias
Obesidad y sobrepeso	<ul style="list-style-type: none"> Alcance y mantenga un peso saludable (IMC 18,5-25 kg/m²) Reduzca el peso mediante la ingesta calórica recomendada y actividad física, y mediante intervenciones farmacológicas/quirúrgicas en algunos pacientes seleccionados
Hiperlipemia	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda un objetivo para el cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) y una reducción ≥ 50% de los niveles de cLDL frente a niveles basales
Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c} < 7,0% (53 mmol/mol)
Presión arterial	<ul style="list-style-type: none"> PAS de 120-129 mmHg, siempre que el tratamiento antihipertensivo se tolere bien
Dieta y consumo de alcohol	<ul style="list-style-type: none"> Limite el consumo de alcohol a < 100 g/semana Dieta rica en vegetales, fruta y alimentos integrales (dieta mediterránea) Limite el consumo de grasas saturadas a < 10% de la ingesta calórica total
Actividad física y ejercicio	<ul style="list-style-type: none"> 30-60 min de actividad moderada más de 5 días a la semana Reduzca el tiempo sedentario y realice actividades físicas a lo largo del día, aunque sean ligeras

CLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; COVID-19: enfermedad por coronavirus-2019; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PDE-5: fosfodiesterasa-5; SCC: síndrome coronario crónico.

4.1.2.1. Tabaquismo y abuso de sustancias

El abandono del tabaquismo de los pacientes con SCC mejora el pronóstico, con una reducción del riesgo del 36% de muerte prematura en pacientes que dejaron de fumar comparados con los que continuaron con el hábito tabáquico⁴⁴⁷. Las medidas para fomentar el abandono del tabaco incluyen consejos breves, asesoramiento e intervenciones conductuales y tratamiento farmacológico^{448,449}. Los pacientes deben evitar así mismo el tabaquismo pasivo.

Se debe considerar el apoyo farmacológico para todos los pacientes que deseen dejar de fumar y estén dispuestos a probar esta opción de tratamiento. La terapia de sustitución de nicotina (bupropión o vareniclina) es efectiva^{450,451} y no se asocia con un aumento de MACE⁴⁵².

Se debe desaconsejar el uso de cigarrillos electrónicos como alternativa a los cigarrillos convencionales debido a que no son inofensivos⁴⁵³. Los dispositivos más modernos liberan mayores cantidades de nicotina y los cigarrillos electrónicos emiten otros componentes, como carbonilos y partículas finas y ultrafinas⁴⁵⁴. Los resultados de varios estudios indican que la inhalación aguda de cigarrillos electrónicos produce cambios negativos en la función endotelial vascular^{453,454}. Solo se debe considerar el uso de cigarrillos electrónicos cuando se combina con un programa formal de abandono del hábito tabáquico^{453,455,456}.

Varias sustancias, como cocaína, opioides y marihuana, pueden tener efectos adversos en el sistema cardiovascular e interacciones potenciales fármaco-fármaco con la medicación cardiovascular⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹. En atención primaria se ha validado el cribado basado en una pregunta sobre el uso perjudicial de drogas que puede identificar a individuos que requieren asesoramiento sobre los efectos cardiovasculares adversos⁴⁶⁰.

4.1.2.2. Control del peso

En un estudio poblacional el riesgo de incidencia de enfermedad, morbilidad y mortalidad cardiovascular a lo largo de la vida es más alto en individuos con sobrepeso u obesidad, comparados con individuos con IMC normal (18,5-24,9 kg/m²)⁴⁶¹.

Entre hombres y mujeres de mediana edad, comparados con individuos con IMC normal, los *hazard ratios* competitivos para la enfermedad cardiovascular fueron de 1,21 (IC95%, 1,14-1,28) y 1,32 (IC95%, 1,24-1,40), respectivamente, para el sobrepeso (IMC de 25,0-29,9 kg/m²), 1,67 (IC95%, 1,55-1,79) y 1,85 (IC95%, 1,72-1,99) para la obesidad (IMC de 30,0-39,9 kg/m²) y 3,14 (IC95%, 2,48-3,97) y 2,53 (IC95%, 2,20-2,91) para la obesidad mórbida (IMC de ≥ 40,0 kg/m²). La obesidad se asocia con una esperanza de vida general más corta y el sobrepeso con el desarrollo de enfermedad cardiovascular a una edad más temprana⁴⁶¹. En pacientes con enfermedad coronaria, la pérdida de peso intencionada se asoció con un riesgo significativamente más bajo de resultados clínicos adversos⁴⁶² y con un efecto beneficioso sobre el control de los factores de riesgo y la calidad de vida⁴⁶³. Para el control del peso se recomienda una dieta saludable, con una ingesta calórica limitada a la cantidad necesaria para alcanzar y mantener un peso saludable (IMC de 18,5-25 kg/m²), combinada con un aumento de la actividad física¹⁶. Cuando no se alcanzan los objetivos de peso se puede considerar el tratamiento con agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) para lograr una

reducción adicional del peso (sección 4.3.4). En pacientes sin diabetes, el estudio STEP8 mostró una reducción significativa del peso tras 8 semanas de tratamiento con semaglutida (cambio medio de peso -15,8%; IC95%, -17,6% a -13,9%) o liraglutida (cambio medio de peso -6,4%; IC95%, -8,2% a -4,6%), comparados con placebo (-1,9%; IC95%, -4,0% a 0,2%)⁴⁶⁴. El estudio SELECT (*Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity*), con enmascaramiento doble y grupo de control con placebo, mostró una reducción significativa de la incidencia de muerte cardiovascular, IM o ictus (HR, 0,80; IC95%, 0,72-0,90) en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y sobrepeso u obesidad, pero sin diabetes, que recibieron tratamiento semanal con semaglutida subcutánea⁴⁶⁵.

El estudio SURMOUNT-1 (*Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*) mostró un beneficio de pérdida de peso dependiente de la dosis (cambio medio de peso de hasta -20,9%; IC95%, -21,8% a -19,9%) en pacientes tratados durante 72 semanas con tirzepatida, una combinación de un polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP) y un agonista de los receptores del GLP-1, comparado con placebo en adultos obesos sin diabetes⁴⁶⁶; en el estudio SURMOUNT-2 se confirmó el efecto dependiente de la dosis⁴⁶⁷. La cirugía bariátrica parece ser segura y efectiva en los casos de obesidad severa de pacientes con SCC para una reducción adicional del peso⁴⁶⁸.

Los programas de rehabilitación cardíaca deben incluir como un componente específico intervenciones para alcanzar un peso saludable y en prevención secundaria se debe tener en cuenta las intervenciones mediante herramientas telemáticas y tratamientos farmacológicos⁴⁶⁹.

4.1.2.3. Dieta y consumo de alcohol

Los hábitos alimentarios influyen en el riesgo cardiovascular, fundamentalmente por factores de riesgo, como los lípidos, la presión arterial, el peso corporal y la diabetes mellitus. Es recomendable adoptar una dieta mediterránea o similar para reducir el riesgo cardiovascular, como se describe en la Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica¹⁶. En caso de consumo de alcohol, este se debe limitar a < 100 g/semana o 15 g/día, ya que una ingesta de alcohol > 100 g/semana se asoció con una mortalidad por cualquier causa y cardiovascular más alta en grandes metanálisis de datos individuales de pacientes⁴⁷⁰. Un estudio genético reciente mostró que la asociación causal entre el consumo bajo o moderado de alcohol y un riesgo cardiovascular más bajo posiblemente está mediada por factores de confusión relacionados con el estilo de vida, cuestionando, por tanto, el poder cardioprotector del consumo bajo de alcohol observado previamente⁴⁷¹.

4.1.2.4. Salud mental

El estrés psicosocial, la depresión y la ansiedad se asocian con peores resultados cardiovasculares y dificultan que los pacientes realicen cambios positivos en su estilo de vida o se adhieran al régimen terapéutico. Por ello se recomienda la evaluación de los factores de riesgo psicosociales en prevención secundaria¹⁶. Se ha observado en estudios clínicos que las intervenciones

farmacológicas y psicosociales (p. ej., asesoramiento y tratamiento cognitivo conductual) tienen un efecto beneficioso sobre la depresión, la ansiedad y el estrés, con alguna evidencia de una reducción de la mortalidad y las complicaciones cardíacas, comparadas con placebo (véase la sección 6.1.2)⁴⁷².

4.1.2.5. Actividad física y sedentarismo

La actividad física reduce el riesgo de eventos adversos y factores de riesgo en todas las edades y en ambos sexos. Existe una relación inversa entre la actividad física moderada-intensa y la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica⁴⁷³. La reducción del riesgo continúa a lo largo de todo el rango de volumen de actividad física y la pendiente de disminución del riesgo es más pronunciada en individuos menos activos⁴⁷⁴. Se recomienda que los adultos realicen actividad física moderada como mínimo 150-300 min a la semana o 75-150 min de actividad intensa, o una combinación equivalente de ambas a lo largo de la semana⁴⁷³. Se obtienen beneficios adicionales con incluso más nivel de actividad física⁴⁷⁵. Se debe promover la actividad física en individuos que no cumplen los niveles mínimos de actividad. Para individuos sedentarios se recomienda un aumento gradual del nivel de actividad⁴⁷⁶. La actividad física se puede incorporar de forma flexible, ya sea diariamente o en días específicos. Los patrones de actividad limitados a 1 o 2 sesiones pero a niveles recomendados de actividad física han demostrado una reducción de la mortalidad por cualquier causa (HR, 0,66; IC95%, 0,62-0,72), mortalidad cardiovascular (HR, 0,60; IC95%I, 0,52-0,69) y mortalidad por cáncer (HR, 0,83; IC95%, 0,73-0,94), comparado con participantes sedentarios⁴⁷⁷. La actividad física acumulada en periodos de incluso menos de 10 min se asoció con resultados favorables, incluida la mortalidad⁴⁷⁸.

Los niveles altos de tiempo pasado de forma sedentaria se asociaron con un aumento del riesgo de enfermedades crónicas graves y de la mortalidad⁴⁷⁹. Para individuos físicamente inactivos, una actividad física de intensidad baja, incluso durante tan solo 15 min al día, es probable que aporte beneficios⁴⁷⁹.

4.1.3. Ejercicio físico

El entrenamiento físico, ya sea solo o en el contexto de un programa de rehabilitación cardíaca basado en el ejercicio, lleva a una reducción de las hospitalizaciones, los eventos cardiovasculares adversos, las tasas de mortalidad y un mejor perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica⁴⁸⁰⁻⁴⁸³. Por tanto, el ejercicio es una terapia que se debe ofrecer a todos los pacientes con SCC en el contexto de la prevención secundaria de la enfermedad¹⁶.

El entrenamiento físico debe prescribirse de forma individualizada según el modelo FITT (frecuencia, intensidad, tiempo, tipo) que se aplica al entrenamiento aeróbico y de resistencia⁴⁸⁴.

En cuanto al entrenamiento aeróbico (andar, correr, andar en bicicleta, nadar, etc.), se recomienda una frecuencia de al menos 3 días/semana, preferiblemente 6-7 días/semana, con una intensidad moderada o moderada-alta. La intensidad relativa se determina con base al esfuerzo máximo (pico) de un individuo, por ejemplo, porcentaje de capacidad cardiorrespiratoria (%VO₂ máx.), porcentaje de frecuencia cardíaca máxima (%FC máx.) o umbrales ventilatorios (VT₁ y VT₂)⁴⁸⁵. Hasta la fecha no se

dispone de suficiente evidencia para recomendar intervalos de entrenamiento de intensidad alta frente al entrenamiento continuo de intensidad moderada; no obstante, la optimización del gasto total de energía (aumentando la intensidad o el volumen total de ejercicio) se relaciona con mayores cambios favorables en el riesgo cardiovascular y la forma física⁴⁸⁶. El entrenamiento continuo de intensidad moderada es la modalidad de entrenamiento aeróbico más factible y costo-efectiva para los pacientes con SCC. Se puede prescribir entrenamiento con intervalos de intensidad alta para algunos pacientes con objetivos específicos (p. ej., aumentar el VO₂ máx.)⁴⁸⁵.

El entrenamiento de resistencia combinado con entrenamiento aeróbico se asocia con un riesgo más bajo de eventos cardiovasculares totales y mortalidad por cualquier causa¹⁶. La prescripción sugerida es de una a tres series de 8-12 repeticiones a una intensidad del 6%-80% del máximo de una repetición del individuo (1RM) con una frecuencia de al menos 2 días a la semana, con una variedad de 8-10 ejercicios que involucren cada grupo muscular principal^{16,484}.

El ejercicio está contraindicado en pacientes con angina refractaria o inestable o con otras enfermedades cardiovasculares de riesgo alto (p. ej., arritmias de grado alto, insuficiencia cardiaca descompensada, dilatación aórtica severa, tromboembolismo activo); así mismo, está contraindicado en caso de otras entidades no cardíacas inestables (p. ej., infección activa, diabetes incontrolada, cáncer en fase terminal, exacerbación de la EPOC). Es fundamental mantener el régimen de tratamiento prescrito. Según un metanálisis de regresión, ningún componente específico del entrenamiento físico predice la mortalidad, pero las mayores reducciones de la mortalidad total y cardiovascular se observaron en pacientes con la tasa más alta de adherencia a programas de rehabilitación cardíaca⁴⁸⁷. Además, está recomendada la continuación del entrenamiento físico (rehabilitación cardíaca de fase III) ya que aumenta o mantiene la capacidad funcional, la calidad de vida y los niveles de actividad física⁴⁸⁸.

Con el fin de aumentar la adherencia a largo plazo se recomienda la toma compartida de decisiones y la prescripción de ejercicio basada en las preferencias y capacidades de los pacientes (edad, enfermedades concomitantes, hábitos de ocio y trabajo, limitaciones logísticas)⁴⁸⁹. El uso de aplicaciones para teléfonos inteligentes⁴⁹⁰ y rastreadores portátiles de actividad⁴⁹¹ puede ayudar a mantener la adherencia a largo plazo a los objetivos del entrenamiento y al ejercicio físico (véase la sección 6.2.1.3)⁴⁹².

La rehabilitación cardíaca domiciliaria, con o sin telemonitoreo, puede aumentar la participación y ser tan efectiva como la rehabilitación en un centro⁴⁹³. Las intervenciones de salud digital son más efectivas que la falta de intervenciones y pueden ser un complemento de la rehabilitación cardíaca convencional^{494,495}. Así mismo, la atención asistencial basada en dispositivos móviles (mHealth), como teléfonos inteligentes, puede ser igual de efectiva que la rehabilitación cardíaca tradicional realizada en un centro, ya que ha demostrado mejoras significativas en la calidad de vida relacionada con la salud⁴⁹⁶.

Varios estudios monocéntricos pequeños sobre el entrenamiento físico para pacientes con INOCA muestran que es factible y que mejora la función cardiorrespiratoria y la calidad de vida⁴⁹⁷. Son necesarios estudios de mayor tamaño para determinar cuáles son los protocolos óptimos de rehabilitación y definir sus beneficios a largo plazo.

Recomendaciones - tabla 15. Recomendaciones sobre la reducción del riesgo cardiovascular, cambios en el estilo de vida y ejercicio para pacientes con síndrome coronario crónico establecido (véase también la tabla de evidencia 15)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la discusión informada sobre el riesgo de ECV y los beneficios del tratamiento adaptado a las necesidades de cada paciente ¹⁶	I	C
Se recomienda un enfoque conductual multidisciplinario para ayudar a los pacientes a mantener un estilo de vida saludable, además del tratamiento farmacológico apropiado ^{484,498-503}	I	A
Se recomienda un programa multidisciplinar basado en el ejercicio para mejorar el perfil de riesgo cardiovascular y reducir la mortalidad cardiovascular ⁴⁸⁰⁻⁴⁸²	I	A
Se recomienda la actividad física aeróbica de intensidad moderada durante al menos 150-300 min/semana o 75-150 min/semana de actividad intensa y la reducción del tiempo sedentario ^{16,473,478,479}	I	B
Se debe considerar la rehabilitación cardíaca domiciliaria y las intervenciones de mHealth para aumentar la adherencia a largo plazo a comportamientos saludables y reducir las hospitalizaciones y las complicaciones cardíacas ^{480,493,494}	Ila	B

ECV: enfermedad cardiovascular; mHealth: atención médica basada en dispositivos móviles.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

4.2. Medicación antianginosa/antiisquémica

4.2.1. Estrategia general

En pacientes con SCC el tratamiento farmacológico antianginoso tiene como objetivo controlar los síntomas, mientras se asegura una tolerancia aceptable y la adherencia de los pacientes. Para la selección del tratamiento se debe tener en cuenta varios factores. En primer lugar, no hay evidencia firme de comparaciones directas de que unos fármacos antianginosos son más efectivos que otros para mejorar los síntomas^{504,505}. No se han realizado estudios aleatorizados grandes que comparen directamente los primeros fármacos antianginosos aprobados [betabloqueantes o bloqueadores de los canales del calcio (BCC)] frente a nuevos fármacos antiisquémicos (ivabradina, nicorandil, ranolazina, trimetazidina)^{504,506}; la ivabradina se ha probado en estudios pequeños que evaluaron la no inferioridad frente a betabloqueantes⁵⁰⁷ o BCC⁵⁰⁸, o en un estudio más grande como tratamiento adicional añadido a betabloqueantes o BCC^{508,509}. Además, no hay datos que confirmen que algún fármaco antianginoso mejore los resultados cardiovasculares a largo plazo, excepto los betabloqueantes si se administran durante el primer año tras el infarto agudo de miocardio (IAM)⁵¹⁰. En segundo lugar, numerosos pacientes requieren una combinación de fármacos antiisquémicos para controlar los síntomas adecuadamente⁵¹¹. No está claro si el tratamiento inicial con la combinación de dos fármacos antianginosos es preferible a la monoterapia, o cuál es la combinación de clases de fármacos antianginosos es mejor que otra para mejorar los síntomas de angina. En tercer lugar, en un paciente dado, la isquemia miocárdica y los síntomas de angina pueden estar causados por varios mecanismos

fisiopatológicos subyacentes, solos o combinados^{6,512}; entre ellos se incluye la obstrucción de arterias coronarias epicárdicas, el vasoespasmismo y la disfunción endotelial/microvascular. En base a los mecanismos de acción, algunas clases de fármacos antianginosos pueden ser preferibles (como tratamiento inicial o como parte de tratamiento combinado) para pacientes con isquemia miocárdica fundamentalmente de origen obstructivo, vasoespástico o microvascular⁵¹³.

Actualmente el paradigma empírico para la selección del tratamiento antianginoso consiste en una estrategia jerárquica y gradual que incluye fármacos de primera línea (betabloqueantes, BCC) y fármacos de segunda línea (nitratos de acción prolongada, nicorandil, ranolazina, ivabradina, trimetazidina)^{1,514}. Este grupo de trabajo refuerza el concepto de que el tratamiento para controlar los síntomas en los SCC debe adaptarse al perfil hemodinámico de cada paciente (presión arterial, frecuencia cardíaca), comorbilidades (particularmente la presencia de insuficiencia

cardíaca), medicación concomitante con posibles interacciones farmacológicas y las preferencias de los pacientes, además de tener en cuenta la base fisiopatológica de la isquemia miocárdica de cada paciente y la disponibilidad local de los fármacos^{515,516}. Para muchos pacientes con SCC el tratamiento farmacológico inicial debe incluir un betabloqueante y/o un BCC. Otros fármacos antianginosos (nitratos de acción prolongada, ivabradina, nicorandil, ranolazina, trimetazidina) se pueden añadir al tratamiento con un betabloqueante y/o un BCC, o como parte del tratamiento inicial combinado en algunos pacientes (figura 9).

Independientemente de la estrategia inicial, se debe reevaluar la respuesta a la terapia antianginosa inicial y adaptar el tratamiento en caso de no alcanzarse un control adecuado de la angina o si el tratamiento inicial no se tolera bien. En el material suplementario se encuentra una revisión de los fármacos antianginosos que se pueden usar para el tratamiento de los SCC.

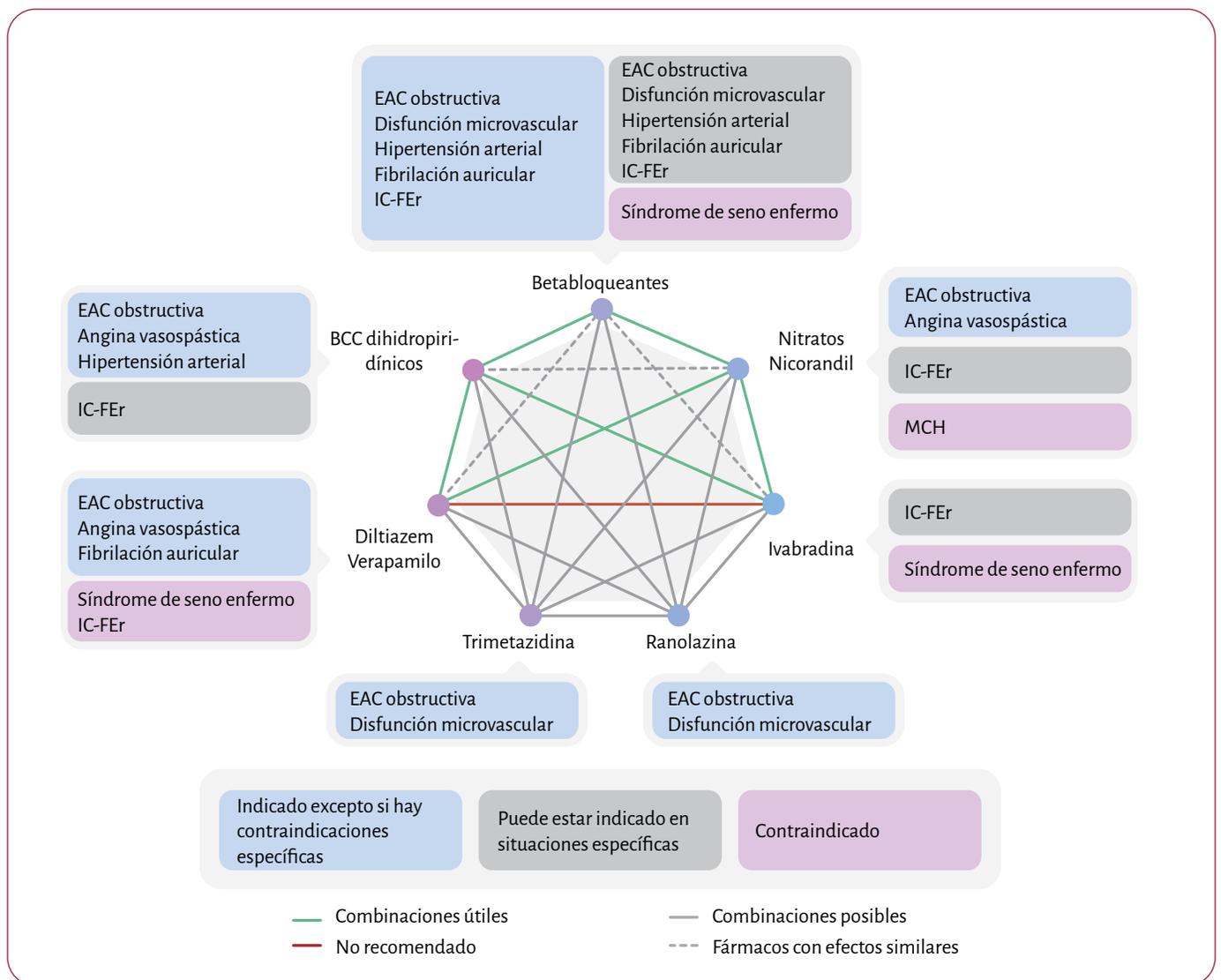


Figura 9. Combinaciones posibles de fármacos antianginosos. BCC: bloqueadores de los canales del calcio; EAC: enfermedad arterial coronaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; MCH: miocardiopatía hipertrófica. El esquema muestra combinaciones útiles (líneas verdes), combinaciones no recomendadas (líneas rojas), combinaciones posibles (líneas azules continuas) y fármacos con efectos similares (líneas azules discontinuas) que se pueden combinar para indicaciones seleccionadas: IC-FEr (ivabradina y betabloqueante), fibrilación auricular (diltiazem/verapamilo y betabloqueante), angina vasospástica (BCC dihidropiridínicos y nitratos). Adaptada de Davies et al.⁵⁵⁵.

4.2.2. Betabloqueantes

Los betabloqueantes se pueden usar para el alivio sintomático de la angina o para mejorar el pronóstico en algunos pacientes con SCC. Cuando se administran para controlar los síntomas de angina, el objetivo debe ser la reducción de la frecuencia cardiaca en reposo a 55-60 lpm^{517,518}.

Aparte de mejorar los síntomas no hay evidencia de estudios aleatorizados sobre los beneficios clínicos de los betabloqueantes para pacientes con enfermedad coronaria sin IM previo y con FEVI normal. Los hallazgos más importantes de estudios observacionales que abordan este tema se resumen en el material suplementario.

El beneficio clínico de los betabloqueantes para pacientes con FEVI reducida que han sufrido un SCA está avalado por evidencia firme⁵¹⁹⁻⁵²¹. Sin embargo, no hay grandes estudios aleatorizados que apoyen la prescripción de betabloqueantes tras un SCA no complicado y con FEVI > 40%⁵²². La evidencia derivada de estudios observacionales y metanálisis es conflictiva (algunos sugieren una asociación entre los betabloqueantes y mejores resultados clínicos, mientras que otros muestran una falta de asociación)^{521,523-526}. Solo hay dos estudios abiertos que probaron la eficacia de los betabloqueantes en pacientes que sufrieron un IM (NCT03278509 y NCT01155635), aunque ambos estudios carecían de poder estadístico para llegar a conclusiones firmes⁵²⁷. Actualmente se están desarrollando tres grandes estudios europeos, pragmáticos y prospectivos, con pacientes post-SCA y FEVI conservada asignados a tratamiento betabloqueante o a tratamiento de control para dilucidar el beneficio de los betabloqueantes en este contexto clínico^{522,528-530}.

Recomendaciones - tabla 16. Recomendaciones sobre el uso de fármacos antianginosos en pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 16)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Estrategia general		
Se recomienda adaptar el tratamiento antianginoso a las características de los pacientes, comorbilidades, medicación concomitante, tolerancia al tratamiento y fisiopatología subyacente de la angina, considerando también la disponibilidad local de los fármacos y su coste	I	C
Selección de la medicación antianginosa		
Los nitratos de acción rápida están recomendados para el alivio inmediato de la angina ^{536,537}	I	B
El tratamiento inicial con betabloqueantes y/o BCC para controlar la frecuencia cardiaca y los síntomas está recomendado en la mayoría de los pacientes con SCC ^{c 518,538}	I	B
Cuando no se controlan adecuadamente los síntomas anginosos con tratamiento inicial betabloqueante o con un BCC, se debe considerar la combinación de un betabloqueante y un BCC-DHP, excepto en caso de contraindicaciones ^{505,538,539}	IIa	B
Se debe considerar el tratamiento con nitratos de acción prolongada o con ranolazina como tratamiento adicional para pacientes tratados con un betabloqueante y/o BCC cuyos síntomas no se controlan adecuadamente, o como parte del tratamiento inicial de algunos pacientes seleccionados ^{d 513,540}	IIa	B

Continúa

Cuando se prescriben nitratos de acción prolongada se debe considerar dejar un intervalo sin nitratos o con bajo nivel de nitratos para reducir la tolerancia ⁵⁴⁰	IIa	B
Se debe considerar la ivabradina como tratamiento antianginoso adicional para pacientes con FEVI < 40% y un control inadecuado de los síntomas, o como parte del tratamiento inicial de algunos pacientes seleccionados ^{541,542}	IIa	B
Se puede considerar el tratamiento con nicorandil o trimetazidina añadido a un betabloqueante y/o un BCC para pacientes con un control inadecuado de los síntomas, o como parte del tratamiento inicial de algunos pacientes seleccionados ⁵⁴³⁻⁵⁵⁰	IIb	B
La ivabradina no está recomendada como tratamiento adicional de los pacientes con SCC, FEVI > 40% y sin insuficiencia cardiaca clínica ⁵⁰⁹	III	B
La combinación de ivabradina con un BCC no-DHP u otro inhibidor potente del CYP3A4 no está recomendada ⁵⁵¹	III	B
Los nitratos no están recomendados para pacientes con miocardiopatía hipertrófica ni en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa ^{552,553}	III	B

BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CYP2C19: citocromo P450 2C19; DHP: dihidropiridinas; DM, diabetes mellitus; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEstos fármacos requieren ser usados con precaución o pueden estar contraindicados en algunos pacientes con presión arterial baja (betabloqueantes y BCC-DHP), diabetes mellitus (betabloqueantes), alteraciones de la conducción auriculoventricular (betabloqueantes y BCC no-DHP), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (betabloqueantes no cardioselctivos).

^dConsideraciones sobre el tratamiento inicial: ivabradina, nicorandil, nitratos de acción prolongada, ranolazina o trimetazidina para pacientes con intolerancia o contraindicaciones al tratamiento con betabloqueantes y/o BCC; ranolazina y trimetazidina para pacientes con angina microvascular; nicorandil o nitratos para pacientes con espasmo arterial coronario. Los fármacos están listados por orden alfabético.

La duración del tratamiento betabloqueante a largo plazo es motivo de debate, particularmente en pacientes con IM previo y FEVI conservada⁵³¹. La evidencia de estudios aleatorizados sobre el tratamiento betabloqueante se basa en algunos años de seguimiento, aunque frecuentemente los pacientes reciben tratamiento ininterrumpido hasta una edad avanzada⁵³¹. En este sentido los datos de estudios observacionales también son conflictivos. En un estudio se observó que el beneficio clínico de los betabloqueantes podría estar limitado al primer año tras el evento inicial y que la interrupción del tratamiento después de un año no se asoció con una tasa más alta de mortalidad a los 5 años⁵³². En cambio, un estudio sueco que comenzó el seguimiento al año del episodio de SCA mostró una falta de asociación entre el uso de betabloqueantes y el objetivo compuesto de mortalidad por cualquier causa, IM, revascularización no planeada u hospitalización por insuficiencia cardiaca⁵³³. Otro estudio mostró que la suspensión del tratamiento betabloqueante después de un año del IM agudo se asoció con un aumento del riesgo de muerte o reingreso por SCA, pero no de la mortalidad por cualquier causa⁵³⁴. El impacto de la retirada del tratamiento betabloqueante 6-12 meses después de un SCA no complicado en pacientes con FEVI ≥ 40% está siendo investigado en dos grandes estudios aleatorizados (NCT03498066, NCT04769362⁵³⁵).

4.2.3. Terapia combinada

El objetivo de la mediación antianginosa es el alivio de los síntomas de angina de los pacientes con SCC, independientemente, en parte, del efecto o falta del mismo en los MACE. El inicio del tratamiento en monoterapia y, en caso de persistencia de los síntomas, la adición subsiguiente de otros fármacos es una estrategia razonable. En el contexto de los SCC se puede recomendar el inicio de tratamiento empírico con un betabloqueante, excepto cuando haya contraindicaciones o cuando otra clase de fármaco sea más adecuada (p. ej., en pacientes con frecuencia cardíaca o presión arterial bajas). Cuando es necesaria una combinación de fármacos antianginosos, la selección de los fármacos más adecuados debe ser individualizada y basarse en el perfil hemodinámico, las comorbilidades y la tolerancia al tratamiento. La combinación de un betabloqueante y un BCC dihidropiridínico es apropiada para la mayoría de los pacientes, mientras que se puede considerar la adición de otros fármacos antianginosos (nitratos de acción prolongada, ranolazina, nicorandil, trimetazidina o ivabradina para pacientes con disfunción sistólica del VI) cuando el tratamiento combinado inicial está contraindicado o no se tolera bien, o cuando los síntomas de la angina no se controlan adecuadamente.

Se debe tener en cuenta los siguientes puntos: (i) los betabloqueantes no están indicados en caso de síndrome de seno enfermo o alteraciones de la conducción auriculoventricular⁵⁵⁴ y deben usarse con precaución en pacientes con enfermedad arterial periférica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (ii) los CBB deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (IC-FER)⁵²⁶; (iii) la ivabradina no debe combinarse con BCC no dihidropiridínicos (verapamilo o diltiazem); y (iv) la ranolazina y la trimetazidina son opciones razonables como parte de una terapia combinada para pacientes con frecuencia cardíaca o presión arterial bajas.

4.3. Tratamiento médico para la prevención de eventos

La prevención de eventos coronarios isquémicos se basa en la reducción del riesgo de oclusión coronaria y subsiguiente SCA. El tratamiento farmacológico preventivo incluye antitrombóticos, hipolipemiantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, antiinflamatorios y fármacos de acción metabólica.

4.3.1. Fármacos antitrombóticos

El tratamiento antitrombótico estándar de los pacientes con enfermedad coronaria aterosclerótica es el tratamiento antiagregante plaquetario con un solo fármaco, generalmente aspirina. En pacientes con SCA o sometidos a ICP, el tratamiento estándar es el tratamiento antiagregante doble (TAPD) con aspirina y un inhibidor oral del P2Y₁₂ durante 12 meses tras un SCA (con o sin ICP)⁶⁵ o durante 6 meses en caso de SCC tratado con ICP⁵⁵⁶. Generalmente, en ambos casos el tratamiento antiagregante doble se sustituye en algún momento por un solo fármaco. En varios estudios recientes se investigaron duraciones más cortas del TAPD y la monoterapia con un inhibidor del P2Y₁₂ tras las ICP para reducir el riesgo de sangrado. Por otra parte, en pacientes con SCC y riesgo isquémico persistentemente alto y riesgo hemorrágico bajo se debe considerar la prolongación del tratamiento antitrombótico intensivo. Por último, la elección y la duración del régimen antitrombótico depende en gran medida del balance entre el riesgo isquémico y hemorrágico individual.

Los mecanismos de acción de los fármacos antitrombóticos más empleados en pacientes con SCC se describen en la figura 10.

4.3.1.1. Fármacos antiagregantes

Se refiere al lector a la tabla S1 del material suplementario para más detalles sobre fármacos antiagregantes.

4.3.1.1.1. Monoterapia con aspirina. La aspirina a dosis bajas (75-100 mg/día) es tradicionalmente es fármaco de elección para pacientes con SCC, con o sin IM previo^{557,558}. En un metanálisis de datos individuales de pacientes de estudios de prevención secundaria (43.000 pacientes/años), la aspirina frente a no aspirina redujo significativamente el riesgo combinado de IM no mortal, ictus isquémico no mortal o muerte por causas vasculares [del 8,2% al 6,7% por año ($P < 0,0001$), con reducciones del riesgo relativo (RR) del 31%, 22% y 9%, respectivamente], lo cual se trasladó a 15 menos eventos vasculares graves mortales o no mortales por cada 1.000 pacientes tratados por año⁵⁵⁸. La aspirina aumentó las tasas de sangrado gastrointestinal (GI) y extracraneal mayor, del 0,07% al 0,10% al año ($P < 0,0001$), con un aumento no significativo del ictus hemorrágico pero con reducciones de alrededor una quinta parte de la tasa total de ictus (del 2,54% al 2,08% por año, $P = 0,002$) y de la tasa de eventos coronarios (del 5,3% al 4,3% por año, $P < 0,0001$).

Por tanto, en prevención secundaria la reducción de eventos isquémicos con aspirina supera al riesgo de complicaciones hemorrágicas graves^{557,558}. No hay evidencia de que los efectos de la aspirina sean diferentes en mujeres y hombres^{558,559}. Las dosis de 75-100 mg al día de aspirina parecen igual de efectivas que dosis más altas en los tratamientos a largo⁵⁵⁸⁻⁵⁶¹.

4.3.1.1.2. Monoterapia oral con inhibidores del P2Y₁₂

4.3.1.1.2.1. Monoterapia con clopidogrel. Adicionalmente a la vía de la ciclooxigenasa-1 inhibida por la aspirina, el receptor plaquetario P2Y₁₂ también tiene un papel importante en la formación de trombos arteriales y es el objetivo de tres inhibidores plaquetarios orales: clopidogrel, prasugrel y ticagrelor. La relativa eficacia y seguridad del clopidogrel comparado con aspirina para la prevención secundaria en pacientes con SCC se ha probado en múltiples estudios aleatorizados que en conjunto han incluido más de 29.000 pacientes-años^{562,563}.

En una población total de 19.185 pacientes con IM previo (durante los 35 días previos), ictus (en los 6 meses previos) o EAP, seguidos durante un periodo medio de 1,9 años, el estudio CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events*) demostró un pequeño beneficio en cuanto a las complicaciones isquémicas (reducción del RR del 8,7%) con clopidogrel (75 mg/día) frente a la aspirina (325 mg/día)⁵⁶⁴.

En el reciente estudio surcoreano HOST-EXAM, con diseño abierto y no inferioridad (*Harmonizing Optimal Strategy for Treatment of Coronary Artery Stenosis-Extended Antiplatelet Monotherapy*), se comparó el clopidogrel frente a dosis bajas de aspirina en 5.530 pacientes tras 6-18 meses de TAPD tras una ICP sin complicaciones (72% de SCA inicial, 28% de SCC inicial)⁵⁶⁵. Comparado con la aspirina, el clopidogrel redujo el criterio compuesto de muerte por cualquier causa, IM no mortal, reingreso atribuible a SCA, ictus y sangrado BARC (*Bleeding Academic Research Consortium*) ≥ 3 del 7,7% al 5,7% al final de 2 años de seguimiento; en un análisis posterior por protocolo los resultados se mantuvieron a los 5,8 años⁵⁶⁶.

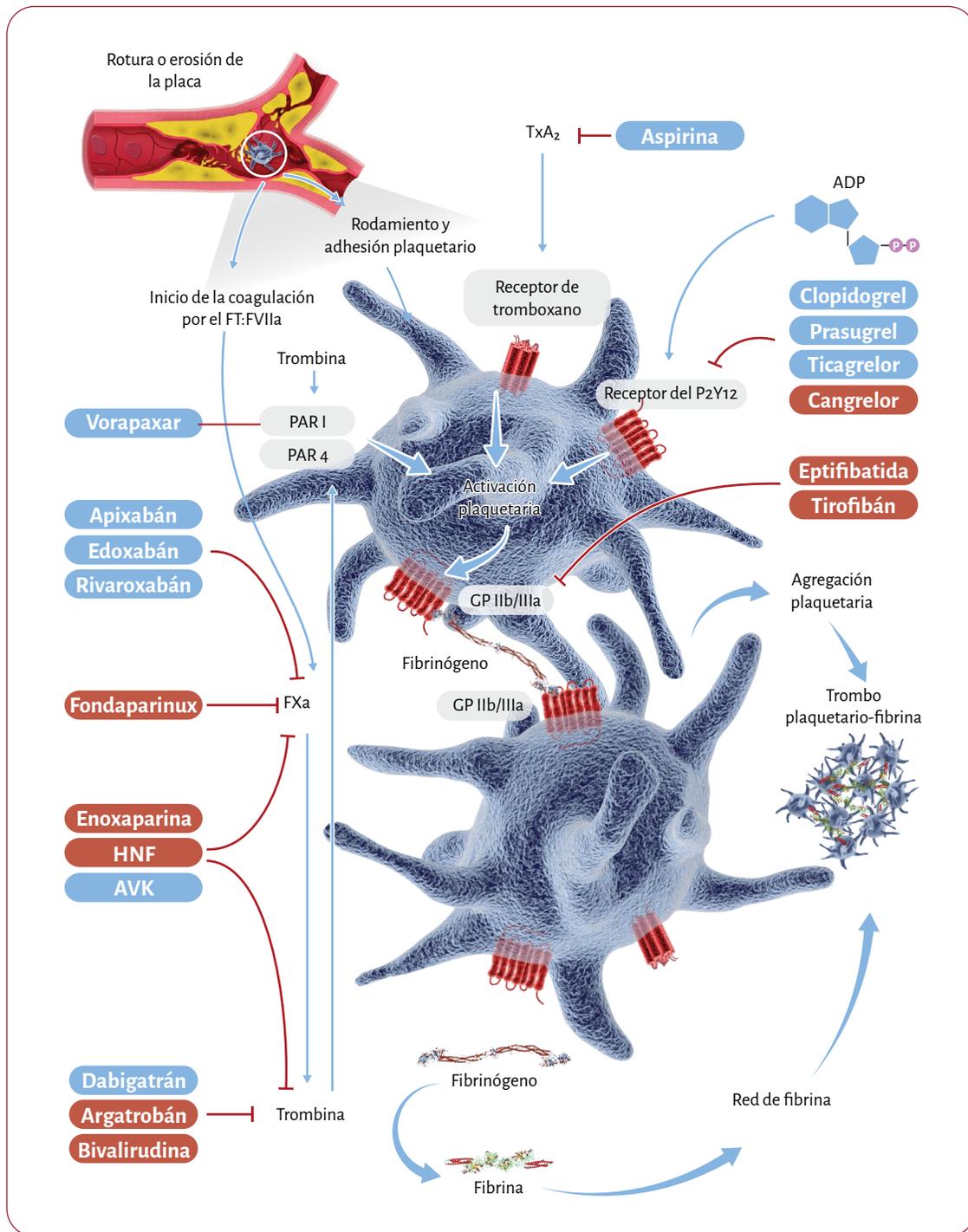


Figura 10. Fármacos antitrombóticos para los síndromes coronarios crónicos: objetivos farmacológicos. ADP: difosfato de adenosina; AVK: antagonista de la vitamina K; FT: factor tisular; FVIIa: factor VII activado; FXa: factor X activado; GP: glicoproteína; HNF: heparina no fraccionada; PAR: receptores activados por la proteasa; TxA₂: tromboxano A₂. Los fármacos administrados por vía oral se muestran sobre fondo azul, los administrados por vía parenteral sobre fondo rojo. La aspirina previene la formación de TxA₂ mediante la acetilación de la ciclooxigenasa-1 plaquetaria.

Un metanálisis muy reciente examinó los resultados de siete estudios que incluyeron 24.325 pacientes (SCA reciente, post-CABG o SCC inicial) asignados aleatoriamente a monoterapia con aspirina (12.147 pacientes) o con un inhibidor del P2Y₁₂ [clopidogrel, n=7.545 (62,0%), ticagrelor, n=4.633 (38,0%)] y seguidos durante 6-36 meses⁵⁶². Los inhibidores del P2Y₁₂ redujeron el criterio isquémico combinado de muerte cardiovascular, IM e ictus, comparado con aspirina (en dosis de 100 o 325 mg/día), fundamentalmente por la reducción de los infartos. El riesgo de

hemorragia mayor fue similar, aunque la hemorragia gastrointestinal mayor y el ictus hemorrágico ocurrió menos frecuentemente con los inhibidores del P2Y₁₂. El efecto del tratamiento se mantuvo constante en los subgrupos preespecificados (SCA o SCC) y el tipo de inhibidor del P2Y₁₂⁵⁶².

La evidencia mencionada antes avala el tratamiento con clopidogrel en monoterapia como una alternativa efectiva y segura a la monoterapia con aspirina para la prevención secundaria a largo plazo en pacientes con SCC.

4.3.1.1.2.2. *Monoterapia con ticagrelor.* Dado que el ticagrelor comparado con clopidogrel es más efectivo y muestra una inhibición plaquetaria menos variable^{567,568}, aunque con un riesgo hemorrágico potencialmente más alto⁵⁶⁹, la monoterapia con ticagrelor se ha comparado con la monoterapia con aspirina para la prevención secundaria en pacientes con SCC tratados con ICP.

El estudio aleatorizado GLOBAL LEADERS [*Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs. aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent (DES): a multicentre, open-label, randomized superiority trial*]⁵⁷⁰ que incluyó 15.968 pacientes (53% con SCC inicial) no demostró la superioridad de la monoterapia con ticagrelor frente al tratamiento estándar en términos de supervivencia o IM con nuevas ondas Q⁵⁷⁰. Un análisis complementario preespecificado del estudio GLOBAL LEADERS de resultados adjudicados independientemente de 7.585 pacientes mostró la no inferioridad en cuanto a eventos isquémicos y ninguna diferencia en el sangrado BARC mayor entre las dos estrategias⁵⁷¹. Un análisis posterior de puntos de referencia del estudio GLOBAL LEADERS, que incluyó a 11.121 pacientes sin complicaciones al año (53% con SCC al inicio del estudio, 47% con SCC después de un SCA), mostró una reducción de los eventos isquémicos, pero un aumento de hemorragias mayores (BARC 3 y 5), durante la monoterapia con ticagrelor frente a la monoterapia con aspirina tras 1 a 2 años después de la ICP⁵⁷².

El estudio TWILIGHT de no inferioridad y con enmascaramiento doble, que incluyó 7.119 pacientes [35% con SCC, 65% con SCASEST (SCA sin elevación del segmento ST) sometidos a ICP de riesgo alto (definida como enfermedad multivascular, implante de *stents* >30 mm, lesiones trombóticas, implante de dos *stents* en bifurcación, tronco común izquierdo, segmentos proximales de la DA o lesiones calcificadas tratadas con aterectomía), que recibieron TAPD sin complicaciones con ticagrelor durante 3 meses, mostró que la monoterapia con ticagrelor (90 mg dos veces al día) comparada con tratamiento doble con ticagrelor durante 12 meses adicionales redujo significativamente el criterio principal de valoración que consistía en sangrados clínicamente relevantes (BARC 2, 3 y 5, o BARC 3 y 5), sin un aumento significativo del criterio compuesto de muerte por cualquier causa, IM o ictus (3,9% en ambos grupos)⁵⁷³.

Los datos de este estudio⁵⁷⁰⁻⁵⁷³ y los resultados de metanálisis^{562,563,574} indican que la monoterapia con ticagrelor puede ser una opción para algunos pacientes con SCC o pacientes estables tras un SCA tratados con ICP. No obstante, la evidencia general es más débil que para otras estrategias antitrombóticas recomendadas. Así mismo, el momento y la duración óptima del tratamiento no están claros (máxima duración probada: 23 meses). Solamente se ha probado el régimen de 90 mg dos veces al día en monoterapia^{573,575}. Los datos de la monoterapia con prasugrel para pacientes con SCC se limitan a un estudio de un solo brazo, sin enmascaramiento y con 3 meses de seguimiento⁵⁷⁶.

En resumen, para la prevención secundaria a largo plazo en pacientes con SCC sin una indicación de anticoagulación oral se recomienda generalmente la monoterapia con aspirina o alternativamente con clopidogrel. Para algunos pacientes con riesgo isquémico alto y sin riesgo hemorrágico alto se puede considerar la monoterapia con ticagrelor [en el momento de la redacción de esta guía no está contemplada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brilique>)], aunque el nivel de evidencia es menor que

para la aspirina o el clopidogrel (figura 11). En la tabla S1 del material complementario y en las tablas de evidencia se encuentra más información sobre la farmacología de los antiagregantes plaquetarios^{567,577-582} y la evidencia de estudios aleatorizados (incluidas las limitaciones de los estudios).

4.3.1.1.3. *Tratamiento antiagregante doble después de intervencionismo coronario percutáneo.* Tras una ICP por SCC se recomienda tratamiento antiagregante doble con aspirina y clopidogrel, en lugar de aspirina sola, para reducir el riesgo de trombosis del *stent* y de IM⁵⁵⁶. Excepto en algunos casos, no hay razones para sustituir el clopidogrel por ticagrelor según los resultados del estudio ALPHEUS (*Assessment of Loading with the P2Y12 Inhibitor Ticagrelor or Clopidogrel to Halt Ischemic Events in Patients Undergoing Elective Coronary Stenting*), los cuales demostraron en 1.883 pacientes seguidos durante 30 días que el ticagrelor no redujo significativamente el IM relacionado con ICP o el daño miocárdico mayor, mientras que los eventos hemorrágicos menores aumentaron significativamente, comparado con clopidogrel⁵⁸³.

En el estudio THEMIS trial (*The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in diabetes Mellitus patients Intervention Study*), que incluyó 19.220 pacientes con SCC, mayores de 50 años, con diabetes mellitus tipo 2 y sin IM o ictus previos (58% con ICP previa), el tratamiento con ticagrelor y dosis bajas de aspirina redujo marginalmente los eventos isquémicos comparado con placebo y aspirina en el seguimiento medio a los 40 meses, pero aumentó el riesgo de hemorragia mayor, incluida la hemorragia intracraneal⁵⁸⁴.

Se recomienda una duración predeterminada de 6 meses de TAPD para pacientes con SCC sometidos a ICP⁵⁵⁶. No obstante, varios estudios aleatorizados han investigado duraciones más cortas de TAPD (1 o 3 meses) para reducir el riesgo de sangrado^{570,573,585-588}. El análisis de datos combinados muestra, de hecho, una disminución de las complicaciones hemorrágicas (fundamentalmente hemorragias mayores) sin un incremento de eventos isquémicos, lo cual indica que una duración más corta del TAPD (1-3 meses) después de la ICP podría beneficiar a los pacientes con SCC sin riesgo isquémico alto o con riesgo hemorrágico alto (HBR).

Este concepto se probó en el estudio MASTER-DAPT (*Management of High Bleeding Risk Patients Post Bioresorbable Polymer Coated Stent Implantation with an Abbreviated versus Standard DAPT Regimen*), en el que 4.579 pacientes tratados con ICP (aproximadamente un 50% con SCC) con HBR, tras un mes de TAPD sin complicaciones fueron asignados aleatoriamente a la suspensión inmediata del tratamiento o a su continuación durante al menos 2 meses adicionales⁵⁸⁷. En el seguimiento a los 335 días, el estudio demostró la no inferioridad de la suspensión del tratamiento en cuanto a eventos isquémicos, comparado con la duración estándar, así como una reducción de las hemorragias mayores y las hemorragias menores clínicamente significativas⁵⁸⁷.

Un metanálisis que incluyó 11 ECA y 9.006 pacientes (42% con SCC) y riesgo hemorrágico alto [definido como una puntuación PRECISE-DAPT > 25 o por los criterios de la *Academic Research Consortium for High Bleeding Risk* (ARC-HBR), que se encuentran en la tabla 2 del material suplementario]⁵⁸⁹⁻⁵⁹¹ mostró a los 12 meses de seguimiento que la duración abreviada del TAPD (1-3 meses) redujo tanto los eventos hemorrágicos mayores como los eventos isquémicos, así como la mortalidad cardiovascular, comparado con el TAPD estándar, e independientemente de la presentación del SCC o SCA⁵⁹¹.

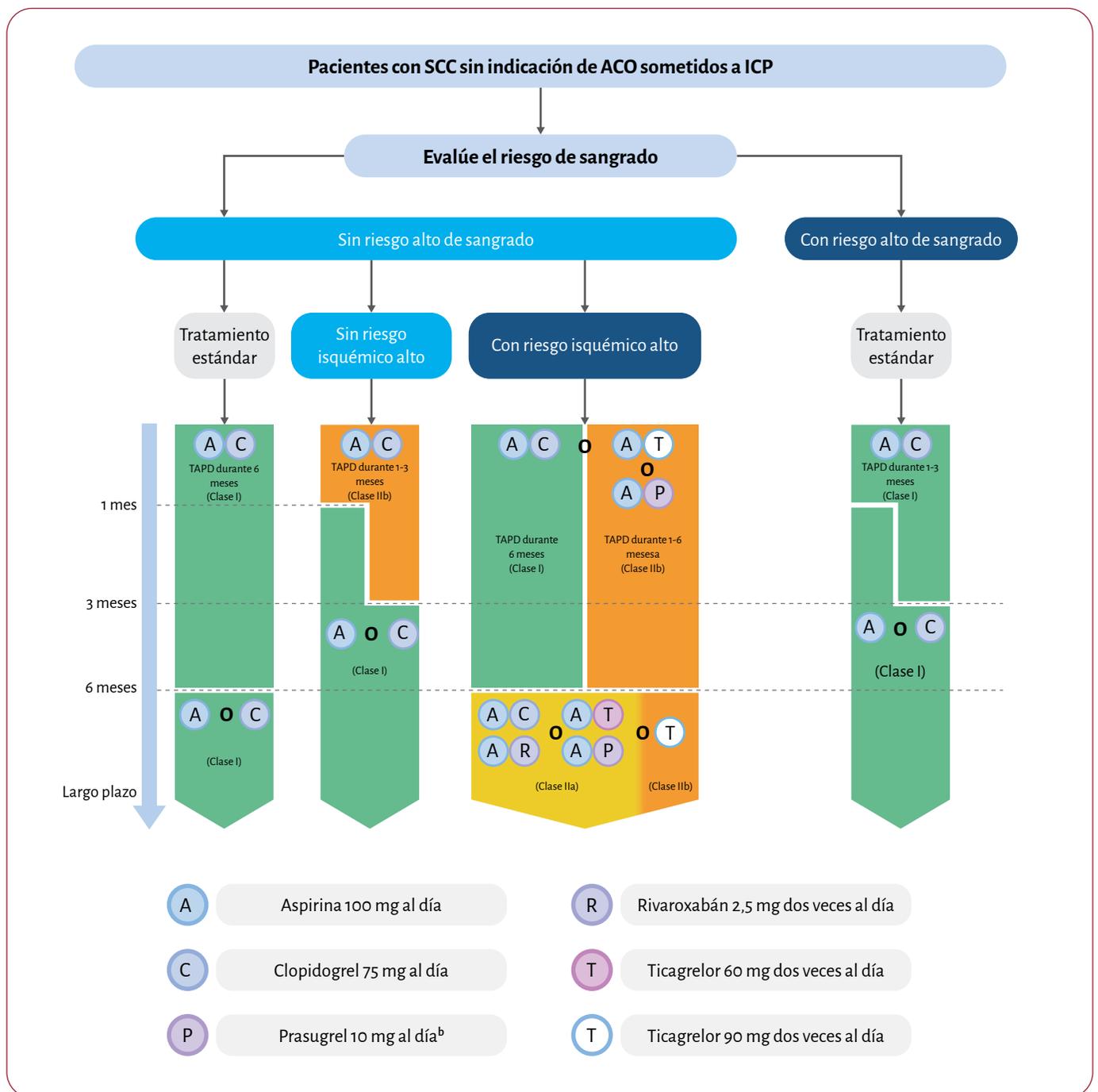


Figura 11. Tratamiento antitrombótico de los pacientes con síndrome coronario crónico sometidos a una intervención coronaria percutánea. ACO: anticoagulantes orales; ARC-HBR: *Academic Research Consortium for High Bleeding Risk*; CYP2C19: citocromo P450 2C19; ICP: intervención coronaria percutánea; PRECISE-DAPT: *Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy*; SCC: síndrome coronario crónico; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble. ^aEn pacientes con SCC sometidos a implante de *stents* con riesgo trombotico alto (p. ej., tronco común izquierdo complejo, dos *stents* en bifurcación, resultado subóptimo del implante, trombosis *intra-stent* previa, polimorfismos del CYP2C19*2/*3 previamente conocidos), se puede considerar la administración de prasugrel o ticagrelor (además de aspirina), en lugar de clopidogrel, durante el primer mes, y hasta 3-6 meses. ^bPrasugrel (5 mg al día) para pacientes \geq 75 años de edad o con peso corporal < 60 kg. Los criterios de riesgo hemorrágico según los modelos PRECISE-DAPT o ARC-HBR.

Los datos generales indican que para los pacientes con SCC y riesgo hemorrágico alto (HBR) se recomienda la suspensión del TAPD después de 1-3 meses de la ICP, mientras que los pacientes sin HBR la duración del tratamiento solo debe reducirse en caso de ausencia de riesgo isquémico alto (figura 11). El tratamiento de los pacientes con riesgo isquémico alto sin HBR se describe a continuación.

4.3.1.1.4. *Tratamiento antitrombótico intensivo prolongado.* Para pacientes con riesgo isquémico alto sin HBR existen tres opciones de tratamiento antitrombótico intensivo para la prevención de eventos isquémicos, aunque a costa de un aumento del riesgo hemorrágico: (i) basándose en los resultados del estudio DAPT, continúe el TAPD con aspirina y clopidogrel o con aspirina y prasugrel después de la

ICP⁵⁹²; (ii) en base al estudio PEGASUS-TIMI 54, añade ticagrelor a la aspirina en pacientes post-IM⁵⁹³; o (iii) en base al estudio COMPASS, añade dosis muy bajas de rivaroxabán a la aspirina para los pacientes con SCC⁵⁹⁴.

El estudio DAPT demostró que una duración adicional de 18 meses del TAPD de pacientes sometidos a ICP un año antes redujo los eventos isquémicos, comparado con la aspirina sola, pero con criterios GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries*) moderados o graves, tasas más altas de BARC y una tendencia al alza de la mortalidad por cualquier causa⁵⁹². Cabe señalar que en el estudio DAPT se emplearon *stents* liberadores de fármacos (SLF) de primera generación, asociados a un aumento del riesgo de trombosis del *stent*.

El estudio PEGASUS-TIMI 54 mostró que en pacientes tratados con aspirina, historia de IM 2-3 años antes y al menos una característica de riesgo alto (> 65 años, DM, un segundo IM, enfermedad coronaria multivaso o enfermedad renal crónica), el ticagrelor (90 o 60 mg dos veces al día) comparado con placebo redujo los eventos isquémicos a los 3 años, mientras que aumentó la hemorragia TIMI mayor (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*), pero no mortal⁵⁹³. La dosis de 60 mg fue más segura y mejor tolerada que la dosis de 90 mg^{584,593}, y por lo tanto fue aprobada. Los subgrupos de pacientes con DM, enfermedad coronaria multivaso y enfermedad arterial periférica (comparados con pacientes sin estas patologías) se beneficiaron más del tratamiento con ticagrelor⁵⁹⁵⁻⁵⁹⁷.

El estudio COMPASS demostró que la combinación de aspirina más rivaroxabán en dosis de 2,5 mg/12 h, pero no la monoterapia con 5,0 mg/12 h de rivaroxabán, redujo los eventos isquémicos pero aumentó las hemorragias mayores según la clasificación ISTH modificada (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), comparado con aspirina sola en pacientes con enfermedad aterosclerótica estable (mayormente enfermedad coronaria, con características de riesgo adicionales para pacientes menores de 65 años)⁵⁹⁴. No hubo una diferencia significativa en las hemorragias intracraneales o mortales entre los dos grupos de tratamiento, y las tasas de mortalidad fueron

más bajas en el grupo asignado a aspirina más rivaroxabán (2,5 mg/12 h). Los subgrupos de pacientes con DM, EAP, ERC leve y tabaquismo activo (comparados con pacientes sin estas entidades) se beneficiaron más del tratamiento combinado con aspirina y rivaroxabán^{594,598}.

La elegibilidad de los pacientes para tratamiento antitrombótico intensivo prolongado debe determinarse teniendo en cuenta las características individuales de los pacientes (véase la tabla S2 del material suplementario), así como los criterios de inclusión y exclusión de los estudios. Las diferentes opciones se describen en la tabla 8.

En resumen, para pacientes con SCC y riesgo isquémico alto pero sin riesgo hemorrágico alto se debe considerar el tratamiento combinado con aspirina más ticagrelor (60 mg dos veces al día) o aspirina más rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) dependiendo de las características individuales de los pacientes (figura 11). La prolongación del TAPD con clopidogrel o prasugrel puede ser una opción, aunque la evidencia sobre estas opciones es menos firme. Para pacientes con tratamiento antitrombótico intensivo prolongado es esencial evaluar el riesgo isquémico y hemorrágico a intervalos regulares, pero no se dispone de evidencia de estudios aleatorizados, más allá del seguimiento determinado por los estudios, sobre el momento adecuado para la reevaluación.

4.3.1.1.5. *Tratamiento antiagregante doble guiado por el genotipo y el fenotipo.* Existe una gran variabilidad interindividual en los pacientes tratados con clopidogrel, entre los pacientes portadores de un alelo de pérdida de función del citocromo P450 2C19 (CYP2C19) que tienen menor inhibición plaquetaria y mayor riesgo de eventos isquémicos tras la ICP, comparados con los no portadores de este alelo^{599,600}. En pacientes con IM con elevación del segmento ST (IMCEST), la desescalada temprana del tratamiento con aspirina más ticagrelor o aspirina más prasugrel a aspirina más clopidogrel basada en el genotipo o en pruebas de la función plaquetaria fue no inferior en cuanto a los eventos clínicos adversos netos (combinación de eventos isquémicos y sangrado), comparada con el tratamiento sistemático con ticagrelor o prasugrel^{601,602}. En pacientes con SCC, la evidencia

Tabla 8. Opciones de tratamiento antitrombótico intensivo prolongado

Fármaco	Dosis	Contexto clínico	NNT (resultados isquémicos)	NND (resultados hemorrágicos)
<i>Coadministrado con aspirina (100 mg una vez al día)</i>				
Rivaroxabán (estudio COMPASS; frente a placebo)	2,5 mg dos veces al día	Pacientes con EAC o EAP sintomática y riesgo alto de eventos isquémicos	77	84 (hemorragia mayor según la ISTH modificada)
<i>Coadministrado con aspirina en dosis bajas (75-162 mg una vez al día)</i>				
Clopidogrel (6505/9961 del estudio DAPT; frente a placebo)	75 mg/día	Pacientes con historia de IM que han tolerado el TAPD durante un año (25% con SCA, 22% con IM previo)	63	105 (sangrados GUSTO moderados o graves o BARC 2, 3 y 5)
Prasugrel (3456/9961 del estudio DAPT; frente a placebo)	10 mg/día (5 mg/día en caso de peso corporal < 60 kg o edad ≥ 75 años)	Después de la ICP para pacientes con historia de IM que han tolerado el TAPD durante un año	63	105 (como el anterior)
Ticagrelor (PEGASUS-TIMI 54; frente a placebo)	60/90 mg dos veces al día	Pacientes con historia de IM que han tolerado el TAPD durante un año	84	81 (hemorragia TIMI mayor)

BARC: *Bleeding Academic Research Consortium*; EAC: enfermedad arterial coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; GUSTO: *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Arteries*; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; NND: número necesario para dañar; NNT: número necesario para tratar para prevenir un evento adverso; SCA: síndrome coronario agudo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*. Además de 75-100 mg/día de aspirina, los fármacos del TAPD prolongado aparecen por orden alfabético. Las definiciones de riesgo isquémico o hemorrágico moderado o alto se encuentran en las tablas S2 y S3 del material suplementario. El NNT se refiere a los criterios isquémicos de valoración y el NND se refiere a los criterios clave de seguridad de los respectivos estudios. El NNT y el NND del estudio DAPT son los datos conjuntos para el clopidogrel y el prasugrel.

actual no avala el uso sistemático de la determinación del genotipo o de pruebas de la función plaquetaria⁶⁰²⁻⁶⁰⁷. No obstante, para pacientes que van a someterse a una ICP de riesgo alto y son portadores de un alelo del CYP2C19 de pérdida de función la sustitución de la aspirina más clopidogrel por aspirina más ticagrelor o prasugrel es una opción razonable^{600,607,608}.

4.3.1.2. Tratamiento anticoagulante

4.3.1.2.1. Monoterapia con anticoagulantes orales. Los datos históricos de estudios aleatorizados de pacientes con IM reciente no tratados con ICP, seguidos durante hasta 4 años, mostraron que la monoterapia con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, con un objetivo de INR de aproximadamente 3,0-4,0, fue tan efectiva como el tratamiento con dosis bajas de aspirina para la prevención de MACE, pero con un incremento significativo de hemorragias mayores^{609,610}. Además, dado el objetivo de INR excesivamente alto y el manejo engorroso, los AVK no se han popularizado para la prevención secundaria en pacientes con SCC. La introducción de anticoagulantes orales directos (ACOD) efectivos para la prevención del ictus en la fibrilación auricular y la prevención y tratamiento de la tromboembolia venosa ha renovado el interés en la anticoagulación oral para pacientes con enfermedad coronaria. El estudio COMPASS, que incluyó pacientes con SCC o EAP y riesgo isquémico alto, sin embargo, no demostró un beneficio significativo en los eventos isquémicos de la monoterapia con rivaroxabán (5 mg dos veces al día) frente a la monoterapia con aspirina, con una incidencia significativamente más alta de hemorragias mayores según la clasificación ISTH modificada, pero no de las hemorragias mortales⁵⁹⁴.

Por lo tanto, para pacientes con SCC sin una indicación concomitante de ACO a largo plazo, no se recomienda la monoterapia con un AVK o rivaroxabán (el único ACOD probado en este contexto). No obstante, podría considerarse la anticoagulación oral cuando no se tolera bien el tratamiento antiagregante, siempre que el riesgo de sangrado no sea alto^{594,611}, o para pacientes con SCC y una indicación concomitante de anticoagulación oral (véase a continuación).

4.3.1.2.2. Tratamiento combinado con anticoagulantes y antiagregantes tras intervencionismo coronario percutáneo en pacientes con fibrilación auricular u otra indicación de anticoagulación oral. Aproximadamente uno de cada cinco pacientes con fibrilación auricular (FA) requiere ICP y la indicación teórica de ACO para la prevención del ictus (ACOD preferible a AVK) y TAPD para la prevención de la trombosis del *stent* y el IM, lo cual conforma el tratamiento antitrombótico triple^{612,613}. Sin embargo, la combinación de un ACO y TAPD conlleva un aumento del riesgo de sangrado y, por lo tanto debe evitarse siempre que sea posible dado que la hemorragia mayor se asocia con mortalidad temprana⁶¹⁴. En este contexto, los resultados de cinco estudios aleatorizados mostraron que el tratamiento antitrombótico doble, comparado con el triple, redujo las hemorragias mayores y las no mayores pero clínicamente relevantes, sin un incremento significativo de eventos isquémicos, lo que ha llevado a la recomendación de tratamiento antitrombótico doble (ACO + un inhibidor de los receptores del P2Y₁₂) después de 1-4 semanas de tratamiento antitrombótico triple para pacientes con SCC y FA tratados con ICP⁶¹⁵⁻⁶²⁰.

El estudio AUGUST—estudio aleatorizado, sin enmascaramiento, controlado, factorial 2x2 para evaluar la seguridad del ACOD apixabán frente a AVK y aspirina frente a aspirina más placebo en

pacientes con FA y SCA o ICP—demostró adicionalmente que el apixabán redujo las hemorragias mayores y las no mayores pero clínicamente relevantes comparado con los AVK, independientemente del régimen antitrombótico doble o triple⁶¹⁹. Este estudio y varios metanálisis demostraron que la aspirina comparada con placebo redujo los eventos de trombosis del *stent*, que ocurrió fundamentalmente durante los primeros 30 días después de la ICP y no más tarde, mientras que aumentó el riesgo de sangrado⁶²⁰⁻⁶²².

Por lo tanto, en base a los datos combinados, el tratamiento estándar de los pacientes con SCC y FA tratados con ICP es el tratamiento antitrombótico doble con un ACOD y clopidogrel con una duración de hasta 12 meses, y, adicionalmente, aspirina solo durante un periodo de tiempo limitado (desde el procedimiento de ICP hasta un máximo de 30 días para pacientes con riesgo isquémico alto). Para pacientes con el riesgo hemorrágico más alto se puede considerar la suspensión de clopidogrel a los 6 meses (o incluso a los 3 meses) de la ICP y la continuación de la monoterapia con un ACO cuando el riesgo isquémico no es alto (clase de recomendación IIb/nivel de evidencia C). Generalmente, el ticagrelor o el prasugrel no deben usarse como parte del tratamiento antitrombótico triple, mientras que el primero y posiblemente el segundo (aunque no se dispone de datos específicos) se pueden usar como parte del tratamiento antitrombótico doble cuando exista un riesgo muy alto de trombosis del *stent* y un riesgo hemorrágico bajo^{619,623,624}.

Para la mayoría de pacientes con FA y SCC tratados con ICP, tras un periodo de 6 a 12 meses de tratamiento antitrombótico doble es preferible la monoterapia con un ACO a continuar con el tratamiento doble^{625,626}. Un estudio aleatorizado sin enmascaramiento que incluyó 2.236 pacientes japoneses con FA tratados con ICP (71%) o CABG (11%) más de 1 año antes o con enfermedad coronaria establecida que no necesitó revascularización, comparó la monoterapia con rivaroxabán (15 o 10 mg al día, dependiendo del aclaramiento de creatinina) frente a rivaroxabán más un antitrombótico (mayormente aspirina)⁶²⁷. En el seguimiento medio a los 23 meses, la incidencia de hemorragia mayor (ISTH) y las muertes por cualquier causa fue significativamente más baja con rivaroxabán en monoterapia, mientras que no hubo diferencias significativas en la incidencia de MACE en los dos grupos de tratamiento⁶²⁷.

Dado que la evidencia recabada es limitada, no está claro si las consideraciones anteriores siguen siendo válidas cuando la indicación de ACO es otra que la FA, p. ej., válvula protésica mecánica (en cuyo caso no están indicados los ACOD) o tromboembolia venosa. Debido a la falta de datos sobre la eficacia para la prevención de MACE del rivaroxabán (10 mg al día) y apixabán (2,5 mg dos veces al día), los cuales se deben administrar como tratamiento anticoagulante oral prolongado después de 6 meses de anticoagulación terapéutica para pacientes con tromboembolia venosa⁶²⁸, se recomienda reanudar el tratamiento con dosis completas de estos anticoagulantes en caso de SCC concomitante.

4.3.1.3. Cirugía de revascularización coronaria y tratamiento antitrombótico

Se recomienda el tratamiento con dosis bajas de aspirina durante toda la vida para los pacientes tratados con CABG^{629,630}. La aspirina debe mantenerse hasta el día de la cirugía y reanudarse en cuanto no haya riesgo de sangrado, posiblemente en las primeras 24 h tras el procedimiento^{631,632}. En general, otros fármacos antitrombóticos se deben interrumpir según la duración de la acción (prasugrel, ≥ 7 días antes; clopidogrel, ≥ 5 días antes; ticagrelor, ≥ 3 días antes; y

rivaroxabán, apixabán, edoxabán y dabigatrán 1-2 días antes, dependiendo del fármaco y de la función renal)^{633,634}. Existe evidencia, aunque no es firme, de que el TAPD con un inhibidor de los receptores del P2Y₁₂ comparado con aspirina en monoterapia proporciona tasas más altas de permeabilidad del injerto tras la CABG^{635,636,637}. Un metanálisis de cuatro ECA que incluyeron 1.316 pacientes (con 3.079 injertos), con un seguimiento de 3 a 12 meses tras la CABG, indicó una permeabilidad superior de los injertos venosos con TAPD basado en ticagrelor frente a la monoterapia con aspirina, pero con tasas más altas de sangrado BARC 2-5 (pero no BARC 3-5), sin diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular o en el criterio compuesto de muerte cardiovascular, IM e ictus ni en el criterio compuesto de muerte por cualquier causa, IM, ictus y revascularización⁶³⁵. Por lo tanto, el TAPD no está indicado de forma sistemática para pacientes con SCC sometidos a cirugía de revascularización coronaria; no obstante, se puede considerar para algunos pacientes con riesgo alto de oclusión del injerto y sin riesgo hemorrágico alto (definido en las tablas S2 y S3 del material suplementario).

La FA transitoria de nueva aparición es común a los 2 o 3 días de la cirugía y afecta a aproximadamente un tercio de los pacientes⁶³⁸. La FA después de la CABG se asocia con un riesgo más alto de ictus⁶³⁹, que, sin embargo, es más bajo que en la FA no relacionada con la cirugía⁶⁴⁰. El impacto del momento de inicio de la ACO en los resultados de los pacientes sigue sin estar claro^{641,642}. En un estudio danés de cohortes, el inicio temprano de ACO se asoció con un riesgo más bajo de eventos tromboembólicos⁶⁴¹, mientras que en un estudio sueco de cohortes, la ACO no se asoció con una reducción de las complicaciones tromboembólicas pero sí con un aumento del riesgo de sangrado mayor⁶⁴².

En las decisiones sobre la ACO se debe tener en cuenta el riesgo tromboembólico y hemorrágico, el momento de inicio y la duración de FA posoperatoria. Las duraciones más largas y la

aparición más tardía de FA tras la cirugía comportan mayores riesgos. Referimos al lector a la Guía ESC 2024 sobre el diagnóstico y tratamiento de la FA para consultar las recomendaciones sobre la ACO en este contexto. Se desconoce si en estos pacientes la combinación de aspirina y ACO puede ser más efectiva que la ACO sola para la prevención de eventos isquémicos después de la CABG.

4.3.1.4. Inhibidores de la bomba de protones

El tratamiento antitrombótico puede provocar sangrado gastrointestinal (GI), especialmente en pacientes con riesgo más alto, como los pacientes ancianos, pacientes con historia de sangrado GI o disfunción péptica, consumo elevado de alcohol, uso crónico de antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos (AINE) o que reciben una combinación de fármacos antitrombóticos⁶⁴³⁻⁶⁴⁵. En pacientes tratados con distintos tipos de antitrombóticos, los inhibidores de la bomba de protones pueden reducir de forma efectiva el riesgo de sangrado GI, particularmente de lesiones gastroduodenales⁶⁴⁶⁻⁶⁴⁸. En general se recomienda la protección gástrica con inhibidores de la bomba de protones para pacientes con riesgo aumentado de sangrado GI durante la administración del tratamiento antitrombótico^{65,86}. Debido a que los inhibidores de la bomba de protones, omeprazol y esomeprazol, inhiben el CYP2C19, cuando se administran con clopidogrel pueden reducir la exposición al metabolito activo del fármaco; mientras que se desaconseja su uso en combinación con clopidogrel, no se han demostrado efectos unívocos de estas combinaciones sobre el riesgo de eventos isquémicos o de trombosis del *stent* (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/plavix>)^{643,646}. Hay que señalar que los inhibidores de la bomba de protones, comparados con placebo, no aumentan la incidencia de MACE en pacientes con enfermedad cardiovascular⁶⁴⁶.

Recomendaciones - tabla 17. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico de pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 17)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Tratamiento antitrombótico a largo plazo para pacientes con síndrome coronario crónico sin una indicación clara de anticoagulación oral		
Para pacientes con SCC e historia de IM o ICP se recomienda el tratamiento indefinido con 75-100 mg diarios de aspirina después de un periodo inicial de TAPD ^{558,559}	I	A
Para pacientes con SCC e historia de IM o ICP se recomienda el tratamiento con 75 mg diarios de clopidogrel como una alternativa segura y efectiva a la monoterapia con aspirina ^{562,564-566,649}	I	A
Tras la CABG se recomienda el tratamiento indefinido con 75-100 mg diarios de aspirina ^{558,559,629}	I	A
Para pacientes sin historia de IM ni revascularización pero con evidencia de EAC obstructiva significativa se recomienda el tratamiento indefinido con 75-100 mg diarios de aspirina ⁵⁵⁷⁻⁵⁵⁹	I	B
Se debe considerar añadir un segundo antitrombótico a la aspirina para la prevención secundaria a largo plazo para pacientes con riesgo isquémico alto ^d y sin riesgo hemorrágico alto ^d (opciones y definiciones en la tabla 8 y en las tablas S2 y S3 del material suplementario) ⁵⁹²⁻⁵⁹⁴	IIa	A
Para pacientes con SCC o estabilizados después de un SCA sometidos a ICP y que recibieron inicialmente TAPD con ticagrelor, que siguen con riesgo isquémico alto y no tienen riesgo hemorrágico alto, se puede considerar la monoterapia con ticagrelor (90 mg dos veces al día) como alternativa al tratamiento doble o al tratamiento con otro fármaco antiagregante ^{563,570-573}	IIb	C
Tratamiento antitrombótico tras intervencionismo coronario percutáneo para pacientes con síndrome coronario agudo sin indicación de anticoagulación oral		
Para pacientes con SCC sin indicación de anticoagulación oral se recomienda TAPD con aspirina (75-100 mg al día) y clopidogrel (75 mg al día) durante hasta 6 meses como estrategia antitrombótica estándar tras el implante de <i>stents</i> coronarios ⁶⁵⁰⁻⁶⁵⁴	I	A

Continúa

Para pacientes con riesgo hemorrágico alto ^d pero sin isquémico alto ^e se recomienda suspender el TAPD después de 1-3 meses de la ICP y continuar con tratamiento antiagregante con un solo fármaco ^{587,591}	I	A
Se puede considerar la suspensión del TAPD después de 1-3 meses del implante de <i>stents</i> coronarios en pacientes que no tienen riesgo hemorrágico o isquémico alto ^{588,655-657,c,d}	IIb	B
Para pacientes que se someten a implante de <i>stents</i> coronarios con riesgo trombotico alto (p. ej., tronco común complejo, 2 <i>stents</i> en bifurcación, resultado subóptimo del implante, historia de trombosis del <i>stent</i> , polimorfismos conocidos del CYP2C19 *2/*3) se puede considerar el tratamiento con prasugrel o ticagrelor (además de aspirina) durante el primer mes y hasta 3-6 meses	IIb	C
Tratamiento antitrombótico a largo plazo para pacientes con síndrome coronario crónico y una indicación de anticoagulación oral		
Para pacientes con SCC y una indicación de ACO a largo plazo se recomienda el tratamiento indefinido con dosis terapéuticas para la FA de AVK solo o, preferiblemente, de ACOD solo (excepto si hay contraindicaciones) ^{609,627}	I	B
Tratamiento antitrombótico tras intervencionismo coronario percutáneo para pacientes con síndrome coronario crónico y una indicación de anticoagulación oral		
Para pacientes con una indicación de ACO que se someten a ICP se recomienda una dosis baja inicial diaria de aspirina (o una dosis de carga si no reciben dosis de mantenimiento), además de un ACO y clopidogrel	I	C
Para pacientes que requieren anticoagulación oral es preferible el uso de ACOD (si no está contraindicado) en lugar de AVK ^{619,658}	I	A
Tras una ICP sin complicaciones en pacientes con SCC y una indicación concomitante de ACO se recomienda ^{616-619,622,627,659} : <ul style="list-style-type: none"> • la suspensión temprana de aspirina (≤ 1 semana); • seguida de ACO y clopidogrel: <ul style="list-style-type: none"> ◦ hasta 6 meses en pacientes sin riesgo isquémico alto^c; o ◦ hasta 12 meses en pacientes con riesgo isquémico alto^c; • seguido de ACO sola 	I	A
Se debe considerar la continuación del tratamiento con aspirina hasta un mes tras la ICP, además de la ACO y clopidogrel, para pacientes con riesgo isquémico alto ^c o características anatómicas o del procedimiento que sobrepasan el riesgo hemorrágico ^{620-622,e}	IIa	B
Cuando se juzga que el riesgo hemorrágico es superior al riesgo de trombosis del <i>stent</i> o al riesgo de ictus isquémico: se debe considerar el tratamiento con 15 mg al día de rivaroxabán en lugar de 20 mg mientras dure el tratamiento antiagregante concomitante ⁶¹⁶	IIa	B
se debe considerar el tratamiento con 110 mg dos veces al día de dabigatrán en lugar de 150 mg mientras dure el tratamiento antiagregante concomitante ⁶¹⁷	IIa	B
Para pacientes con una indicación de AVK combinado con uno o dos antiagregantes se debe considerar un objetivo de tratamiento en la parte inferior del rango recomendado de INR y un tiempo en rango terapéutico > 70% ^{615,660-663}	IIa	B
El uso de ticagrelor o prasugrel generalmente no está recomendado como parte del tratamiento antitrombótico triple con aspirina y un ACO	III	C
Tratamiento antitrombótico tras la cirugía de revascularización coronaria		
Se recomienda iniciar el tratamiento con aspirina en el posoperatorio tan pronto como no haya preocupación por el sangrado ^{629,630}	I	B
Se puede considerar el TAPD tras la CABG para algunos pacientes con riesgo más alto de oclusión del injerto ^f y riesgo bajo de sangrado ⁶³⁵	IIb	B
Uso de inhibidores de la bomba de protones		
Se recomienda el tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones para pacientes con mayor riesgo de sangrado GI mientras dure el tratamiento antitrombótico combinado (tratamiento antiagregante y/o ACO) ^{646-648,664}	I	A
Se debe considerar el tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones cuando se administra tratamiento antitrombótico con un fármaco (antiagregante o anticoagulante), teniendo en cuenta el riesgo de sangrado GI de cada paciente individual ^{646,665-668}	IIa	A

ACO: anticoagulantes orales; ARC-HBR: *Academic Research Consortium for High Bleeding Risk*; AVK: antagonista de la vitamina K; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CYP2C19: citocromo P450 2C19; DA: arteria descendente anterior; DOAC: anticoagulante oral directo; EAC: enfermedad arterial coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; GI: gastrointestinal; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; INR: índice internacional normalizado; PRECISE-DAPT: *Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy*; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cCriterios de riesgo trombotico/isquémico alto para el tratamiento extendido con un segundo fármaco antitrombótico (tabla S3 del material suplementario). El riesgo trombotico engloba: (i) el riesgo de trombosis y (ii) el riesgo de muerte en caso de que ocurra un evento trombotico, ambos se relacionan con características anatómicas, clínicas y del procedimiento. Los factores de riesgo trombotico/isquémico en los SCC (puede aplicarse a la CABG) incluyen el implante de *stents* en tronco común izquierdo, en segmentos proximales de la DA o en la última arteria patente; implante subóptimo del *stent*; longitud del *stent* > 60 mm; diabetes mellitus; ERC; bifurcación con dos *stents* implantados; tratamiento de oclusiones crónicas totales; e historia de trombosis del *stent* a pesar del tratamiento antitrombótico apropiado.

^dCriterios de riesgo de sangrado según PRECISE-DAPT o ARC-HBR (tabla S2 del material suplementario).

^eCaracterísticas anatómicas y del procedimiento de riesgo trombotico: implante de *stents* en tronco común izquierdo, en segmentos proximales de la DA o en la última arteria patente; implante subóptimo del *stent*; longitud del *stent* > 60 mm; bifurcación con dos *stents* implantados; tratamiento de oclusiones crónicas totales.

^fPor ejemplo, extracción quirúrgica de *stents*, endarterectomía, mala calidad del injerto venoso.

4.3.2. Fármacos hipolipemiantes

La evidencia de estudios genéticos, epidemiológicos y clínicos ha establecido el papel causal del cLDL y otras lipoproteínas que contienen apolipoproteína (apo-B) en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica⁶⁶⁹. En pacientes con ECV aterosclerótica la reducción de los niveles de cLDL reduce el riesgo de MACE recurrentes^{128,670,671}. Los niveles elevados de lípidos deben controlarse siguiendo las recomendaciones de la Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de dislipemias⁶⁴ y la Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica¹⁶.

Debido a que los pacientes con SCC se consideran pacientes con riesgo cardiovascular muy alto, el objetivo del tratamiento es reducir los niveles de cLDL a < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) y alcanzar una reducción de al menos el 50% de los valores basales. Para pacientes que sufren un segundo evento vascular en los siguientes 2 años mientras reciben tratamiento con estatinas con dosis máximas toleradas se puede considerar un objetivo más bajo de cLDL a < 1,0 mmol/l (40 mg/dl).

Además del ejercicio, la dieta y el control del peso, los cuales afectan favorablemente a los niveles de lípidos en sangre y están recomendados para todos los pacientes con SCC (véase a sección 5.1), el tratamiento farmacológico con dosis máximas toleradas de una estatina potente es la primera línea de tratamiento para todos los pacientes con SCC^{128,670,671}. En un importante metanálisis que incluyó pacientes con o sin ECV aterosclerótica, el tratamiento con estatinas mostró una reducción del 22% del riesgo de eventos vasculares mayores, del 10% de la mortalidad por cualquier causa y del 20% de la mortalidad por enfermedad coronaria, por cada reducción de 1,0 mmol/l de los niveles de cLDL⁶⁷⁰. El tratamiento intensivo con estatinas (atorvastatina ≥ 40 mg o rosuvastatina ≥ 20 mg al día) reduce los niveles de cLDL en una media del 45%-50%, aunque existe variabilidad interindividual⁶⁷². No se debe administrar estatinas a mujeres que planean un embarazo, durante el embarazo o durante el periodo de lactancia⁶⁴.

En muchos pacientes con SCC, el tratamiento con estatinas no es suficiente para alcanzar los niveles recomendados de cLDL⁶⁷³, por ello es necesaria el tratamiento combinado con hipolipemiantes. En un estudio de pacientes con SCA reciente, la combinación de estatinas con ezetimiba se asoció con una reducción adicional de los niveles de cLDL en un 20%-25%, comparado con simvastatina en monoterapia. Esta reducción del cLDL se tradujo en una modesta reducción del objetivo combinado de eventos mortales y no mortales (reducción del riesgo relativo del 6,4%, reducción del riesgo absoluto del 2,0%)⁶⁷⁴. La ezetimiba debe emplearse como tratamiento de segunda línea cuando no se alcancen los objetivos del tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas, o como tratamiento de primera línea en caso de intolerancia a cualquier régimen con estatinas. Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina de tipo 9 (PCSK9; alirocumab o evolocumab), administrados por vía subcutánea cada 2 o 4 semanas, reducen los niveles de cLDL en un 60% cuando se añaden al tratamiento con estatinas⁶⁷⁵. En estudios de resultados cardiovasculares, el uso de estos anticuerpos monoclonales dio como resultado una reducción significativa de eventos cardiovasculares no mortales, sin un impacto en la mortalidad cardiovascular^{675,676}. Recientemente se ha confirmado su perfil favorable de seguridad en periodos de seguimiento más largos (media de 5 años)

de la extensión sin enmascaramiento de los estudios de resultados⁶⁷⁷. El alto coste de los inhibidores de la PCSK9 sigue siendo una limitación para su uso más generalizado.

El ácido bempedoico es un inhibidor oral de la síntesis del colesterol que reduce el cLDL en aproximadamente el 18% en monoterapia y el 38% cuando se combina con ezetimiba^{678,679}. En un estudio reciente de resultados cardiovasculares que incluía pacientes intolerantes a estatinas, el ácido bempedoico redujo significativamente los MACE⁶⁸⁰. El inclisiran, una pequeña molécula que interfiere con el ácido ribonucleico, se administra por vía subcutánea cada 3-6 meses y reduce el cLDL en aproximadamente el 50%, ya sea con o sin tratamiento combinado con estatinas⁶⁸¹. Actualmente se está desarrollando un estudio de resultados sobre el inclisiran (NCT03705234).

En los casos programados para ICP electiva, el pretratamiento con una dosis alta de estatinas (pacientes no tratados previamente) o con una dosis de carga de estatinas (pacientes tratados previamente) ha demostrado reducir el riesgo de eventos periprocedimiento⁶⁸². Por tanto, en pacientes con SCC sometidos a ICP se puede considerar el pretratamiento sistemático con una dosis alta de estatinas o con una dosis de carga (en caso de tratamiento previo con estatinas).

Recomendaciones - tabla 18. Recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiante de pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 18)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento hipolipemiante con un objetivo para el cLDL < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) y una reducción del ≥ 50% del cLDL de los niveles basales ^{64,670,671}	I	A
Se recomienda un régimen intensivo de estatinas hasta la dosis máxima tolerada para alcanzar los objetivos del cLDL para todos los pacientes con SCC ^{670,671}	I	A
Cuando no se alcance el objetivo de cLDL con la dosis máxima tolerada de estatinas se recomienda la combinación con ezetimiba ⁶⁷⁴	I	B
Para pacientes intolerantes a las estatinas que no alcanzan el objetivo de cLDL con ezetimiba se recomienda la combinación con ácido bempedoico ⁶⁸⁰	I	B
Para pacientes que no alcanzan el objetivo de cLDL con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba se recomienda la combinación con un inhibidor de la PCSK9 ^{675,676}	I	A
Para pacientes que no alcanzan el objetivo de cLDL con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba se debe considerar la combinación con ácido bempedoico	Ila	C
Para pacientes con un evento aterotrombótico recurrente (no necesariamente del mismo tipo que el primero) mientras reciben tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas, se puede considerar un objetivo de cLDL < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) ^{675,676}	Ilb	B

CLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina kexina de tipo 9; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

4.3.3. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona/inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina

La modulación del SRAA y el inhibidor de la neprilisina, sacubitrilo, combinados con un bloqueador del SRA ha demostrado efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca tras el IM y en pacientes con hipertensión. En estos síndromes clínicos, la inhibición del SRAA ha mejorado significativamente la morbilidad y la mortalidad. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) pueden reducir la mortalidad, el IM, el ictus y la insuficiencia cardíaca en los pacientes con disfunción del VI⁶⁸³⁻⁶⁸⁵, con enfermedad vascular previa⁶⁸⁶⁻⁶⁸⁸ y con DM de riesgo alto⁶⁸⁹. Estos datos proporcionan una evidencia firme para recomendar el tratamiento con IECA [o antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA) en caso de intolerancia] para pacientes con SCC e hipertensión coexistente, FEVI ≤ 40%, DM o ERC, excepto en caso de contraindicaciones (p. ej., insuficiencia renal grave, hiperpotasemia, etc.). En estudios con pacientes con la función del VI conservada o ligeramente reducida (> 40%), el efecto de los IECA en cuanto a la reducción de la muerte por cualquier causa, la muerte cardiovascular, el IM no mortal, el ictus o la insuficiencia cardíaca en pacientes con aterosclerosis no es uniforme^{686,687,690}. Un metanálisis de 24 estudios y 61.961 pacientes documentó que, en pacientes con SCC sin insuficiencia cardíaca, los inhibidores del SRAA redujeron los eventos cardiovasculares y la muerte solamente cuando se compararon con placebo, pero no en la comparación con tratamiento activo de control⁶⁹¹. Por esta razón, generalmente no se recomienda el tratamiento con IECA para pacientes con SCC sin insuficiencia cardíaca ni riesgo cardiovascular alto, excepto cuando es necesario para alcanzar los objetivos de la presión arterial. No obstante, un nuevo estudio observacional mostró que el tratamiento con IECA/ARA se asoció con un beneficio significativo de supervivencia a largo plazo en pacientes sometidos a ICP por IAMCEST/IAMSEST. Este beneficio estuvo presente tanto en pacientes con la función del VI conservada o reducida. Estos hallazgos proporcionan evidencia actual que avala el uso de estos fármacos en pacientes con enfermedad coronaria sometidos a ICP por IAMCEST/IAMSEST, independientemente de la función basal del VI⁶⁹².

El sacubitrilo/valsartán contiene un ARA-II y un profármaco inhibidor de la neprilisina que inhibe la degradación de los péptidos natriuréticos endógenos. En pacientes con una FEVI ≤ 35% (de etiología isquémica en el 60% de los pacientes), el sacubitrilo/valsartán demostró reducir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la muerte cardiovascular, comparado con IECA⁶⁹³. Además, el sacubitrilo/valsartán puede reducir la isquemia miocárdica debido a su efecto de reducción del estrés de la pared del VI y mejora de la circulación coronaria. El riesgo de eventos coronarios durante el tratamiento con sacubitrilo/valsartán, comparado con IECA, también se redujo significativamente en análisis posteriores⁶⁹⁴.

4.3.4. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) fueron concebidos inicialmente como medicamentos hipolipemiantes para pacientes con diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, la creciente evidencia permite establecer que estos fármacos

reducen el riesgo de ECV aterosclerótica y confieren beneficios cardiovasculares más allá de su potencial efecto hipolipemiante^{688,695-697}. Entre pacientes con DM, el uso de inhibidores del SGLT2 se asoció con una reducción del riesgo de MACE, especialmente en pacientes con ECV aterosclerótica establecida⁶⁹⁸. En gran medida se desconocen los mecanismos por los que los inhibidores del SGLT2 mejoran los resultados cardiovasculares, pero se han planteado varias hipótesis^{695,696,699-702}. Los beneficios de la inhibición del SGLT2 pueden estar relacionados más con efectos hemodinámicos cardiorrenales que con la aterosclerosis¹⁶. Los beneficios cardiovasculares de los agonistas del receptor del GLP-1 se producen por una reducción del riesgo de eventos relacionados con la ECV aterosclerótica⁷⁰³. En general, los resultados de estudios de resultados cardiovasculares de los inhibidores del SGLT2 y de los agonistas del receptor del GLP-1 avalan su recomendación como tratamiento de primera línea para todos los pacientes con DMT2 y ECV aterosclerótica, incluidos los pacientes con SCC, independientemente de las decisiones sobre el control glucémico (Recomendaciones-tabla 19).

En pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (IC-Fer) o conservada (IC-FEc), la dapagliflozina y la empagliflozina redujeron el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la muerte cardiovascular en presencia o ausencia de DMT2⁷⁰⁴⁻⁷⁰⁷. Datos recientes muestran el beneficio de los inhibidores del SGLT2 sobre la hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular en pacientes con riesgo cardiovascular alto, independientemente de la historia de insuficiencia cardíaca⁷⁰⁸. Las recomendaciones sobre el uso de inhibidores del SGLT2 en pacientes con diabetes y en pacientes con insuficiencia cardíaca se encuentran detalladas en la Guía ESC 2023 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes⁸⁶ y en la Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica y aguda⁵²⁶ y en la actualización publicada en 2023⁷⁰⁹. Las recomendaciones sobre el uso de estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca se encuentran en la sección 4.3.4 y en la tabla 24 de recomendaciones.

En pacientes con ECV preexistente, el estudio SELECT evaluó el efecto de la administración semanal por vía subcutánea de semaglutida (un agonista del receptor del GLP-1) con una dosis de 2,4 mg sobre la reducción de MACE en adultos con sobrepeso u obesidad sin DMT2. El estudio incluyó 17.604 pacientes con ECV establecida y un IMC ≥ 27 kg/m². Los pacientes perdieron una media del 9,4% de peso corporal a lo largo de 2 años frente al 0,88% con placebo. El objetivo principal—compuesto de muerte por causas cardiovasculares, IM no mortal o ictus no mortal—se redujo significativamente, con un HR de 0,80 (IC95%, 0,72-0,90; P < 0,001)⁴⁶⁵.

Recomendaciones - tabla 19. Recomendaciones sobre el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 en pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 19)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Pacientes con SCC y diabetes mellitus tipo 2		
El uso de inhibidores del SGLT2 con beneficio cardiovascular probado ^c está recomendado para pacientes con DMT2 y SCC para reducir los eventos CV, independientemente del objetivo o del nivel basal de HbA _{1c} y de la medicación hipolipemiente concomitante ^{86,688,695,697,700}	I	A

Continúa

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 con beneficio cardiovascular demostrado ^d está recomendado para pacientes con DMT2 y SCC para reducir los eventos CV, independientemente del objetivo o del nivel basal de HbA _{1c} y de la medicación hipolipemiante concomitante ^{710,711}	I	A
Pacientes con SCC sin diabetes mellitus tipo 2		
Se debe considerar el uso de semaglutida, un agonista del receptor de GLP-1, en pacientes con SCC y sobrepeso (IMC > 27 kg/m ²) u obesidad, pero sin diabetes, para reducir la mortalidad CV, el IM o el ictus ⁴⁶⁵	Ila	B

CV, cardiovascular; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; IM: infarto de miocardio; IMC: índice de masa corporal; SCC: síndrome coronario crónico; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cCanagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, sotagliflozina (listados por orden alfabético).

^dDulaglutida, efpeglenatida, liraglutida, semaglutida (listados por orden alfabético)

4.3.5. Fármacos antiinflamatorios para la prevención de eventos

Cuatro grandes estudios con enmascaramiento compararon los efectos de fármacos antiinflamatorios frente a placebo en pacientes con enfermedad coronaria aterotrombótica. El estudio CANTOS probó tres dosis diferentes del anticuerpo monoclonal anti-interleucina-beta-1 frente a placebo en más de 10.000 pacientes con IM previo y proteína C reactiva plasmática ≥ 2 mg/l⁷¹². La dosis más alta (300 mg cada 3 meses) redujo el nivel plasmático de interleucina-6 y de proteína C reactiva y el objetivo combinado de muerte cardiovascular, IM no mortal e ictus no mortal en un periodo medio de 3,7 años: 3,90 frente a 4,50 eventos por 100 pacientes-años (HR, 0,86; IC95%, 0,75-0,99; P = 0,031). Las otras dosis no proporcionaron resultados favorables. Pese a su eficacia, el fármaco no se siguió desarrollando para esta indicación debido al riesgo de infección potencialmente mortal y a su alto costo.

El metotrexato a dosis bajas (dosis objetivo de 15-20 mg una vez a la semana) no redujo el objetivo compuesto de muerte cardiovascular, IM no mortal, ictus no mortal o revascularización por angina inestable, en 4.786 pacientes con IM previo o enfermedad coronaria multivaso aterotrombótica y, adicionalmente DM o síndrome metabólico⁷¹³. El estudio se interrumpió prematuramente (seguimiento medio de 2,3 años) por futilidad.

El estudio COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*) evaluó el uso de dosis bajas de colchicina (0,5 mg al día) frente a placebo en 4.745 pacientes con IM reciente (< 30 días), independientemente de los niveles de proteína C reactiva⁷¹⁴. Durante una media de 2,3 años, el criterio compuesto de muerte cardiovascular, parada cardíaca reanimada, IM no mortal, ictus no mortal o revascularización por angina inestable ocurrió en el 5,5% de los pacientes tratados con colchicina frente al 7,1% del grupo de placebo (HR, 0,77; IC95%, 0,61-0,96; P = 0,02). La colchicina tuvo efectos favorables en cada componente de los criterios de valoración. No hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa (43 frente a 44 eventos). La diarrea se produjo en el 9,7% frente al 8,9% (no significativa estadísticamente); la neumonía, aunque no fue frecuente, se observó más a menudo en el grupo de colchicina que en el de placebo (0,9% frente al 0,4%; P = 0,03).

El estudio LODOCO2 (*Low-Dose Colchicine 2*) incluyó 5.500 pacientes con enfermedad coronaria aterotrombótica estable durante al menos 6 meses, los cuales fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con dosis bajas de colchicina (0,5 mg al día) o a placebo durante una media de 2,4 años⁷¹⁵. El objetivo principal (muerte cardiovascular, IM espontáneo, ictus isquémico o revascularización por isquemia) ocurrió en el 6,8% del grupo de colchicina frente al 9,6% del grupo de placebo (HR, 0,69; IC95%, 0,57-0,83; P < 0,001). El objetivo secundario (muerte cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal) se redujo en un 28% (4,2% con colchicina frente al 5,7% con placebo; HR, 0,72; IC95%, 0,57-0,92; P = 0,007). No hubo diferencias significativas en las tasas de neumonía o trastornos gastrointestinales. La incidencia de muerte por causas no cardiovasculares fue nominalmente más alta pero no estadísticamente significativa (0,7 frente a 0,5 eventos por 100 pacientes/años; HR, 1,51; IC95%, 0,99-2,31).

Un metanálisis reciente que incluyó más de 12.000 pacientes con enfermedad coronaria aterotrombótica⁷¹⁶ estimó los efectos del tratamiento con colchicina frente a placebo en los eventos individuales. Se observó un riesgo significativamente más bajo de IM (RR, 0,76; IC95%, 0,61-0,96), ictus (RR, 0,48; IC95%, 0,30-0,77) y revascularización por angina inestable (RR, 0,61; IC95%, 0,42-0,89), sin diferencias significativas en la muerte cardiovascular (RR, 0,73; IC95%, 0,45-1,21), muerte por cualquier causa (RR, 1,01; IC95%, 0,71-1,43) ni eventos gastrointestinales (siempre que la dosis diaria de colchicina no excedió 0,5 mg; RR, 1,02; IC95%, 0,92-1,14).

Recomendaciones - tabla 20. Recomendaciones sobre el uso de antiinflamatorios en pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 20)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con EAC aterotrombótica se debe considerar la administración de dosis bajas de colchicina (0,5 mg al día) para reducir el riesgo de infarto de miocardio, ictus y necesidad de revascularización ⁷¹⁴⁻⁷¹⁶	Ila	A

EAC: enfermedad arterial coronaria; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Recomendaciones - tabla 21. Recomendaciones sobre el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 21)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con SCC se recomienda el tratamiento con IECA (o ARA) en caso de coexistencia de comorbilidades específicas, como hipertensión diabetes o insuficiencia cardíaca ⁶⁸³⁻⁶⁸⁵	I	A
Se debe considerar la administración de IECA para pacientes con SCC y riesgo alto de eventos cardiovasculares ^{686,687,690,691}	Ila	A

ARA: antagonista de los receptores de la angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

4.4. Revascularización en los síndromes coronarios crónicos

El tratamiento invasivo de la enfermedad coronaria con CABG o ICP históricamente se describe bajo el término de revascularización. Aunque ambos procedimientos aumentan la capacidad de flujo coronario (CFC)^{365,366} y previenen la isquemia miocárdica durante el ejercicio o el estrés emocional, no curan la aterosclerosis coronaria. Ambas modalidades de revascularización mejoran el estado de salud relacionado con la angina^{50,52,717}. Los resultados de estudios aleatorizados y metanálisis avalan el beneficio para la supervivencia de la CABG frente a tratamiento médico de pacientes con enfermedad de tronco común izquierdo⁷¹⁸⁻⁷²¹ o enfermedad de tres vasos⁷²², particularmente en pacientes con disfunción del VI^{719,723,724}. La mayoría de estos datos se obtuvo antes de la introducción de tratamientos modificadores de la enfermedad, como los IECA/ARA y estatinas. La evidencia basada en metanálisis sugiere un beneficio potencial de las ICP en la supervivencia cardiovascular^{55,725,726}, la cual, al igual que la CABG, parece estar relacionada con la prevención del IM^{55,727}. En general, en los pacientes con enfermedad multivaso candidatos a cirugía, la CABG es superior a la ICP y al tratamiento médico, particularmente los pacientes con diabetes y mayor complejidad coronaria^{727,728}. Datos recientes han generado controversia sobre (i) el valor de la revascularización sistemática temprana comparada con el tratamiento médico óptimo^{47,56,314,729}, (ii) el valor de las ICP frente a CABG para la enfermedad coronaria compleja^{326,730} y (iii) el valor de las pruebas de isquemia para tomar decisiones sobre la revascularización^{315,317,726}. Al mismo tiempo, los avances tecnológicos del intervencionismo coronario y de los tratamientos farmacológicos han expandido la aplicación de las ICP en el tratamiento de formas más complejas de la enfermedad coronaria⁷³¹.

4.4.1. Indicación adecuada de la revascularización miocárdica

El estudio ISCHEMIA—el más grande realizado hasta la fecha, con un seguimiento de 5 años y pacientes con enfermedad coronaria e isquemia inducible moderada o severa, pero sin enfermedad de tronco común izquierdo ni FEVI < 35%—no mostró un beneficio significativo de la estrategia invasiva inicial frente a una estrategia conservadora inicial para el objetivo principal compuesto de eventos cardiovasculares isquémicos o muerte por cualquier causa⁴⁷, desencadenando la discusión sobre el papel de la angiografía inicial seguida de revascularización, si fue posible, en este tipo de pacientes con SCC, una vez que se estableció el tratamiento médico óptimo. El registro CLARIFY encontró que en numerosos pacientes con SCC y angina, los síntomas se resolvieron con el tiempo, frecuentemente sin cambios en el tratamiento ni revascularización, y tuvieron buenos resultados⁴⁰⁴. Si bien estos hallazgos sugieren que este tipo de pacientes con SCC deben recibir inicialmente tratamiento médico conservador, es importante señalar que, en el estudio ISCHEMIA, los pacientes asignados aleatoriamente a la estrategia invasiva experimentaron tasas significativamente más bajas de IM espontáneo y una mayor mejora del estado de salud relacionado con la angina, comparados con los pacientes asignados a la estrategia conservadora^{47,50}. Además, el estudio ORBITA 2 demostró que los pacientes con angina estable, tratados con mínima o ninguna medicación antianginosa y con evidencia objetiva de isquemia, experimentaron un grado menor de síntomas de angina tras el tratamiento con ICP, comparado con el procedimiento placebo, y un

mejor estado de salud relacionada con la angina⁵². Aunque el tratamiento médico conservador inicial es la estrategia preferida para pacientes con SCC, no debe olvidarse la revascularización para mejorar los síntomas cuando los pacientes siguen sintomáticos a pesar del tratamiento antianginoso.

Tras la publicación de los resultados del estudio ISCHEMIA, varios metanálisis reportaron tasas similares de supervivencia total e, inevitablemente, tasas más altas de IM periprocedimiento, mientras que confirmaron de forma constante una menor incidencia de IM espontáneo, angina inestable y síntomas anginosos tras la revascularización, comparado con tratamiento médico óptimo solo⁷³²⁻⁷³⁴. Cabe destacar que estos metanálisis mostraron algunas diferencias en la metodología, estudios seleccionados y duración del seguimiento.

Además, la consideración de «cualquier infarto de miocardio» como evento se complica por el debate sobre la relevancia pronóstica de los infartos periprocedimiento y sobre como las distintas definiciones de IM afectan a la predicción de resultados a largo plazo^{735,736}. Un metanálisis más reciente de estudios clínicos con seguimientos más largos mostró que la revascularización añadida al tratamiento médico óptimo redujo la mortalidad cardiaca, comparado con tratamiento médico aislado. El beneficio relativo a la supervivencia cardiaca aumentó con la duración del seguimiento y se asoció linealmente con una tasa más baja de IM espontáneo⁵⁵.

En el estudio ISCHEMIA, los pacientes asignados aleatoriamente a tratamiento médico solo tuvieron más IM espontáneos durante el seguimiento a 5 años, lo cual se asoció con muerte cardiovascular subsiguiente⁷³⁷. La estrategia invasiva temprana se asoció con un riesgo más bajo a largo plazo de eventos cardiovasculares, fundamentalmente IM espontáneo, comparada con una estrategia conservadora, a costa de un riesgo mayor de IM periprocedimiento⁷³⁸.

El seguimiento extendido de la población del estudio ISCHEMIA durante 7 años (ISCHEMIA-EXTEND) reveló una disminución significativa absoluta del 2,2% de la mortalidad cardiovascular (HR ajustado, 0,78; IC95%, 0,63-0,96), favoreciendo la estrategia invasiva inicial⁵⁶. El beneficio fue más marcado en pacientes con enfermedad coronaria multivaso (diámetro de estenosis \geq 70% por angio-TAC; HR ajustado, 0,68; IC95%, 0,48-0,97), pero fue compensado por un aumento significativo absoluto del 1,2% de la mortalidad no cardiaca, sin una diferencia significativa (disminución absoluta del -0,7%) en la mortalidad por cualquier causa⁵⁶. Por otra parte, un metanálisis reciente de 18 estudios clínicos no mostró una diferencia significativa en la mortalidad no cardiaca entre la estrategia invasiva inicial o la conservadora en pacientes con SCC y FEVI conservada o ligeramente reducida⁷³⁹. En un análisis posterior del estudio ISCHEMIA, la gravedad de la enfermedad coronaria se asoció con un riesgo más alto de muerte por cualquier causa, IM y del objetivo principal del estudio³¹⁷. Este efecto fue más marcado en pacientes con enfermedad multivaso o estenosis en segmentos proximales de la DA (diámetro de estenosis \geq 70% en angio-TAC).

4.4.2. Consideraciones adicionales sobre la función ventricular izquierda sistólica reducida: viabilidad miocárdica, revascularización y su modalidad

La miocardiopatía isquémica es la causa principal de IC-Fer y los eventos isquémicos nuevos son la causa más importante de empeoramiento de la función del VI, que afectan poderosamente en la supervivencia a largo plazo⁷⁴⁰. La IC-Fer isquémica se caracteriza

por el daño irreversible y el tejido cicatricial del miocardio que alterna con miocardio «viable» que puede ser disfuncional debido a episodios isquémicos repetidos (aturdimiento) o a hipoperfusión crónica (hibernación)⁷⁴¹. Según el concepto clásico, la revascularización combinada con TMO, por un efecto sinérgico, mejora la función sistólica del VI y el pronóstico general de los pacientes con IC-Fer isquémica, restaurando una perfusión suficiente en segmentos miocárdicos disfuncionales, pero viables, y previniendo nuevos eventos isquémicos⁷⁴². Sin embargo, esta estrategia comporta un aumento de los riesgos periprocedimiento, especialmente en pacientes con disfunción severa del VI (FEVI \leq 35%). Un metanálisis de 26 estudios observacionales, que incluyeron 4.119 pacientes, mostró que la CABG se puede realizar con una mortalidad operatoria aceptable (5,4%; IC95%, 4,5%-6,4%) y una supervivencia actuarial a 5 años (75%) en pacientes con disfunción severa del VI (fracción de eyección media preoperatoria del 24,7%)⁷⁴³.

En la década de 1990, varios estudios observacionales comunicaron tasas más altas de supervivencia de pacientes con enfermedad coronaria grave, disfunción significativa del VI y evidencia de viabilidad miocárdica en pruebas de imagen⁷⁴⁴. El estudio PARR-2 (*PET and Recovery Following Revascularization*) incluyó 430 pacientes con sospecha miocardiopatía isquémica que fueron asignados aleatoriamente a terapia con fluorodeoxiglucosa F 18 (FDG 18) guiada por PET o a tratamiento estándar. Aunque en el seguimiento a un año se observó una tendencia no significativa a un menor riesgo de eventos cardíacos en el grupo de PET⁷⁴⁵, en el seguimiento a los 5 años no se observó ninguna reducción de eventos cardíacos⁷⁴⁶. Sin embargo, se observaron beneficios significativos cuando se cumplieron las recomendaciones para la realización de la PET (tras la exclusión de un total del 25% de violaciones del protocolo)⁷⁴⁶. Los resultados de análisis posteriores y estudios de subgrupos confirmaron los resultados positivos del uso de PET para guiar la estrategia de tratamiento^{747,748}.

El estudio STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*) reclutó 1.212 pacientes con enfermedad coronaria sin afectación del tronco común izquierdo candidatos a CABG y con FEVI \leq 35% que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con CABG y tratamiento médico dirigido por las guías de práctica clínica (TMDG) o a TMDG solo. El estudio no logró alcanzar el criterio principal de valoración de mortalidad por cualquier causa durante un seguimiento medio de 4 años (HR con CABG, 0,86; IC95%, 0,72-1,04; P = 0,12)⁵³. No obstante, en el seguimiento medio a los 9,8 años, tanto la mortalidad por cualquier causa como la mortalidad cardiovascular disminuyeron significativamente en el grupo asignado a CABG comparado con el TMDG solo (del 66,1% al 58,9%; HR, 0,84; IC95%, 0,73-0,97; P = 0,02; y del 49,3% al 40,5%; HR, 0,79; IC95%, 0,66-0,93; P = 0,006, respectivamente)⁵⁴. La reducción de la mortalidad cardiovascular en el grupo de CABG fue mayor en los pacientes con enfermedad de tres vasos⁵⁴ y la reducción de la mortalidad por cualquier causa fue mayor en pacientes más jóvenes, en los que las muertes cardiovasculares representaron una mayor proporción de las muertes, comparados con pacientes más mayores (P = 0,004 para la interacción)⁷⁴⁹. La viabilidad se evaluó mediante SPECT, ecocardiografía con dobutamina, o ambas en el 50% de los pacientes del estudio (298 fueron asignados aleatoriamente a CABG y 303 a TMDG solo)⁷⁵⁰. No hubo interacciones significativas entre la presencia o ausencia de viabilidad miocárdica y la mejora de la función del VI o el beneficio a largo plazo para la supervivencia con para la CABG o el TMDG^{747,748,750}.

No se han realizado estudios aleatorizados que comparen la CABG frente a la ICP en pacientes con insuficiencia cardíaca

isquémica. Un metanálisis de 21 estudios, en su mayoría observacionales excepto tres (incluido el estudio STICH), publicados entre 1983 y 2016, avalaron el uso de CABG e ICP con TMDG de fondo en pacientes con enfermedad multivasa y disfunción sistólica del VI; la revascularización con CABG o ICP mejoró la supervivencia a largo plazo, comparada con TMDG, pero comparada con la ICP, la CABG proporcionó un mayor beneficio en cuanto a la supervivencia y un menor riesgo de IM o de repetición de la revascularización, con una incidencia ligeramente superior del ictus⁷⁵¹.

Como muestran dos grandes registros, el uso del intervencionismo coronario está aumentando en comparación con la cirugía de revascularización coronaria para tratar a pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica y enfermedad multivasa^{752,753}. Aunque estos registros sugieren que la CABG se asocia con un riesgo menor a largo plazo de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa y una tasa más baja de MACE comparada con la ICP en pacientes con enfermedad coronaria y FEVI \leq 35%^{752,753}, es importante interpretar los resultados de estudio observacionales con gran cautela dadas las diferencias significativas en las diferencias basales de los pacientes, incluida la edad, antecedentes de IM previo, la gravedad de la enfermedad coronaria y el grado de revascularización completa⁷⁵⁴. Se esperan los resultados de estudios en desarrollo (NCT05427370 y NCT05329285) que comparan la CABG con la ICP para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica y disfunción grave del VI y enfermedad multivasa.

El estudio REVIVED-BCIS2 (*Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction*) reclutó a 700 pacientes con deterioro de la función del VI (FEVI \leq 35%), enfermedad coronaria extensa tratable mediante ICP y evidencia de viabilidad miocárdica en al menos cuatro segmentos miocárdicos disfuncionales, que fueron asignados aleatoriamente a ICP más TMDG o a TMDG solo⁷²⁹. Después de 3,4 años de seguimiento, las ICP no se asociaron a una reducción significativa del objetivo compuesto de muerte por cualquier causa o rehospitalización por insuficiencia cardíaca (HR, 0,99; IC95%, 0,78-1,27; P = 0,96). Los pacientes tratados con ICP mostraron una mejora ligera y temporal de los síntomas sin un incremento de la mejora de la función total del VI, comparado con TMDG.

Un análisis secundario preespecificado del estudio REVIVED-BCIS2, realizado en el 87% de los pacientes, no logró establecer correlaciones significativas entre la extensión de la viabilidad miocárdica (evaluada mediante RMC o ecocardiografía de estrés con dobutamina) y los resultados, poniendo en cuestión, por lo tanto, el concepto tradicional de hibernación miocárdica, que puede revertirse mediante revascularización⁷⁵⁵. No obstante, el análisis encontró que las extensiones más grandes de miocardio inviable se relacionaron con un aumento del riesgo del objetivo principal, independientemente de si la ICP se llevó a cabo, lo cual sugiere que la evaluación de la viabilidad puede ser útil para la estratificación del riesgo.

Los dos estudios más importantes, el estudio STICH y el REVIVED-BCIS2, difieren en varios aspectos. En el estudio REVIVED-BCIS2 los pacientes eran como media 10 años más mayores que los pacientes del estudio STICH, tenían menos antecedentes de IM previo (50% frente al 78%) y menos angina en el momento inicial (67% frente al 36%). El estudio REVIVED-BCIS2 incluyó menos pacientes con enfermedad de tres vasos (38% frente al 60%). Además, los pacientes del estudio REVIVEDBCIS2 recibieron tratamiento más moderno para la insuficiencia cardíaca y más frecuentemente se trataron con DAI/TRC (21%/53% frente al 2%/19%). Por

último, la duración del seguimiento fue más corta que en los estudios STICH. Todos estos factores contribuyeron a la ausencia de beneficios de la ICP en la supervivencia.

En conclusión, la diferencia de diseño de los estudios mencionados antes, la falta de poder estadístico para análisis de subgrupos, los distintos métodos para la evaluación de la viabilidad (p. ej., basados en el metabolismo, en la reserva contráctil o en la extensión del tejido cicatricial) y la variabilidad en la cuantificación (dicotómica o continua) dejan muchas preguntas abiertas sobre cómo se debe definir la viabilidad⁷⁵⁶ y cuándo y cómo se debe evaluar en pacientes con IC-FER isquémica. Como modo de ejemplo, la definición binaria clásica de viabilidad miocárdica podría perfeccionarse con paradigmas contemporáneos y con un mayor enfoque en la alineación anatómica entre las regiones miocárdicas viables y la posibilidad de revascularización de las arterias de perfusión correspondientes⁷⁴¹. Además, los objetivos terapéuticos deben ir más allá de mejorar la función local y global del VI para incluir la protección contra nuevos eventos isquémicos⁷²⁷ y las arritmias subsiguientes potencialmente letales. Por lo tanto, es necesario un enfoque integral, que incluya especialistas experimentados en técnicas de imagen, insuficiencia cardíaca, arritmias y revascularización, para asegurar el tratamiento óptimo de los pacientes y mejorar los resultados.

4.4.3. Consideraciones adicionales: revascularización completa frente a revascularización parcial

La revascularización completa en la que se traten todos los vasos y estenosis responsables de la isquemia es preferible a la revascularización incompleta⁷⁵⁷. Sin embargo, varios factores influyen en la implementación de la revascularización completa, como el contexto clínico, las comorbilidades, las características anatómicas y del procedimiento, la edad avanzada y la fragilidad^{758,759}. Además, todavía no está claro si el foco de la revascularización completa debe ser anatómico o funcional. En el grupo de ICP del estudio SYNTAX (*Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*), una puntuación SYNTAX residual más alta, que indicaba revascularización anatómica incompleta, se asoció con una tasa más alta de mortalidad⁷⁶⁰. No obstante, los resultados de la revascularización anatómica incompleta pero funcionalmente completa mediante ICP fueron superiores a los resultados de la revascularización anatómica completa^{49,308,761}. Cabe destacar que estudios recientes indican que los niveles altos de isquemia residual pueden persistir a pesar de obtenerse buenos resultados angiográficos después de procedimientos complejos de implante de *stents* coronarios.

El análisis conjunto de datos a nivel de pacientes sugiere que la revascularización incompleta se asocia con un incremento de la mortalidad con respecto a la revascularización completa⁷⁶². Además, la revascularización incompleta no intencionada parece ser un marcador indirecto de la complejidad anatómica y de las comorbilidades que predisponen a una progresión más rápida de la enfermedad coronaria nativa^{760,763}. Un predictor importante de revascularización anatómica incompleta mediante ICP es la presencia de oclusiones crónicas totales. Los resultados de estudios aleatorizados muestran una mejoría de la angina y de la calidad de vida mediante ICP de las oclusiones crónicas totales^{764,765}, aunque sin una reducción del riesgo de mortalidad ni de las tasas de IM⁷⁶⁴⁻⁷⁶⁷.

Entre los pacientes con enfermedad multivaso de riesgo alto, la revascularización anatómica incompleta es más frecuente entre aquellos pacientes tratados con ICP, comparados con los

sometidos a CABG. Las tasas se sitúan en rangos del 32% al 56% para la ICP y del 30% al 37% para la CABG^{759,762,768}. No obstante, la interpretación de estos datos es compleja debido a varios factores. En primer lugar, no hay una definición uniforme de revascularización completa^{769,770}. En segundo lugar, aunque la revascularización completa con ICP se puede evaluar inmediatamente después del procedimiento, muchos pacientes requieren procedimientos por etapas para alcanzar la revascularización completa. En tercer lugar, durante el primer año tras la cirugía de revascularización, el 20-40% de los pacientes pueden desarrollar un fracaso asintomático del injerto determinado mediante angio-TAC⁷⁷¹⁻⁷⁷³. Por todo ello, la selección de la modalidad de revascularización no puede estar basada únicamente en el grado de completitud de la revascularización, sino que debe determinarse mediante decisiones compartidas y la evaluación de la relación entre el riesgo y el beneficio.

4.4.4. Evaluación clínica del riesgo y de la complejidad anatómica

Aunque tanto la cirugía de revascularización como el intervencionismo coronario han experimentado continuos avances tecnológicos a lo largo del tiempo^{774,775}, se debe evaluar en profundidad el beneficio potencial de la revascularización frente a los riesgos de las intervenciones. El modelo de riesgo STS-PROM (*Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality*) ha demostrado ser más efectivo que el modelo EuroSCORE II para la predicción de la mortalidad y las complicaciones perioperatorias en pacientes tratados con CABG debido a su recalibración continua⁷⁷⁶. También ha mostrado una capacidad satisfactoria de discriminación para la muerte por cualquier causa a los 30 días en pacientes sometidos a CABG, permitiendo la diferenciación del riesgo de mortalidad quirúrgica alto (> 8%) e intermedio (4-8%) del riesgo bajo (< 4%). Aunque fue diseñado inicialmente para la evaluación del riesgo quirúrgico, la escala STS-PROM también puede usarse para evaluar el riesgo de la revascularización mediante ICP en pacientes con enfermedad multivaso, ya que estudios recientes³²⁶ han mostrado tasas similares de mortalidad tanto para las ICP como para la CABG. Sin embargo, en pacientes con enfermedad de tronco común izquierdo del estudio EXCEL (*Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization*), los modelos de riesgo STS fueron efectivos en cuanto a la predicción de los resultados de la CABG, pero no para la ICP en lo que respecta a la mortalidad perioperatoria y la insuficiencia renal⁷⁷⁷. Curiosamente, el modelo STS de riesgo de ictus fue más efectivo en la predicción de resultados de la ICP, comparada con la CABG. Son necesarias más herramientas de predicción de riesgo para la estimación de eventos adversos tras la revascularización en tronco común izquierdo con CABG o ICP. Se ha observado que otros factores clínicos, como la fragilidad o la cirrosis hepática^{778,779}, aumentan el riesgo de mortalidad posoperatoria y deben tenerse en cuenta en el proceso de toma de decisiones⁷⁸⁰.

El método SYNTAX se desarrolló prospectivamente como una herramienta angiográfica de estratificación para cuantificar la complejidad de las lesiones coronarias en pacientes con enfermedad coronaria en tronco común izquierdo o con enfermedad multivaso y para ayudar al equipo cardiológico a tomar decisiones sobre el procedimiento más adecuado de revascularización⁷⁸¹, aunque tiene limitaciones. En primer lugar, es un método que consume tiempo y requiere una evaluación angiográfica detallada en cada sesión. En segundo lugar, existe una variabilidad interobservador

considerable, ya que se ha reportado una mala correlación entre el cálculo del operador y del laboratorio central⁷⁷⁹. En tercer lugar, se trata de una escala anatómica que cuantifica la obstrucción, pero no la carga de la placa. Y, en cuarto lugar, no tiene en cuenta las variables fisiológicas y clínicas⁷⁸². El aprendizaje automático puede agilizar este proceso, generando información pronóstica que es superior a las escalas clínicas de riesgo⁷⁸³ y relevante para la toma de decisiones clínicas.

La escala SYNTAX II se desarrolló combinando características clínicas y anatómicas para guiar mejor la toma de decisiones entre la CABG y la ICP que la escala SYNTAX anatómica^{784,785}. Aunque la utilidad de la escala SYNTAX II se demostró en varios estudios⁷⁸⁵⁻⁷⁸⁷, en el estudio EXCEL sobreestimó la mortalidad por cualquier causa a los 4 años⁷⁸⁸. La versión actualizada, escala SYNTAX II 2020, que empleó los datos SYNTAXES (*SYNTAX Extended Survival*) y fue validada en las poblaciones de los estudios FREEDOM, BEST y PRE-COMBAT⁸⁹, mostró una capacidad modesta de discriminación para predecir los MACE a los 5 años (índice C para ICP y CABG de 0,62 y 0,67, respectivamente) y una discriminación aceptable para la predicción de la mortalidad a los 10 años. Otro estudio de validación indicó que la escala tiene una capacidad aceptable de discriminación para la mortalidad por cualquier causa a los 5 años en una cohorte japonesa con enfermedad coronaria en tronco común izquierdo o enfermedad multivascular⁷⁸⁷, pero no se ha realizado la validación externa en estudios prospectivos⁷⁸³.

La escala BCIS-JS (*British Cardiovascular Intervention Society myocardial jeopardy score*) es una alternativa a la escala SYNTAX que permite evaluar la gravedad y la extensión de la enfermedad coronaria. Ha demostrado ser efectiva para la predicción de la mortalidad tras las ICP y la evaluación de la revascularización completa⁷⁹⁰, pero su uso no es tan generalizado como la escala SYNTAX.

4.4.5. Elección de la modalidad de revascularización miocárdica

Ambas modalidades de revascularización miocárdica—ICP y CABG—pueden lograr resultados excelentes, aunque mediante mecanismos diferentes y en pacientes adecuadamente seleccionados, cuando el TMDG fracasa.

4.4.5.1. Pacientes con enfermedad coronaria de uno o dos vasos

Los datos de estudios aleatorizados y análisis de subgrupos de estudios que incluyeron un espectro más amplio de pacientes con enfermedad coronaria muestran un rendimiento similar de las ICP y la CABG en pacientes con enfermedad coronaria de uno o dos vasos, con o sin afectación de segmentos proximales de la DA, en términos de muerte, ictus o IM⁷⁹¹⁻⁷⁹⁷. En pacientes con lesiones complejas en la DA, la necesidad de repetir la revascularización fue más frecuente tras las ICP que la CABG⁷⁹⁷, pero la CABG es un procedimiento más invasivo con riesgos inherentes, y hospitalizaciones y tiempo de recuperación más largo⁷⁵⁸.

4.4.5.2. Pacientes con enfermedad coronaria del tronco común no protegido

En las últimas dos décadas varios estudios han comparado la ICP con la CABG en pacientes con enfermedad coronaria multivascular, con o sin enfermedad del tronco común no protegido (tabla 9)^{326,728,730,798-801}. Los pacientes incluidos en estos estudios tenían que cumplir los criterios

de elegibilidad tanto para CABG como ICP con un nivel de riesgo aceptable, y su anatomía coronaria tenía que permitir la revascularización completa con ambos procedimientos. Sin embargo, debido a los estrictos criterios de inclusión solo una pequeña proporción de pacientes elegibles (entre el 6% y el 40%) fue reclutada para los estudios^{798,801}. Los estrictos criterios de inclusión llevaron al reclutamiento de una población relativamente joven con una carga menor de comorbilidades (edad media < 66 años)^{728,730,798,801}.

Los metanálisis de estudios aleatorizados muestran que el riesgo de muerte es similar para la CABG y la ICP en pacientes con enfermedad de tronco común izquierdo, incluso para pacientes con una puntuación SYNTAX alta, hasta 5-10 años después de la intervención. Sin embargo, el riesgo de ictus es mayor con la CABG, mientras que el riesgo de IM espontáneo es más alto con ICP^{728,730,800,802-804}. En un metanálisis de datos individuales de pacientes de cuatro estudios aleatorizados⁷³⁰, la mortalidad a lo largo de 5 años no fue estadísticamente diferente entre los pacientes tratados con IPC o con CABG (11,2% frente al 10,2%; HR, 1,10; IC95%, 0,91-1,32; P = 0,33; diferencia absoluta de riesgo del 0,9%). Se observó un efecto similar del tratamiento para la mortalidad a los 10 años (22,4% frente al 20,4%; HR, 1,10; IC95%, 0,93-1,29; P = 0,25; diferencia absoluta de riesgo del 2,0%). El IM espontáneo fue menos frecuente en el brazo asignado a CABG (6,2% frente al 2,6%; HR, 2,35; IC95%, 1,71-3,23; P < =,0001; diferencia absoluta de riesgo del 3,5%), mientras que los resultados del IM periprocedimiento se diferenciaron dependiendo de si en el análisis se usó la definición de IM del protocolo o la definición universal (usada solo en dos estudios). La incidencia del ictus no fue estadísticamente diferente en general (2,7% frente al 3,1%; HR, 0,84; IC95%, 0,59-1,21; P = 0,36; diferencia absoluta de riesgo de -0,4%); aunque en un análisis preespecificado de los primeros 12 meses de seguimiento, la incidencia de ictus fue inferior tras las ICP que tras la CABG (0,6% frente al 1,6%; HR, 0,37; IC95%, 0,19-0,69; P = 0,002; diferencia absoluta de riesgo del -1,0%)⁷⁸². Un análisis de subgrupos basado en la escala SYNTAX y en el número de vasos coronarios afectados no reveló ninguna diferencia en la mortalidad por cualquier causa entre la CABG y la ICP para una puntuación SYNTAX ≤ 32 o estenosis en tronco común izquierdo y sin enfermedad en otro vaso o en 1 vaso. En cambio, se observó una tendencia a una incidencia mayor de la mortalidad por cualquier causa con las ICP y una puntuación SYNTAX > 32 (HR, 1,30; IC95% 1, 0,92-1,84) y/o estenosis en tronco común izquierdo y enfermedad en dos o tres vasos (HR, 1,25; IC95%, 0,97-1,60)⁷⁸². Cabe destacar que las estenosis en tronco común izquierdo incluyeron bifurcaciones distales en el 75% de los pacientes, y la ausencia de una estenosis en bifurcación no tuvo un impacto en la mortalidad⁷³⁰. Las lesiones que involucran la bifurcación del tronco común izquierdo (definidas como Medina 1,1,1 o 0,1,1 y en las que tanto la rama principal como la lateral tienen una estenosis > 50% y un diámetro de referencia ≥ 2,75 mm)⁸⁰⁵, que frecuentemente requieren ser tratadas con técnicas de dos *stents*, tienen peores resultados clínicos que las lesiones que no afectan a la bifurcación⁸⁰⁶⁻⁸⁰⁸. Pese a los excelentes resultados angiográficos del implante de *stents* en bifurcación del tronco común izquierdo, un 13% de los pacientes presentan isquemia residual que, a su vez, se asocia con una mortalidad cardiovascular más alta a largo plazo⁸⁰⁹. El uso de técnicas de imagen intracoronaria para optimizar la expansión del *stent* y prevenir el atrapamiento de ramas laterales puede mejorar los resultados de las ICP de estenosis en bifurcación del tronco común izquierdo⁸¹⁰.

Tabla 9. Resumen de la evidencia de estudios comparativos entre las intervenciones coronarias percutáneas y la cirugía de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad coronaria de tronco común

Estudio	Población del estudio	Criterio principal de valoración	Seguimiento	Hallazgos
PRECOMBAT (no inferioridad) ⁸¹⁴	600 pacientes con nuevo diagnóstico de EAC-TCI y, previamente, angina estable, angina inestable, isquemia silente o IAMSEST	Muerte por cualquier causa, IM, ictus o revascularización del vaso diana por isquemia	2 años	Seguimiento a un año: 8,7% y 6,7% del objetivo principal para ICP y CABG, respectivamente, diferencia absoluta de riesgo del 2% (IC95% del -1,6% a 5-6%), P = 0,01 para la no inferioridad Seguimiento a los 2 años: 12,2% y 8,1% del objetivo principal para ICP y CABG, respectivamente, HR 1,50 (IC95%, 0,90-2,52), P = 0,12
PRECOMBAT (seguimiento extendido) ⁸¹⁵			5 años	17,5% y 14,3% del objetivo principal para ICP y CABG, respectivamente, HR 1,27 (IC95%, 0,84-1,90), P = 0,26
PRECOMBAT (seguimiento extendido) ⁸¹⁶			11,3 años (media)	29,8% y 24,7% del objetivo principal para ICP y CABG, respectivamente, HR 1,25 (IC95%, 0,93-1,69)
SYNTAX ⁸¹⁷	1.800 pacientes con nuevo diagnóstico de enfermedad de tres vasos (n = 1095) y EAC-TCI (n = 795)	Muerte por cualquier causa, ictus, IM y repetición de la revascularización	1 año	Para el grupo de EAC-TCI: 15,8% y 13,7% del objetivo principal para ICP y CABG, respectivamente; P = 0,44
SYNTAX ⁸¹⁸			3 años	Para el grupo de EAC-TCI: 26,8% y 22,3% del objetivo principal para ICP y CABG, respectivamente; P = 0,20
SYNTAX ⁸¹³			5 años	Para el grupo de EAC-TCI: 36,9% y 31,0% del objetivo principal para ICP y CABG, respectivamente, HR 1,25 (IC95%, 0,93-1,69), P = 0,12
SYNTAX (seguimiento extendido) ⁷⁹⁵		Muerte por cualquier causa	10 años	Para el grupo de EAC-TCI: 27% y 28% del objetivo principal para ICP y CABG, respectivamente, HR 0,92 (IC95%, 0,69-1,22)
NOBLE (hipótesis de no inferioridad) ⁸¹⁹	1.201 pacientes con EAC-TCI y, previamente, angina estable, angina inestable o IAMSEST	Muerte por cualquier causa, IM no relacionado con el procedimiento, cualquier repetición de la revascularización coronaria o ictus	3,1 años (media)	28% y 18% del objetivo principal para ICP y CABG, respectivamente, HR 1,51 (IC95%, 1,13-2,00), P = 0,004 para la superioridad
NOBLE (seguimiento extendido) ⁸²⁰			4,9 años (media)	28% y 19% del objetivo principal para ICP y CABG, respectivamente, HR 1,58 (IC95%, 1,24-2,01), P < 0,001 para la superioridad
EXCEL (hipótesis de no inferioridad) ⁸²¹	1.905 pacientes con EAC-TCI con complejidad anatómica baja o intermedia (puntuación SYNTAX ≤ 32)	Muerte por cualquier causa, ictus o IM	3 años (media)	15,4% y 14,7% del objetivo principal para ICP y CABG, respectivamente, diferencia absoluta de riesgo del 0,7% (límite superior del IC97,5%: 4%), P = ,02 para la no inferioridad; HR, 1,00 (IC95%, 0,79-1,26), P = 0,98 para la superioridad
EXCEL (seguimiento extendido) ⁸²²			5 años	22,0% y 19,2% del objetivo principal para ICP y CABG, respectivamente, diferencia absoluta de riesgo del 2,8% (IC95%, -0,9 a 6,5), P = 0,13; OR, 1,19 (IC95%, 0,95-1,50)

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC-TCI: enfermedad arterial coronaria de tronco común izquierdo; HR: *hazard ratio*; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; IC: intervalo de confianza; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; OR: *odds ratio*.

La experiencia del operador puede afectar significativamente los resultados tras los procedimientos intervencionistas. Un estudio de un centro chino mostró que los operadores con mayor volumen de procedimientos (> 15 al año) tuvieron mejores resultados en las ICP de tronco común izquierdo no protegido⁸¹¹. Un análisis de resultados de la base de datos de ICP de la *British Cardiovascular Intervention Society*, que incluyó 6.724 pacientes tratados con ICP de tronco común izquierdo no protegido entre 2012 y 2014, reveló que el volumen de procedimientos realizados por el operador tiene un papel significativo en la determinación de los resultados de las ICP en este contexto⁸¹². Si bien los operadores con alto volumen de casos realizaron intervenciones en pacientes con mayor carga de morbilidad y complejidad de la enfermedad coronaria, comparados con operadores con menos volumen de casos, la supervivencia a los 12 meses fue menor en los casos realizados por operadores con alto volumen de procedimientos [odds ratio (OR), 0,54; IC95%, 0,39-0,73]. Sin embargo, se observó una relación estrecha entre el volumen de intervenciones realizadas por el operador y una supervivencia mayor a los 12 meses ($P < 0,001$).

El Grupo de Trabajo Conjunto de la ESC/EACTS 2022 (*European Association for Cardio-Thoracic Surgery*) revisó recientemente las recomendaciones de la guía de 2018 sobre la revascularización de estenosis de tronco común izquierdo en pacientes con riesgo quirúrgico bajo y anatomía tratable mediante ICP o CABG⁷⁸². La revisión se basó fundamentalmente en un metanálisis reciente a nivel de pacientes individuales⁷³⁰ sobre los resultados a largo plazo de la CABG e ICP de enfermedad coronaria de tronco común izquierdo de cuatro estudios aleatorizados que incluyeron 4.394 pacientes entre marzo de 2005 y enero de 2015. La revisión confirmó que para pacientes estables con SCC y enfermedad de tronco común izquierdo que necesitaban revascularización ambas opciones de tratamiento eran clínicamente razonables, teniendo en cuenta las preferencias de los pacientes, la experiencia y el volumen de intervenciones de los operadores del centro. Se propuso que la revascularización mediante CABG era la opción recomendada de clase I y nivel de evidencia A, mientras que la ICP se recomendó con clase IIa y nivel de evidencia A. La presente guía confirma que, en pacientes tratables mediante ambas modalidades, se recomienda la CABG frente a la ICP como la modalidad preferida de revascularización, dado el menor riesgo de IM espontáneo y de repetición de la revascularización^{730,782}. Así mismo, se reconoce que en pacientes con estenosis significativas de tronco común izquierdo con complejidad baja (puntuación SYNTAX ≤ 22), en los que las ICP pueden proporcionar una revascularización completa equivalente a la CABG, se recomienda el tratamiento con ICP como alternativa a la CABG, debido a que es una técnica menos invasiva con una supervivencia no inferior^{718,728,730,802,813}.

4.4.5.3. Pacientes con enfermedad coronaria multivaso

Los estudios SYNTAX y SYNTAXES, que compararon la ICP frente a la CABG para el tratamiento de la enfermedad coronaria multivaso con o sin afectación de tronco común izquierdo no protegido, encontraron diferencias en términos de supervivencia y ausencia de eventos cardiovasculares dependiendo de la puntuación SYNTAX^{795,798,823}. Los resultados publicados recientemente del seguimiento a los 10 años del estudio SYNTAX (estudio SYNTAXES) indican tasas similares de muerte por cualquier causa con ambas modalidades de revascularización⁷⁹⁵, mientras que la mortalidad fue significativamente más alta en pacientes con una puntuación

SYNTAX ≥ 33 que fueron asignados aleatoriamente a ICP (HR, 1,41; IC95%, 1,05-1,89)⁷⁹⁵. Se ha observado una diferencia significativa de la mortalidad a los 5 años entre la ICP y la CABG en pacientes con enfermedad coronaria multivaso compleja y diabetes mellitus (15,7% tras ICP frente al 10,7% tras CABG; HR, 1,44; IC95%, 1,20-1,77; $P = 0,0001$)⁷²⁸.

En el estudio FREEDOM (*Strategies for Multivessel Revascularization in Patients with Diabetes*), un total de 1.900 pacientes con diabetes y enfermedad multivaso sin afectación de tronco común izquierdo fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con CABG o ICP (SLF de primera generación). Los resultados en el seguimiento medio de 3,8 años (rango intercuartílico, 2,5-4,9 años) mostraron una mortalidad por cualquier causa más alta en el grupo de ICP frente al grupo de CABG (24,3% frente al 18,3%; $P = 0,01$)⁸⁰¹. De todos los centros que participaron en el estudio solo 25 centros aceptaron participar en el seguimiento extendido y, por tanto, solo el 49,6% de los pacientes tuvieron un seguimiento de hasta 8 años, lo cual limitó el poder estadístico del estudio. No hubo diferencias significativas en la tasa de mortalidad por cualquier causa de los pacientes que tuvieron seguimiento extendido asignados a ICP o a CABG (23,7% frente al 18,7%; HR, 1,32; IC95%, 0,97-1,79; $P = 0,076$). En el análisis multivariable surgió una interacción significativa entre la edad de los pacientes y el beneficio relativo a la supervivencia a largo plazo de la cirugía de revascularización coronaria. Los pacientes más jóvenes que la edad media al inicio del estudio (63,3 años) obtuvieron un beneficio mayor de la CABG; la mortalidad de los pacientes $\leq 63,3$ años fue del 20,7% (ICP) frente al 10,2% (CABG); la mortalidad de los pacientes $> 63,3$ años fue del 26,3% frente al 27,6% ($P = 0,01$ para la interacción)⁸²⁴.

4.4.5.4. Impacto del uso de la guía de presión para guiar las intervenciones coronarias percutáneas en pacientes con enfermedad coronaria multivaso

De forma constante, los estudios clínicos que incluyeron pacientes con enfermedad coronaria multivaso han observado tasas más altas de repetición de la revascularización tras las ICP respecto a la CABG, con un impacto significativo en los resultados⁸²⁵. El uso de SLF de nueva generación se ha traducido en una disminución de las tasas de repetición de la revascularización tras las ICP^{725,795,802,820}. Las ICP guiadas por la RFF ha llevado a tasas más bajas de revascularización comparadas con las ICP guiadas por angiografía, con menos *stents* implantados en el grupo de RFF⁸²⁶.

En el estudio FAME 3, un total de 1.500 pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos sin afectación de tronco común izquierdo fueron asignados aleatoriamente a ICP con SLF de segunda generación (*stents* liberadores de zotarolimus con polímero duradero) guiada por RFF o a CABG³²⁶. En el primer año de seguimiento, la incidencia del objetivo compuesto de MACCE [eventos cardíacos adversos mayores (muerte por cualquier causa, IM, ictus o repetición de la revascularización) o eventos cerebrovasculares] fue del 10,6% en los pacientes asignados a ICP guiada por RFF y del 6,9% en los pacientes asignados a cirugía de revascularización (HR, 1,5; IC95%, 1,1-2,2), hallazgos que no fueron consistentes con la no inferioridad ($P = 0,35$ para la no inferioridad)³²⁶. A los 3 años de seguimiento se mantuvo una tasa significativamente alta de MACCE en el grupo de ICP comparada con CABG (18,6% frente al 12,5%; HR, 1,5; IC95%, 1,2-2,0; $P = 0,002$), consistente con los resultados del primer año de seguimiento. Sin embargo, no hubo diferencias en la incidencia del objetivo compuesto de muerte, IM o ictus tras la ICP guiada por RFF

comparada con CABG (12,0% frente al 9,2%; HR, 1,3; IC95%, 0,98-1,83; $P = 0,07$). Las tasas de muerte (4,1% frente al 3,9%; HR, 1,0; IC95%, 0,6-1,7; $P = 0,88$) e ictus (1,6% frente al 2,0%; HR, 0,8; IC95%, 0,4-1,7; $P = 0,56$) no fueron diferentes, mientras que el IM ocurrió más frecuentemente tras las ICP (7,0% frente al 4,2%; HR, 1,7; IC95%, 1,1-2,7; $P = 0,02$)⁸²⁷, al igual que la repetición de la revascularización (11,1% frente al 5,9%; HR, 1,9; IC95%, 1,3-2,7; $P = 0,001$). Cabe destacar que tanto con la ICP como con la CABG, las tasas de eventos fueron más bajas (alrededor de la mitad para la mortalidad) que las de la cohorte del estudio SYNTAX de pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos. Así mismo, hubo una diferencia más estrecha en las tasas de IM entre las dos modalidades de revascularización, probablemente debido a los avances en los procedimientos de ICP y CABG y los progresos en el TMDG. En pacientes con enfermedad coronaria menos compleja (puntuación SYNTAX ≤ 22) los resultados fueron igual de favorables que tras la CABG.

4.4.5.5. Intervención coronaria percutánea virtual: combinación del mapeo de la presión coronaria y la anatomía coronaria para planificar las intervenciones coronarias percutáneas

Existe evidencia creciente del impacto la RFF/iFR/QFR post-ICP en los resultados del intervencionismo coronario percutáneo⁸²⁸⁻⁸³³. Un cuarto de estos pacientes tiene isquemia residual ($FFR < 0,80$ o $iFR \leq 0,89$) tras el éxito angiográfico de la intervención, con cerca del 80% de los casos atribuible a lesiones focales no identificadas en la angiografía⁸³⁰. Un estudio aleatorizado reportó que el iFR/RFF post-ICP puede mejorar mediante una intervención coronaria adicional, incluida la post-dilatación y el implante adicional de *stents*, aunque sigue estando en $\leq 0,80$ en el 18% de los casos⁸²⁹. Los resultados preliminares demuestran que la combinación de mapeo invasivo de la presión coronaria mediante retroceso de iFR y el mapeo de la QFR superpuesta a la información anatómica de la angiografía invasiva predicen con precisión la presión coronaria post-ICP para cualquier localización o longitud del *stent*, como parte de una estrategia de «ICP virtual»^{348,834} y, además permite la modificación del plan del procedimiento en alrededor del 30% de los casos⁸³⁵. El estudio AQVA (*Angio-based Quantitative Flow Ratio Virtual PCI Versus Conventional Angio-guided PCI in the Achievement of an Optimal Post-PCI QFR*; $n = 300$) demostró que la estrategia de ICP virtual basada en QFR/ACI se asoció con una tasa más alta de $QFR \geq 0,90$ post-ICP, comparada con la ICP guiada por angiografía (93,4% frente al 84,9%, $P = 0,009$)⁸³⁶. El estudio DEFINE GPS (NCT04451044) está investigando actualmente el beneficio clínico del mapeo de la presión coronaria antes de la intervención con retroceso de iFR e «ICP virtual» para profundizar en esta cuestión y mejorar los resultados clínicos tras las ICP.

La ICP virtual se puede realizar combinando la información anatómica de la angio-TAC con la RFF derivada de TC. La ICP virtual guiada por RFF-TC/angio-TAC tiene dos ventajas teóricas sobre la ICP guiada por angiografía invasiva (ACI): (i) no requiere investigación invasiva, y (ii) proporciona información sobre la pared del vaso y la composición de la placa⁸³⁷. La ICP virtual guiada por RFF-TC/angio-TAC ha demostrado su capacidad para predecir con precisión la RFF post-ICP⁸³⁸ y para modificar el plan de los procedimientos de ICP en el 31% de las lesiones y el 45% de los pacientes⁸³⁹. El estudio *Precise Procedural and PCI Plan* (P4; NCT05253677) investiga actualmente el beneficio clínico de la ICP virtual basada en el iFR para profundizar en el conocimiento de esta estrategia y mejorar los resultados clínicos tras las ICP.

4.4.5.6. Impacto de la imagen intracoronaria para guiar las intervenciones coronarias percutáneas en pacientes con enfermedad coronaria multivaso

Tres grandes estudios aleatorizados han investigado recientemente el beneficio clínico de la imagen intracoronaria durante las ICP «complejas». El estudio RENOVATE-COMPLEX PCI⁸⁴⁰ investigó el beneficio del IVUS (74% IVUS, 26% OCT), mientras que los estudios OCTOBER⁸¹⁰ e ILUMIEN IV⁸⁴¹ investigaron el beneficio de la OCT. Cabe señalar que los estudios OCTOBER (lesiones en bifurcación) y RENOVATECOMPLEX PCI (lesiones en bifurcación, lesiones largas, oclusiones crónicas totales) se centraron en lesiones «anatómicamente» complejas, mientras que en el estudio ILUMIEN IV la «complejidad» se definió por el contexto clínico (DM e IAMCEST/IAMSEST) y las características anatómicas de las lesiones.

En el estudio RENOVATE-COMPLEX PCI, la ICP guiada por imagen intravascular se asoció con un riesgo más bajo del objetivo compuesto de muerte por causas cardíacas, IM relacionado con el vaso diana o revascularización del vaso diana por criterios clínicos, comparada con la ICP guiada por angiografía, en el seguimiento a los 2 años (7,7% frente al 12,3%; HR, 0,64; IC95%, 0,45-0,89; $P = 0,008$)⁸⁴⁰.

En el estudio OCTOBER, la ICP guiada por OCT llevó a un menor riesgo del criterio combinado de muerte por causas cardíacas, IM relacionado con el vaso diana o revascularización del vaso diana por isquemia, comparada con la ICP guiada por angiografía, a los 2 años de seguimiento (10,1% frente al 14,1%; HR, 0,70; IC95%, 0,50-0,98; $P = 0,035$)⁸¹⁰. En el estudio ILUMIEN IV, la ICP guiada por OCT no logró disminuir la tasa del objetivo principal de valoración de fracaso del vaso diana, definido como muerte por causas cardíacas, IM relacionado con el vaso diana o revascularización del vaso diana por isquemia (7,4% frente al 8,2%; HR, 0,90; IC95%, 0,67-1,19; $P = 0,45$), mientras que la incidencia de trombosis del *stent* probable/confirmada disminuyó significativamente en las ICP guiadas por OCT, comparadas con las ICP guiadas por angiografía (0,5% frente al 1,4%; HR, 0,36; IC95%, 0,14-0,91; $P = 0,02$)⁸⁴¹.

4.4.5.7. Revascularización híbrida para pacientes con enfermedad coronaria multivaso

Los injertos de arteria mamaria interna izquierda (LIMA) a la arteria descendente anterior (DA) y los injertos arteriales múltiples reducen el riesgo de oclusión del injerto y, por tanto, aumentan la longevidad de la revascularización tras la CABG^{842,843}. La revascularización híbrida de la enfermedad coronaria multivaso mediante cirugía de revascularización coronaria mínimamente invasiva (MIDCAB)-DA más ICP de las arterias restantes puede ser una opción alternativa. La revascularización híbrida sin circulación extracorpórea parece una opción razonable para pacientes con riesgo quirúrgico moderado o alto al evitarse el uso de la derivación cardiopulmonar. Pese a ser un concepto muy atractivo, la frecuencia de los procedimientos de revascularización híbrida sigue siendo muy baja, representando cerca del 0,1% de las revascularizaciones quirúrgicas⁸⁴⁴. Se dispone de escasos datos sobre la comparación entre la revascularización híbrida frente a la CABG o ICP convencionales. Los datos de registros indican tasas más altas de sangrado, insuficiencia renal, IM e insuficiencia cardíaca asociadas a la revascularización híbrida, comparada con la ICP sola⁸⁴⁴, mientras que un estudio aleatorizado de pequeño tamaño reportó resultados clínicos similares a largo plazo⁸⁴⁵. Parece complicado desarrollar estudios aleatorizados grandes para investigar sobre esta cuestión. El reciente estudio

sobre revascularización coronaria híbrida promovido por el *National Heart, Lung, and Blood Institute (Hybrid Coronary Revascularization Trial; NCT03089398)* se interrumpió prematuramente debido al lento reclutamiento, con solo 200 pacientes reclutados en 5 años.

4.4.6. Toma de decisiones compartida entre el médico y el paciente sobre la realización de revascularización y la elección de la modalidad

La toma de decisiones compartida entre pacientes y profesionales de la salud, basada en la atención centrada en el paciente, se considera un proceso fundamental para definir la estrategia terapéutica apropiada. Los aspectos esenciales de la toma de decisiones compartida son: la explicación completa y precisa de la enfermedad; la presentación y descripción de las opciones terapéuticas; la discusión sobre los riesgos y beneficios potenciales de cada procedimiento y su impacto en la calidad de vida; la consideración de las preferencias y objetivos de los pacientes; y la explicación detallada de cada paso del posoperatorio y del seguimiento. Un proceso inadecuado de toma de decisiones compartida se asocia con peores resultados físicos y mentales, una menor adherencia al tratamiento y un aumento del número de consultas en urgencias⁸⁴⁶⁻⁸⁴⁸. La toma de decisiones compartida y las reuniones con miembros de la familia aumenta la confianza de los pacientes en sus médicos y promueve una mayor adherencia a las decisiones terapéuticas. La toma de decisiones compartida y la educación del paciente sobre la salud, que tenga en cuenta las características del paciente, su estado mental, creencias culturales y nivel de educación, se asocian, por tanto, con un mayor conocimiento de los pacientes y una calidad de vida mejor, así como con niveles más bajos de ansiedad y depresión⁸⁴⁹⁻⁸⁵¹.

El diálogo con los pacientes y familiares, usando un lenguaje claro y sencillo, sobre los beneficios y los riesgos de los procedimientos a corto y largo plazo—como la supervivencia, el alivio de la angina, la calidad de vida, la posible necesidad de una reintervención más adelante, la necesidad de medidas de prevención y las incertidumbres relativas a las distintas estrategias de tratamiento—tiene suma importancia. Si bien las recomendaciones actuales se basan fundamentalmente en la capacidad de los tratamientos para reducir los eventos adversos, incluida la mayor supervivencia, existe un interés creciente en las medidas de resultados referidos por los pacientes (PROMs)⁸⁵². Los pacientes no están interesados únicamente en saber el impacto de los tratamientos en el pronóstico, sino también en la calidad de vida tal como la perciben ellos⁸⁵³. Se debe respetar el derecho de los pacientes a rechazar la opción de tratamiento recomendada por el equipo cardiológico. La negativa del paciente a recibir el tratamiento recomendado se debe recoger en

un documento escrito después de que el paciente haya recibido la información necesaria. En estos casos, el equipo cardiológico puede ofrecer al paciente una opción alternativa de tratamiento.

El equipo cardiológico multidisciplinario del centro o de instituciones asociadas (modelo *Hub-Spoke*)—compuesto de cardiólogos clínicos o no intervencionistas, cirujanos cardíacos y cardiólogos intervencionistas, además de anestesiólogos y otros especialistas de la salud, si se considera necesario—debe proporcionar un proceso equilibrado de toma de decisiones compartida.

La transparencia en la obtención del consentimiento informado es crítica, particularmente cuando se debaten opciones de tratamiento. Los casos complejos, como es el caso de los pacientes con enfermedad coronaria anatómica compleja y comorbilidades no cardíacas significativas, deben ser valorados por el equipo cardiológico, que tendrá en cuenta otras características de los pacientes que no siempre se incluyen en las bases de datos tradicionales, como la fragilidad. La falta de acuerdo entre el equipo cardiológico y las recomendaciones de las guías es frecuente en cuanto a la revascularización de los pacientes con enfermedad coronaria compleja y pacientes tratados en centros sin servicio de cirugía cardíaca. Estos pacientes tienen un riesgo más alto de mortalidad a medio plazo⁸⁵⁴.

En todos los casos es necesario disponer de tiempo suficiente para evaluar toda la información recabada y para explicar y discutir los hallazgos con cada paciente. La justificación de una decisión y el consenso sobre el tratamiento óptimo de revascularización deben quedar documentados en la historia del paciente. Si bien la decisión del equipo cardiológico se basa fundamentalmente en los beneficios relativos a la supervivencia a largo plazo, se deben respetar las preferencias de los pacientes^{853,855,856}.

4.4.7. Protocolos institucionales, rutas asistenciales y calidad de los cuidados

Los protocolos institucionales, desarrollados por el equipo cardiológico en concordancia con las GPC actuales, deben establecer criterios anatómicos y funcionales específicos de la complejidad de la enfermedad y subgrupos clínicos específicos de pacientes con riesgo para cirugía o intervención cardíaca que pueden o no ser tratados de inmediato. Estos protocolos deben estar incorporados en las rutas asistenciales, con reuniones regulares para evaluar las indicaciones realizadas de revascularización miocárdica y para monitorizar la seguridad y la eficacia de los procedimientos, asegurando la calidad de la atención médica proporcionada a los pacientes. Los protocolos colaborativos son necesarios cuando el centro no dispone de cirugía cardíaca, estableciéndose reuniones a distancia del equipo cardiológico.

Recomendaciones - tabla 22. Recomendaciones sobre la revascularización para pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 22)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Consentimiento informado y decisiones compartidas		
Se recomienda que los pacientes programados para revascularización percutánea o quirúrgica reciban información completa sobre los beneficios, riesgo, consecuencias terapéuticas y alternativas a la revascularización, como parte del proceso de toma de decisiones compartida ^{847,848,857}	I	C
Para definir la estrategia óptima de tratamiento en casos clínicos complejos, particularmente cuando la CABG y la ICP tienen en mismo nivel de recomendación, se recomienda la discusión del equipo cardiológico, formado por cardiólogos intervencionistas, cirujanos cardíacos y cardiólogos no intervencionistas, además de otros especialistas si está indicado, con el objetivo de seleccionar la opción de tratamiento más adecuada para mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes	I	C

Continúa

Se recomienda comunicar la propuesta del equipo cardiológico de forma equilibrada y empleando un lenguaje que el paciente pueda comprender	I	C
Se recomienda que la decisión de realizar la revascularización y la modalidad esté centrada en el paciente, considerando sus preferencias, sus conocimientos sobre salud, sus circunstancias culturales y el apoyo social ⁸⁴⁹⁻⁸⁵¹	I	C
Se recomienda que el equipo cardiológico del centro o con un centro asociado desarrolle protocolos institucionales para implementar la estrategia de revascularización más adecuada de acuerdo a las guías actuales ^{855,856,858}	I	C
Revascularización para mejorar los resultados		
Pacientes con síndrome coronario crónico y fracción de eyección del VI > 35%		
Para pacientes con SCC y FEVI > 35% se recomienda la revascularización miocárdica, además de TMDG, en caso de estenosis funcionalmente significativa en tronco común izquierdo para mejorar la supervivencia ^{718,719,859,860}	I	A
Para pacientes con SCC y FEVI > 35% se recomienda la revascularización miocárdica, además de TMDG, en caso de enfermedad de tres vasos funcionalmente significativa para mejorar la supervivencia a largo plazo y reducir la mortalidad a largo plazo y el riesgo de IM espontáneo ^{55,56,317,732-734}	I	A
Para pacientes con SCC y FEVI > 35% se recomienda la revascularización miocárdica, además de TMDG, en caso de enfermedad de uno o dos vasos que afecta a segmentos proximales de la DA, para reducir la mortalidad cardiovascular a largo plazo y el riesgo de IM espontáneo ^{55,56,317,719,732-734}	I	B
Pacientes con síndrome coronario crónico y fracción de eyección del VI ≤ 35%		
Para pacientes con SCC y FEVI ≤ 35% se recomienda elegir entre revascularización o tratamiento médico solo, tras una evaluación detallada, preferiblemente del equipo cardiológico, de la anatomía coronaria, la correlación entre la enfermedad coronaria y la disfunción del VI, las comorbilidades, la esperanza de vida, la relación riesgo-beneficio individual y las perspectivas del paciente	I	C
En pacientes con SCC y enfermedad coronaria multivaso y FEVI ≤ 35% que son aptos para cirugía, se recomienda la revascularización coronaria mediante CABG frente al tratamiento médico solo, para mejorar la supervivencia a largo plazo ^{53,54,749,861}	I	B
En algunos pacientes con SCC, enfermedad multivaso significativa y FEVI ≤ 35% que tienen riesgo quirúrgico alto o no son operables, se puede considerar la ICP como una alternativa a la CABG ^{526,729}	IIb	B
Revascularización para mejorar los síntomas		
Para pacientes con SCC y angina persistente o síntomas equivalentes, pese a recibir tratamiento médico basado en las guías, se recomienda la revascularización miocárdica de las estenosis coronarias obstructivas significativas para mejorar los síntomas ^{50,321,402,732,734,757}	I	A
Evaluación de los riesgos del procedimiento y resultados post-procedimiento		
En pacientes con enfermedad coronaria compleja, para los que se valora la revascularización, se recomienda evaluar los riesgos del procedimiento y los resultados post-procedimiento para guiar la toma de decisiones clínicas compartidas	I	C
Se recomienda calcular la puntuación STS para estimar la morbilidad intrahospitalaria y la mortalidad a los 30 días tras la CABG ^{777,862-864}	I	B
En pacientes con enfermedad coronaria multivaso obstructiva se recomienda calcular la puntuación SYNTAX para evaluar la complejidad anatómica de la enfermedad ^{786,865}	I	B
La imagen intracoronaria mediante IVUS u OCT está recomendada para guiar las ICP de lesiones anatómicamente complejas, particularmente en tronco común izquierdo, bifurcación o lesiones largas ^{866,337,810,840,841}	I	A
Medida de la presión intracoronaria (RFF o iFR) o computación (QFR):		
• se recomienda guiar la selección de la lesión para intervención en pacientes con enfermedad multivaso ^{308,826,866,867}	I	A
• se debe considerar al final del procedimiento para identificar a los pacientes con riesgo alto de angina persistente y eventos clínicos subsiguientes ^{828,830,831,868}	IIa	B
• se puede considerar al final del procedimiento para identificar lesiones que pueden ser tratadas en una ICP adicional ^{350,829,831}	IIb	B
Elección de la modalidad de revascularización		
Se recomienda seleccionar la modalidad más apropiada de revascularización en base al perfil del paciente ^c , la anatomía coronaria ^d , las características del procedimiento ^e , FEVI, preferencias del paciente y expectativas de resultados ^{c719,725,728,792-795,801,816,820,822,859,869}	I	C

CABG: cirugía de revascularización coronaria; DA: arteria descendente anterior; EAC: enfermedad arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; IVUS: ecocardiografía intravascular; QFR: cociente de flujo cuantitativo; SCC: síndrome coronario crónico; STS: Society of Thoracic Surgeons; SYNTAX: Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery; OCT: tomografía de coherencia óptica; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEdad, fragilidad, estado cognitivo, diabetes y otras comorbilidades.

^dEnfermedad multivaso con/sin afectación de tronco común izquierdo, complejidad anatómica alta y probabilidad de lograr una revascularización completa.

^eExperiencia y resultados del centro, riesgo quirúrgico e intervencionista.

Recomendaciones - tabla 23. Recomendaciones sobre la modalidad de revascularización para pacientes con síndrome coronario crónico (véase también la tabla de evidencia 23)

Recomendaciones basadas en criterios anatómicos y clínicos para la revascularización en los SCC	Clase ^a	Nivel ^b
Tronco común izquierdo		
En pacientes con riesgo quirúrgico bajo ^c y estenosis significativa de tronco común izquierdo se recomienda la CABG:		
• en lugar de solo tratamiento médico para mejorar la supervivencia ⁷¹⁹	I	A
• como modalidad preferida de revascularización frente a la ICP, dado el menor riesgo de IM espontáneo y repetición de la revascularización ^{728,730,782}	I	A
Para pacientes con SCC y estenosis significativa en tronco común izquierdo con baja complejidad anatómica (puntuación SYNTAX ≤ 22), en los que la ICP puede proporcionar una revascularización completa equivalente a la CABG, se recomienda la ICP como alternativa a la CABG, dado que es una técnica menos invasiva y la supervivencia no es inferior ^{718,728,730,802,813}	I	A
Para pacientes con SCC y estenosis significativa en tronco común izquierdo con complejidad anatómica intermedia (puntuación SYNTAX 23-32), en los que la ICP puede proporcionar una revascularización completa equivalente a la CABG, se debe considerar la ICP como alternativa a la CABG, dado que es una técnica menos invasiva y la supervivencia no es inferior ^{718,728,730,802,805,809,813,820,822}	IIa	A
Tronco común izquierdo con enfermedad multivaso^d		
En pacientes con SCC y riesgo quirúrgico bajo y anatomía adecuada se recomienda la CABG en lugar de solo tratamiento médico para mejorar la supervivencia ^{718,719,870}	I	A
En pacientes con SCC y riesgo quirúrgico alto se puede considerar la ICP frente a tratamiento médico solo ^{728,813}	IIb	B
Enfermedad multivaso^d y diabetes		
Para pacientes con enfermedad multivaso significativa y diabetes, con una respuesta insuficiente a TMDG, se recomienda la CABG frente al TMDG o ICP, para mejorar los síntomas y los resultados ^{801,824,871-874}	I	A
Para pacientes con riesgo quirúrgico muy alto, se debe considerar la ICP en lugar de solo tratamiento médico para reducir los síntomas y los resultados adversos ^{55,874}	IIa	B
Enfermedad de tres vasos sin diabetes		
Para pacientes con SCC y enfermedad de tres vasos significativa, FEVI conservada, sin diabetes y con una respuesta insuficiente al TMDG, se recomienda la CABG en lugar de solo TMDG para mejorar los síntomas, la supervivencia y otros resultados ^{719,722,875}	I	A
Para pacientes con SCC y FEVI conservada, sin diabetes, con respuesta insuficiente al TMDG y enfermedad de tres vasos significativa con una complejidad anatómica baja o intermedia, en los que la ICP puede lograr una revascularización completa equivalente a la CABG, se recomienda la ICP dado que es un procedimiento menos invasivo y, generalmente, la supervivencia no es inferior ^{326,728,795,798,876}	I	A
Enfermedad coronaria de uno o dos vasos con afectación de la DA		
Para pacientes con SCC y enfermedad coronaria significativa de uno o dos vasos que afecta a segmentos proximales de la DA y respuesta insuficiente al TMDG, se recomienda la CABG o la ICP frente a solo TMDG para mejorar los síntomas y los resultados ^{52,321,719,791,792}	I	A
Para pacientes con SCC y enfermedad coronaria compleja de uno o dos vasos que afecta a segmentos proximales de la DA, menos tratables mediante ICP, y con respuesta insuficiente al TMDG, se recomienda la CABG para mejorar los síntomas y reducir las tasas de revascularización ⁸⁷⁷⁻⁸⁷⁹	I	B
Enfermedad coronaria de uno o dos vasos que no afecta a segmentos proximales de la DA		
Para pacientes sintomáticos con SCC y enfermedad significativa de uno o dos vasos que no afecta a segmentos proximales de la DA y con respuesta insuficiente al TMDG, se recomienda la ICP para mejorar los síntomas ^{50,321,732}	I	B
Para pacientes sintomáticos con SCC y enfermedad significativa de uno o dos vasos que no afecta a segmentos proximales de la DA y con respuesta insuficiente al TMDG, no tratable mediante ICP, se puede considerar la CABG para mejorar los síntomas	IIb	C

CABG: cirugía de revascularización coronaria; DA: arteria descendente anterior; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea; SCC: síndrome coronario crónico; SYNTAX: *Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*; TMDG: tratamiento médico dirigido por las guías.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPor ejemplo: ausencia de cirugía cardíaca previa o morbilidad grave, o fragilidad, o inmovilidad que impide la CABG.

^dLa enfermedad multivaso se define como la afectación de al menos dos arterias coronarias principales.

5. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO ÓPTIMOS PARA GRUPOS ESPECÍFICOS

5.1. Enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca

Alrededor de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y crónica tiene una etiología isquémica^{880,881}. En las últimas décadas la proporción de IC-FEr isquémica ha disminuido, mientras que la de IC-FEc, definidas según la Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica⁵²⁶, ha disminuido⁸⁸². La evaluación de la isquemia inducible es importante en pacientes con IC, dada la alta prevalencia de enfermedad coronaria⁸⁸³⁻⁸⁸⁵. Además, los pacientes con IC-FEc pueden presentar enfermedad multivaso debido a la disfunción microvascular coronaria (DMC)⁸⁸⁶. De hecho, en hasta el 75% de los pacientes con IC-FEc se ha observado DMC, la cual se asoció con peores velocidades de relajación diastólica, así como con presiones de llenado más altas, y con un aumento del riesgo de eventos adversos^{883-885,887-890}. La evaluación clínica podría infraestimar el porcentaje de pacientes con enfermedad coronaria obstructiva o no obstructiva, que puede encontrarse en hasta el 81% de los pacientes con IC-FEc⁸⁸⁷. La infraestimación de la enfermedad coronaria obstructiva lleva al fracaso en la identificación de los pacientes que podrían beneficiarse de la revascularización. En cambio, en pacientes con ANOCA y la función del VI conservada, una reserva de flujo coronario (RFC) de < 2 se asoció independientemente con disfunción diastólica y futuros MACE, especialmente eventos relacionados con IC-FEc⁸⁹¹. Esto sugiere que la disfunción microvascular coronaria y la rigidez miocárdica pueden contribuir a la fisiopatología de la IC-FEc⁸⁹². Por lo tanto, en pacientes con IC-FEc se debe considerar el uso de imagen funcional para detectar la disfunción microvascular coronaria y la enfermedad coronaria epicárdica.

La ecocardiografía con ejercicio o con estrés farmacológico se puede usar para evaluar la isquemia inducible y puede ayudar a establecer un diagnóstico diferencial de IC-FEc^{893,894}. La SPECT o PET de estrés también pueden usarse para la detección de la isquemia inducible. Las pruebas de estrés no invasivas pueden ser difíciles de realizar en pacientes con IC debido a la posible intolerancia al ejercicio. La angio-TAC está recomendada para pacientes con IC y una probabilidad pretest baja o intermedia de enfermedad coronaria obstructiva y para aquellos con resultados ambiguos en pruebas de estrés no invasivas, siempre que no haya contraindicaciones a la administración de contraste⁸⁹⁴⁻⁸⁹⁸. En pacientes con IC-FEc se debe considerar la PET de perfusión para detectar disfunción microvascular coronaria⁸⁹¹. Para pacientes con IC-FEc e isquemia inducible moderada o severa, la revascularización quirúrgica mejoró la supervivencia a largo plazo^{54,315}. Los resultados del estudio REVIVED-BCIS2 parecen contradecir estos hallazgos, ya que la ICP no redujo la mortalidad ni la hospitalización por IC en pacientes con disfunción sistólica severa del VI (FEVI $\leq 35\%$) que recibía tratamiento médico óptimo⁷²⁹. El mismo estudio reveló también que las pruebas de viabilidad no ofrecieron ningún beneficio pronóstico⁷⁵⁵. El papel de la revascularización miocárdica y de las pruebas de viabilidad se describe también en la sección 4.4.2.

En pacientes con IC y síntomas anginosos (o equivalentes), pese a recibir TMDG óptimo, se recomienda la angio-TAC o la coronariografía invasiva para confirmar el diagnóstico de enfermedad coronaria obstructiva y su gravedad.

Durante las últimas tres décadas varios estudios históricos han proporcionado evidencia sólida sobre el beneficio pronóstico de los tratamientos farmacológicos para pacientes con IC-FEr. Para estos pacientes están recomendadas cuatro clases de fármacos [IECA o inhibidores del receptor de angiotensina y neprilisina (ARNI)⁸⁹¹, betabloqueantes, antagonistas del receptor de mineralcorticoides (ARM) e inhibidores del SGLT2] para mejorar los resultados, independientemente de la etiología de la IC y las comorbilidades, incluida la enfermedad coronaria⁵²⁶.

En pacientes con IC-FEr, se recomienda el tratamiento con un ARA en caso de intolerancia a IECA o IRAN. Además, también se puede considerar el uso de ivabradina adicionalmente a los cuatro fármacos principales; se puede usar como una alternativa a los betabloqueantes, cuando estos están contraindicados o no tolerados, o como tratamiento antianginoso adicional para pacientes en ritmo sinusal y con una frecuencia cardiaca > 70 lpm⁸⁹⁹. Otros fármacos antianginosos (p. ej., amlodipino, felodipino, nicorandil, trimetazidina, ranolazina y nitratos) son efectivos para mejorar los síntomas de los pacientes con IC-FEr^{546,900-902}. El diltiazem y el verapamilo aumentan los eventos relacionados con IC en pacientes con IC-FEr y están contraindicados⁵²⁶. En pacientes con FEVI $\leq 35\%$ de etiología isquémica, se recomienda fuertemente el implante de un DAI para la prevención primaria; en pacientes con FEVI $\leq 35\%$ y QRS > 130 ms, hay que considerar la TRC⁵²⁶. Se refiere al lector a la Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y aguda para más información sobre el tratamiento de los pacientes con IC-FEr⁵²⁶.

En pacientes con IC-FEc, además de diuréticos para tratar la congestión, actualmente se recomienda el uso de inhibidores del SGLT2 para mejorar los resultados⁷⁰⁹. Además, se debe considerar el tratamiento con betabloqueantes, nitratos de acción prolongada, BCC, ivabradina, ranolazina, trimetazidina, nicorandil, y sus combinaciones, para pacientes con IC-FEc y enfermedad coronaria para aliviar la angina, pero sin esperar beneficios en cuanto a la IC ni a la enfermedad coronaria. Se puede considerar la administración de dosis bajas de rivaroxabán para pacientes con enfermedad coronaria e IC, con FEVI $> 40\%$, y en ritmo sinusal cuando exista un riesgo alto de ictus y un riesgo hemorrágico bajo^{526,903,904}.

La evidencia y las recomendaciones sobre la revascularización miocárdica para pacientes con IC se tratan en la sección 4.4.2. Hay que señalar que los pacientes con IC avanzada pueden ser candidatos a tratamiento con dispositivos de asistencia ventricular izquierda o a trasplante cardiaco⁵²⁶.

Durante las ICP de riesgo alto para la enfermedad coronaria compleja⁹⁰⁵ de pacientes con IC-FEr, el uso de dispositivos de asistencia circulatoria mecánica, como la bomba de flujo microaxial, puede minimizar el riesgo de complicaciones graves y proporcionar estabilidad hemodinámica, lo cual facilitaría la revascularización completa^{906,907}.

Recomendaciones - tabla 24. Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con síndrome coronario crónico e insuficiencia cardíaca crónica (véase también la tabla de evidencia 24)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Tratamiento del SCC en pacientes con insuficiencia cardíaca		
Para pacientes con IC y FEVI ≤ 35%, en lo que se sospecha EAC, se recomienda la ACI con perspectivas a mejorar el pronóstico mediante CABG, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio de los procedimientos ^{54,729,749,908}	I	B
Para pacientes con IC y FEVI > 35% y sospecha de SCC con una probabilidad pretest baja o moderada (> 5%-50%) de EAC obstructiva, se recomienda la realización de angio-TAC o pruebas funcionales de imagen ⁸⁸⁷	I	C
Para pacientes con IC y FEVI > 35% y sospecha de SCC con una probabilidad pretest muy alta (> 85%) de EAC obstructiva, se recomienda la realización de ACI (con RFF, iFR o QFR si es necesario) ⁸⁸⁷	I	C
Para pacientes con IC-FEe y angina persistente o síntomas equivalentes y arterias coronarias normales o no obstruidas, se debe considerar la realización de PET o RMC de perfusión o pruebas funcionales invasivas para detectar o descartar la disfunción microvascular coronaria ^{883-885,887-889}	Ila	B
En algunos pacientes con IC-FER que se someten a ICP de riesgo para el tratamiento de la EAC compleja, se puede considerar el uso de bomba de flujo microaxial en centros con experiencia ⁹⁰⁵⁻⁹⁰⁷	Ilb	C
Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con SCC		
Se recomienda que los pacientes con SCC e IC se incluyan en un programa multidisciplinario de tratamiento de la IC para reducir el riesgo de hospitalización por IC y mejorar la supervivencia ^{526,909-911}	I	A
Se recomienda el tratamiento de los pacientes con IC-FER con un IECA, un ARM, un inhibidor del SGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina) y, en condiciones estables, un betabloqueante, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte ^{526,704,705,912,913}	I	A
Se recomienda el tratamiento con un inhibidor del SGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina) para pacientes con IC y fracción de eyección ligeramente reducida (IC-FElr) o IC-FEe para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular ^{706,707}	I	A
Se recomienda el tratamiento con un ARA para pacientes sintomáticos con SCC e IC-FER incapaces de tolerar un IECA o un ARNI, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular ⁹¹⁴	I	B
El sacubitrilo/valsartán está recomendado como sustituto de un IECA o un ARA para pacientes con SCC e IC-FER para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular y por cualquier causa ⁶⁹³	I	B
El tratamiento diurético está recomendado para pacientes con SCC e IC y signos/síntomas de congestión para aliviar los síntomas, mejorar la capacidad de ejercicio y reducir las hospitalizaciones por IC ⁹¹⁵	I	B
Se recomienda el implante de un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa en pacientes con IC sintomática (clase NYHA II-III) de etiología isquémica (excepto en caso de IM en los 40 días anteriores) y FEVI ≤ 35% a pesar de recibir tratamiento médico óptimo durante ≥ 3 meses, siempre que se espere una supervivencia sustancialmente más larga de un año con un buen estado funcional ^{526,916}	I	A
Se recomienda el implante de un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa en pacientes que se han recuperado de una arritmia ventricular causante de inestabilidad hemodinámica, y que se espera que sobrevivan durante más de un año con un buen estado funcional, en ausencia de causas reversibles o excepto cuando la arritmia ventricular se produjo < 48 h después de un IM ⁹¹⁷⁻⁹²⁰	I	A
Se recomienda la TRC para pacientes con IC sintomática, en ritmo sinusal, FEVI ≤ 35% pese a recibir TMDG y una duración del QRS ≥ 150 ms con una morfología QRS de BRI, para mejorar los síntomas y la supervivencia y reducir la morbilidad ^{526,921,922}	I	A
La TRC, en lugar de marcapasos ventricular derecho, está recomendada para pacientes con IC-FER, independientemente de la clase funcional de la NYHA o la amplitud QRS, que tienen una indicación de estimulación cardíaca por bloqueo AV de grado alto, para reducir la morbilidad, incluidos los pacientes con FA ⁹²³⁻⁹²⁵	I	A

ACI: angiografía coronaria invasiva; Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; ARA: antagonista de los receptores de la angiotensina; ARM: antagonista del receptor de mineralcorticoides; ARNI: inhibidores del receptor de angiotensina y neprilisina; AV: auriculoventricular; BRI: bloqueo de rama izquierda; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CMR: resonancia magnética cardíaca; CRT: terapia de resincronización cardíaca; DAI: desfibrilador automático implantable; EAC: enfermedad arterial coronaria; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GDMT: tratamiento médico dirigido por las guías; HF: insuficiencia cardíaca; IC-FEe: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-FElr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; IM: infarto de miocardio; NYHA: *New York Heart Association*; PET: tomografía por emisión de positrones; SCC: síndrome coronario crónico; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

5.2. Angina/isquemia sin obstrucción arterial coronaria

5.2.1. Definición

Un porcentaje alto de pacientes examinados mediante coronariografía por síntomas de angina no presentan arterias coronarias epicárdicas con enfermedad obstructiva (ANOCA). En estos pacientes la prevalencia de isquemia demostrable (INOCA) varía entre el 10% y el 30% dependiendo de la prueba de estrés realizada (figura 12)⁹²⁶⁻⁹²⁸. La angina/isquemia sin obstrucción coronaria es más frecuente en las mujeres (aproximadamente del

50% al 70%) que los hombres (del 30% al 50%) documentada por angiografía invasiva^{7,929}. El desajuste entre el aporte sanguíneo y la demanda miocárdica de oxígeno que lleva a la angina y a la isquemia en la ANOCA/INOCA puede estar causado por la disfunción coronaria microvascular o por espasmo coronario epicárdico³⁶. No obstante, estas entidades rara vez se diagnostican correctamente y, por tanto, no se prescribe un tratamiento adaptado a estos pacientes. Consecuentemente, estos pacientes siguen experimentando angina recurrente con una mala calidad de vida, que lleva a hospitalizaciones continuas, repetición innecesaria de la coronariografía y resultados cardiovasculares adversos a corto y largo plazo³⁶.

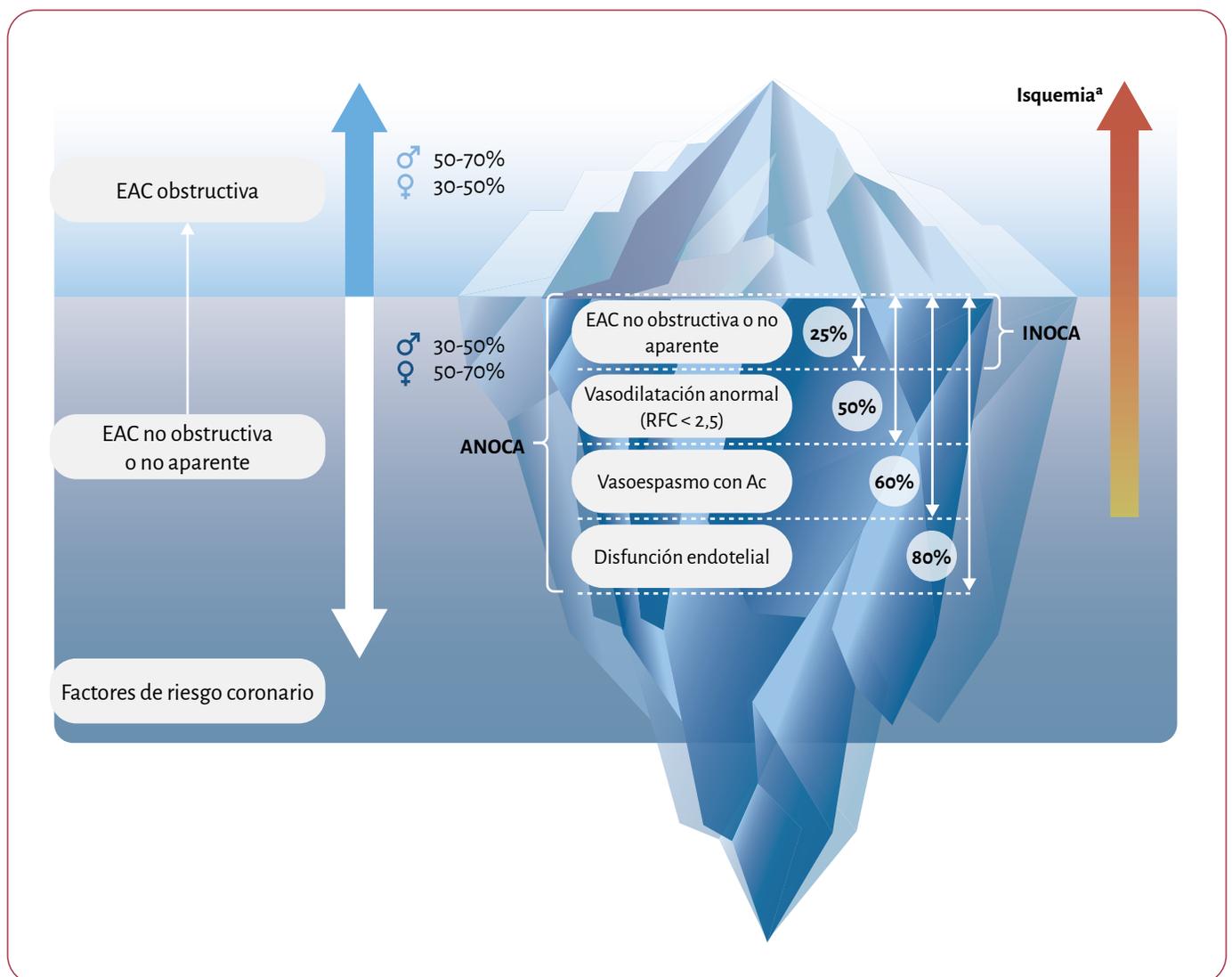


Figura 12. Prevalencia de las características de la enfermedad en pacientes con ANOCA/INOCA referidos a pruebas invasivas de la función coronaria. Ac: acetilcolina; ANOCA: angina sin enfermedad coronaria obstructiva; INOCA: isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva; RFC: reserva de flujo coronario; i.c.: intracoronario. En el registro ILIAS (*Inclusive Invasive Physiological Assessment in Angina Syndromes*)⁹²⁷, la ANOCA está presente en hasta el 70% de los pacientes derivados a coronariografía invasiva y pruebas funcionales. La disfunción endotelial está presente en el 80% y la respuesta positiva a acetilcolina en el 60% de estos pacientes. Una RFC reducida ($\leq 2,5$), medida con guía Doppler i.c., está presente en el 50% de los pacientes, mientras que la isquemia (INOCA) se documenta en pruebas funcionales no invasivas en tan solo el 25% de los pacientes con ANOCA. La prevalencia del vasoespasmo coronario varía en diferentes estudios dependiendo de la dosis de acetilcolina y del protocolo de la prueba. ^aLa prevalencia de isquemia en pruebas funcionales no invasivas aumenta desde la EAC no obstructiva a la EAC obstructiva.

5.2.2. Angina/isquemia en endotipos de arterias coronarias sin obstrucción

Las pruebas invasivas de la función coronaria con acetilcolina o adenosina en individuos con sospecha de SCC y arterias coronarias sin obstrucción permite diferenciar los siguientes endotipos: (i) disfunción endotelial; (ii) vasodilatación alterada (reserva de flujo coronario baja o resistencia microvascular alta); (iii) angina vasoespástica epicárdica; (iv) angina vasoespástica microvascular; (v) combinación de endotipos; y (vi) respuesta equívoca, es decir, angina que no cumple ningún criterio de endotipos^{37,38}. La prevalencia de ANOCA e INOCA en relación a la presencia de endotipos se describe en la figura 12. La angina sin obstrucción coronaria ocurre en hasta el 70% de los pacientes sometidos a angiografía invasiva, de los que el 25% tiene isquemia documentada (INOCA). Entre los pacientes examinados mediante una prueba con acetilcolina, el 80% muestra disfunción endotelial, el 60% tiene angina microvascular/vasoespástica y el 50% tiene la reserva de flujo coronario alterada o la resistencia microvascular alta^{38,927,930,931}. Esto subraya la importancia de realizar estas pruebas no solo en pacientes con INOCA sino también en todos los pacientes con ANOCA, para determinar el endotipo final e iniciar el tratamiento apropiado.

5.2.2.1. Angina microvascular

La angina microvascular es la manifestación de la isquemia miocárdica causada por cambios estructurales o funcionales en la microvasculatura (que lleva a una alteración de la RFC o a una conductancia microcirculatoria reducida) o a la vasoconstricción anormal de arteriolas coronarias (que causa obstrucción arterial dinámica)^{932,933}. Ambos mecanismos de disfunción coexisten y contribuyen a la angina microvascular.

La prevalencia de la disfunción microvascular coronaria (DMC) fue del 26% en un estudio con pacientes con enfermedad coronaria no obstructiva y reserva de velocidad de flujo coronario (RVFC) inferior a 2, evaluada mediante ecocardiografía transtorácica con Doppler⁹³⁴. Los estudios que evaluaron la DMC con técnicas invasivas o con PET y diferentes puntos de corte encontraron que entre el 39% y el 54% de los pacientes presentaban DMC^{935,936}. El umbral de DMC varía entre estudios y dependiendo de las técnicas empleadas (PET, RMC, termodilución o Doppler); el umbral es una RFC de < 2,0-2,5^{36,39}. Una DMC de < 2,0 determinada mediante termodilución tiene una sensibilidad baja para identificar la enfermedad, pero si se usa el mismo umbral que el Doppler (< 2,5) tiene una precisión diagnóstica razonable⁹³⁷.

El tabaquismo, la edad, la diabetes, la hipertensión y la dislipemia se asocian con la DMV^{934,935,938}. Otros estudios muestran que la diabetes fue poco común en los pacientes con angina sin enfermedad coronaria obstructiva, mientras que la hipertensión y la dislipemia fueron relativamente más prevalentes^{939,940}. Las enfermedades inflamatorias, como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide, parecen estar asociadas con la angina microvascular y se encuentran con cierta frecuencia en pacientes con angina⁹⁴¹. Las enfermedades inflamatorias tienen mayor incidencia en mujeres después de la menopausia que en hombre, lo cual podría contribuir a la diferencia entre sexos de la angina microvascular⁹⁴²⁻⁹⁴⁴. Por último, pero no menos importante, existe evidencia creciente de que el estrés psicosocial está involucrado en los trastornos vasomotores coronarios^{945,946}.

5.2.2.2. Angina vasoespástica epicárdica

La angina vasoespástica epicárdica es la manifestación clínica de la isquemia miocárdica causada por la vasoconstricción anormal de una o más arterias epicárdicas coronarias que llevan a la obstrucción coronaria dinámica. Se han definido criterios diagnósticos estandarizados para la angina vasoespástica⁷³. La angina microvascular y la angina epicárdica vasoespástica pueden coexistir, asociándose a un peor pronóstico⁹⁴⁷. La disfunción endotelial concomitante es prevalente en la mayoría de los pacientes con INOCA y espasmo coronario inducible o vasodilatación anormal inducida por adenosina^{38,948}.

La población japonesa tiene una mayor prevalencia del espasmo coronario que poblaciones occidentales. Además, la frecuencia de espasmos coronarios múltiples (≥ 2 arterias espásticas) en pruebas de provocación en la población japonesa (24,3%) y taiwanesa (19,3%) es marcadamente más alta que en poblaciones caucásicas (7,5%)⁹⁴⁹⁻⁹⁵¹.

5.2.3. Presentaciones clínicas

La angina/isquemia sin obstrucción coronaria se asocia con una amplia variedad de presentaciones clínicas y la carga sintomática puede variar a lo largo del tiempo. Cuando no se logra diagnosticar la enfermedad coronaria epicárdica obstructiva en pacientes con isquemia documentada se debe proseguir con una búsqueda diagnóstica posterior para identificar los endotipos de ANOCA/INOCA.

5.2.4. Pronóstico a corto y largo plazo

Los síntomas de angina/isquemia con arterias coronarias no obstruidas se asocian con efectos adversos en la salud física, mental y social⁹⁵². La angina/isquemia con arterias coronarias no obstruidas se asocian con una mala calidad de vida, un mayor riesgo de discapacidad y una mayor incidencia de eventos adversos, incluida la mortalidad, la morbilidad, los costes sanitarios, los reingresos hospitalarios y la repetición de coronariografías^{300,953-958}. La incidencia de la muerte por cualquier causa y del IM no mortal en pacientes con aterosclerosis no obstructiva fue mayor en los pacientes con vasos epicárdicos normales en la angiografía^{298,959-961}. La isquemia miocárdica confirmada por ecocardiografía de estrés o imagen nuclear se asoció con una incidencia más alta de eventos, comparada con la isquemia detectada mediante ECG de esfuerzo con estrés⁹⁵⁸. Existe un riesgo dos o tres veces más alto de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con angina microvascular diagnosticada mediante PET o ecocardiografía transtorácica y un riesgo dos veces mayor en pacientes con disfunción endotelial dependiente del epicardio^{300,962}. La angina microvascular causada por una RFC anormal se asoció con un aumento de las tasas de MACE y fracaso del vaso diana durante un periodo de seguimiento de 5 años⁹³¹. La angina vasoespástica se asocia con eventos adversos mayores, incluida la muerte cardíaca súbita, el infarto agudo de miocardio y el síncope⁹⁶³. En un grupo de pacientes con ANOCA/INOCA, los resultados anormales en pruebas no invasivas no permitieron identificar a los pacientes con un riesgo más alto de eventos cardiovasculares a largo plazo. Sin embargo, la evaluación fisiológica intracoronaria adicional permitió identificar a subgrupos de pacientes con una diferencia de casi cuatro veces de eventos cardiovasculares a largo plazo³⁵⁷.

5.2.5. Diagnóstico

La presencia de isquemia miocárdica en pruebas funcionales, sin enfermedad coronaria obstructiva en la angio-TAC o ACI, debe despertar siempre la sospecha clínica de ANOCA/INOCA. El diagnóstico de ANOCA/INOCA se basa exclusivamente en la evaluación funcional invasiva de la microcirculación coronaria, dado que no hay ninguna técnica que permita la visualización directa de la microcirculación *in vivo* en humanos. Se han establecido varias pruebas invasivas y no invasivas para evaluar la función microvascular coronaria (figura 13)^{6,41,964,965}.

5.2.5.1. Diagnóstico no invasivo

Las pruebas no invasivas (ecocardiografía de estrés, PET, angio-TAC de perfusión y RMC) permite el diagnóstico de ANOCA/INOCA por la medición de la RFC⁴¹. Estas técnicas tienen un valor predictivo negativo excelente, pero el valor predictivo positivo es un problema para la mayoría, ya que la enfermedad coronaria obstructiva debe ser descartada antes de poder realizar el diagnóstico de disfunción microvascular coronaria. Solo las técnicas híbridas, como la angio-TAC con perfusión y PET-TC, ofrecen la imagen combinada de las arterias epicárdicas coronarias y pruebas funcionales de la microcirculación coronaria en la misma sesión^{6,964}.

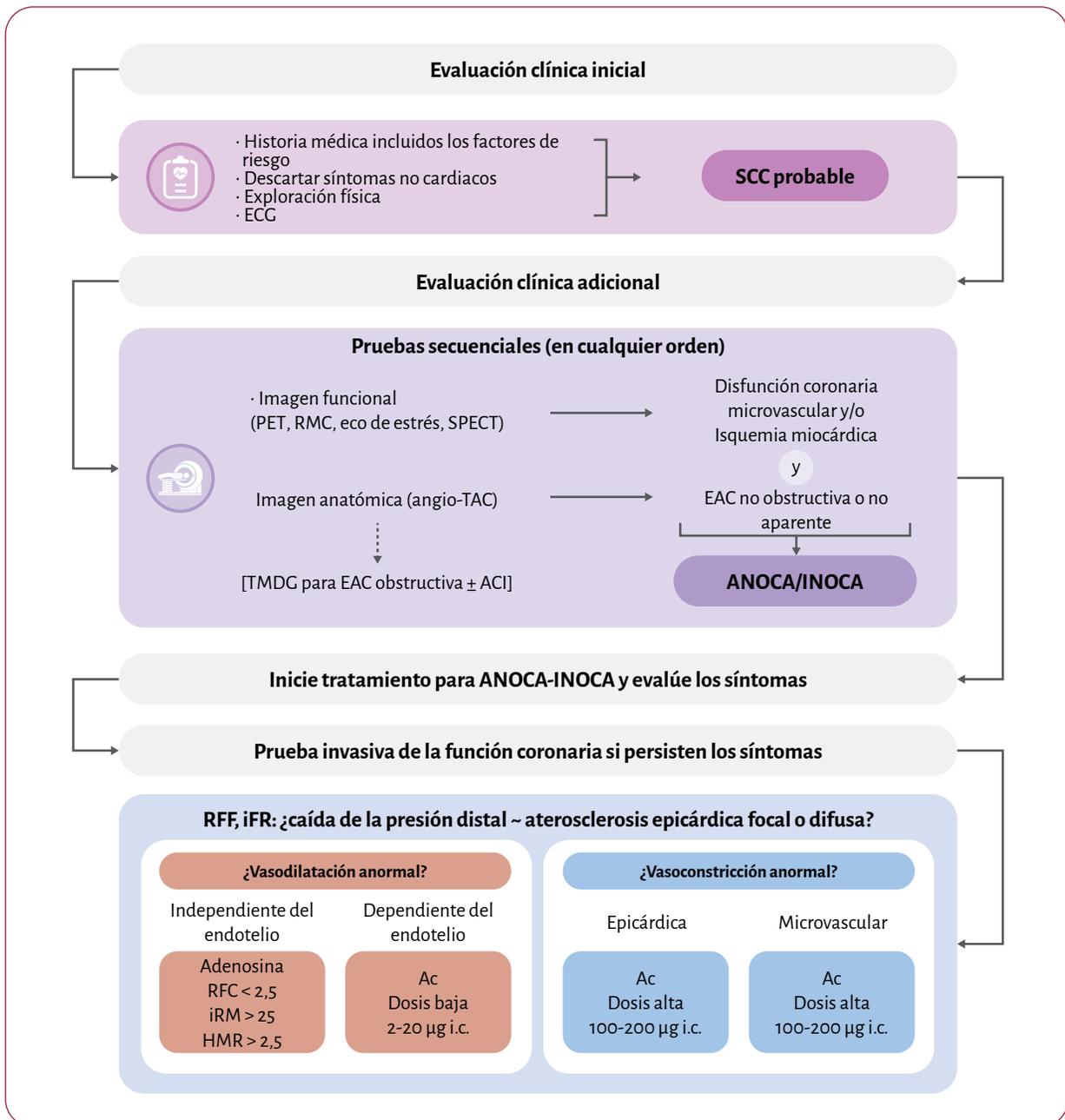


Figura 13. Algoritmo diagnóstico para pacientes con angina/isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva. Ac: acetilcolina; ACI: angiografía coronaria invasiva; Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; ANOCA: angina sin enfermedad coronaria obstructiva; EAC: enfermedad arterial coronaria; ECG: electrocardiograma; Eco: ecocardiografía; HMR: resistencia microvascular en hiperemia; i.c.: intracoronario; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; INOCA: isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva; iRM: índice de resistencia microcirculatoria; PET: tomografía por emisión de positrones; RFC: reserva de flujo coronario; RM: resonancia magnética; SCC: síndrome coronario crónico; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; TMDG: tratamiento médico dirigido por las guías.

5.2.5.2. Pruebas invasivas de la función coronaria

Las pruebas invasivas de la función coronaria consisten en la evaluación integral de la circulación coronaria en un solo procedimiento, combinando la angiografía, la evaluación invasiva directa de parámetros hemodinámicos con la medida de la presión y el flujo intracoronarios mediante termodilución (bolo/continua) o Doppler, y la prueba farmacológica vasomotora. Recientemente se ha propuesto un protocolo estandarizado³⁶.

5.2.5.2.1. Pruebas básicas de la función coronaria. Las medidas de presión y flujo coronarios permiten la evaluación de la importancia hemodinámica de lesiones coronarias focales o difusas mediante la medida de la RFF o del iFR (véase la sección 3.3.3.2) y de la función microcirculatoria por la medida de la RFC y el índice de resistencia microcirculatoria (iRM), la resistencia microvascular en hiperemia (HMR) o la reserva de resistencia microvascular (RRM)^{361,961} (véase la sección 3.3.3.3). La disfunción microvascular coronaria se caracteriza por una disminución de la RFC y un aumento de la resistencia microvascular (iRM, HMR, RRM). La reducción de la RFC puede estar causada por la disfunción microvascular estructural o funcional^{926,966}. La DMC funcional se caracteriza por el aumento del flujo en reposo unido al aumento de la actividad de la enzima de óxido nítrico sintasa (NOS), mientras que los pacientes con DMC estructural tienen disfunción endotelial, que lleva a un aumento insuficiente del flujo coronario durante el ejercicio^{926,966}.

En la enfermedad coronaria no obstructiva, una RFC de < 2,5 determinada por Doppler indica una respuesta microcirculatoria anormal, que corresponde a una RFC de < 2,5 determinada por termodilución^{361,926,937,961}. Cabe destacar que al evaluar la función microvascular coronaria, la termodilución continua tuvo una variabilidad significativamente menor que la termodilución con bolo en medidas repetidas³⁸². Un aumento del iRM (≥ 25) indica disfunción microvascular^{380,381}. Para la HMR, un valor de > 2,5 mmHg/cm/s indica un aumento de la resistencia microvascular⁴². Recientemente se han considerado anormales los valores de RRM < 2,7^{364,967}. El análisis de flujo por Doppler permite evaluar el tiempo de recuperación del flujo tras la administración de acetilcolina como un signo de isquemia miocárdica, lo cual ayuda en el diagnóstico de los pacientes con resultados equívocos en otras pruebas⁹⁶⁸.

5.2.5.2.2. Pruebas vasomotoras coronarias. El vasoespasmo y la vasodilatación dependiente del endotelio se determinan se examinan mediante la administración intracoronaria de un bolo o infusión de acetilcolina, primero con una dosis baja para evaluar la disfunción endotelial a nivel microvascular o epicárdico y después con una dosis más alta para inducir, finalmente, el vasoespasmo coronario microvascular y/o epicárdico. La DA generalmente se prefiere como el vaso objetivo preespecificado debido a la masa miocárdica que irriga y su dominancia coronaria. La arteria circunfleja también se examina cuando se administra acetilcolina en el tronco común izquierdo. Puede ser adecuado realizar estudios adicionales en la arteria coronaria derecha si las pruebas iniciales son negativas y la sospecha clínica es alta. Como la acetilcolina ejerce un efecto colinérgico sobre el nodo auriculoventricular, puede producirse bradicardia significativa si se infunde especialmente en la arteria coronaria derecha o en una arteria circunfleja izquierda dominante. La bradicardia se

puede prevenir con una infusión selectiva en la DA, un marcapasos ventricular profiláctico o la reducción de la concentración infundida o de la dosis inyectada. Si fuera necesario, la inducción de bradicardia por la acetilcolina se puede antagonizar con atropina. El efecto de la acetilcolina, mientras que el efecto de la ergonovina es prolongado, la cual se empleaba anteriormente para la provocación del espasmo coronario⁹⁶⁹. El diagnóstico de la angina microvascular o la angina vasoespástica causadas por el vasoespasmo microvascular o macrovascular se realiza según criterios establecidos^{41,73,932}. La prueba se considera positiva para el espasmo macrovascular si aparecen síntomas acompañados de cambios electrocardiográficos isquémicos y una reducción angiográfica $\geq 90\%$ de la luz coronaria. Cuando la reducción luminal es < 90%, se confirma el diagnóstico de espasmo microvascular. El efecto vasoespástico de la acetilcolina es muy rápido y transitorio y, si fuera necesario, se puede revertir mediante la administración intracoronaria de nitroglicerina, que también permite evaluar la vasodilatación epicárdica coronaria independiente del endotelio. La seguridad de las pruebas de provocación de vasoespasmo coronario con dosis crecientes de bolos intracoronarios de acetilcolina de hasta un máximo de 200 μg ha sido reportada repetidamente^{37,970,971}. En un pequeño estudio, las pruebas de vasoespasmo coronario empleando este algoritmo fueron seguras también en pacientes con SCA reciente⁹⁷².

Al final del procedimiento se evalúa la respuesta vasomotora microcirculatoria a la vasodilatación independiente del endotelio provocada por la administración intravenosa de adenosina⁹⁷³ y se mide la RFC, iRM, HMR o la RRM. Para pacientes con contraindicaciones para el uso de adenosina se puede usar papaverine⁹⁷⁴, pero se deben tomar precauciones dado el riesgo de inducir taquicardia ventricular polimórfica^{975,976}.

En la práctica clínica se han aplicado diferentes protocolos. La figura 14 muestra un ejemplo de un algoritmo estandarizado paso a paso para la realización de pruebas funcionales invasivas que se puede adoptar en el laboratorio de cateterismos para el diagnóstico del vasoespasmo. Se debe obtener el consentimiento informado mencionando el uso no aprobado de la acetilcolina por vía parenteral y que un cardiólogo intervencionista con experiencia se encargará de su administración.

5.2.6. Tratamiento de la angina/isquemia sin obstrucción coronaria

El tratamiento debe estar centrado en el paciente con un enfoque multidisciplinario orientado al paciente⁹⁷⁷. La figura 15 describe un algoritmo sobre la estrategia terapéutica en la ANOCA/INOCA. Para todos los pacientes con ANOCA/INOCA establecida debido a la presencia de aterosclerosis coronaria y la disfunción endotelial, es imprescindible el asesoramiento individualizado sobre el estilo de vida para controlar los factores de riesgo, reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida y el pronóstico. El tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, como la hipertensión, la dislipemia, el tabaquismo y la diabetes, debe seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

El tratamiento de los síntomas anginosos en pacientes con ANOCA/INOCA es complejo ya que se trata de un grupo heterogéneo de pacientes y no se han realizado estudios aleatorizados. Un estudio pequeño mostró que un tratamiento antianginoso estratificado basado en pruebas coronarias

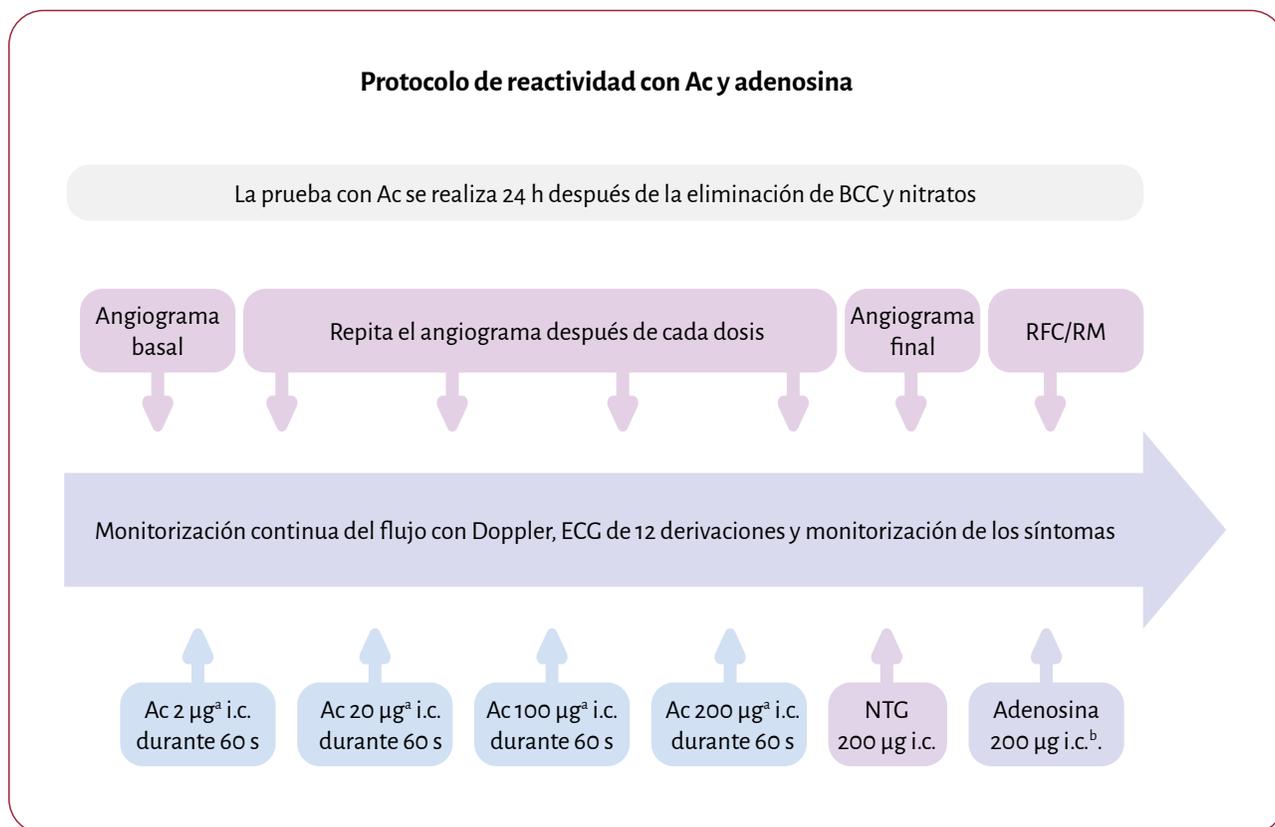


Figura 14. Provocación del espasmo y protocolo para pruebas funcionales. Ac: acetilcolina; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; ECG: electrocardiograma; NTG: nitroglicerina; RFC: reserva de flujo coronario; iRM: índice de resistencia microvascular. Bolo con inyecciones intracoronarias de Ac durante 60 s para evaluar: (i) la vasodilatación dependiente del endotelio con dosis bajas de Ac (2-20 µg), y (ii) la disfunción endotelial y la vasoconstricción con dosis altas de Ac (100-200 µg); seguido de la administración intracoronaria de nitroglicerina (200 µg) para revertir el vasoespasmo. La vasodilatación independiente del endotelio se evalúa mediante la administración intracoronaria de adenosina (200 µg) o infusión intravenosa para determinar la RFC y el iRM. El flujo coronario se puede monitorizar de forma continua si se usa una guía Doppler intracoronaria. ^aLa administración gradual de Ac se interrumpe cuando se induce el espasmo coronario. ^bTambién puede usarse adenosina intravenosa.

funcionales mejoró los síntomas de angina y la calidad de vida, comparado con el grupo de control asignado a tratamiento estándar⁹⁷⁸. Para pacientes con angina microvascular y RFC reducida o iRM aumentado (que podría reflejar remodelado arteriolar), se emplean betabloqueantes, BCC, ranolazina e IECA⁹⁷⁹. En estos pacientes, el tratamiento antiisquémico con amlodipino o ranolazina mejoró significativamente el tiempo de ejercicio⁹⁸⁰. En pacientes con espasmo epicárdico o microvascular inducido por acetilcolina, los antagonistas del calcio se consideran el tratamiento de primera línea. En pacientes con angina vasoespástica severa podría ser necesario administrar dosis inusualmente altas de antagonistas del calcio (2 x 200 mg de diltiazem al día o hasta 960 mg diarios), o incluso la combinación con bloqueadores del calcio no dihidropiridínicos (como la amlodipina). Un pequeño estudio que comparó el tratamiento con diltiazem oral (360 mg/día) frente a placebo durante 6 semanas en la disfunción microvascular coronaria, el tratamiento no mejoró sustancialmente los síntomas ni la calidad de vida, pero el diltiazem redujo la prevalencia del espasmo epicárdico⁹⁸¹. El nicorandil, un vasodilatador combinado que actúa mediante la activación de canales de nitrato y

potasio, puede ser una alternativa eficaz, aunque los efectos secundarios son frecuentes⁹⁸². El tratamiento de primera línea se puede combinar también con ranolazina, un fármaco antianginoso que mejora la relajación de los miocitos y la distensibilidad ventricular al disminuir la carga de sodio y calcio⁹⁸³. La estimulación de la médula espinal es una opción para los pacientes que permanecen refractarios al tratamiento médico⁹⁸⁴.

Actualmente se están desarrollando varios estudios que evalúan tratamientos específicos para la ANOCA/INOCA. El estudio WARRIOR (*Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Non-obstructive Coronary Artery Disease*, NCT03417388)—estudio de resultados, multicéntrico, prospectivo y con enmascaramiento doble—está reclutando pacientes para evaluar el efecto del tratamiento intensivo con estatinas e IECA/ARA (tratamiento antiisquémico intensivo) frente al tratamiento habitual con respecto a los MACE en mujeres sintomáticas con ANOCA. Se esperan resultados prometedores del estudio PRIZE (*Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina*; NCT04097314). El zibotentán es un antagonista oral del receptor de la endotelina A que podría ser beneficioso al oponerse a la respuesta vasoconstrictora de la microvasculatura coronaria a la endotelina.

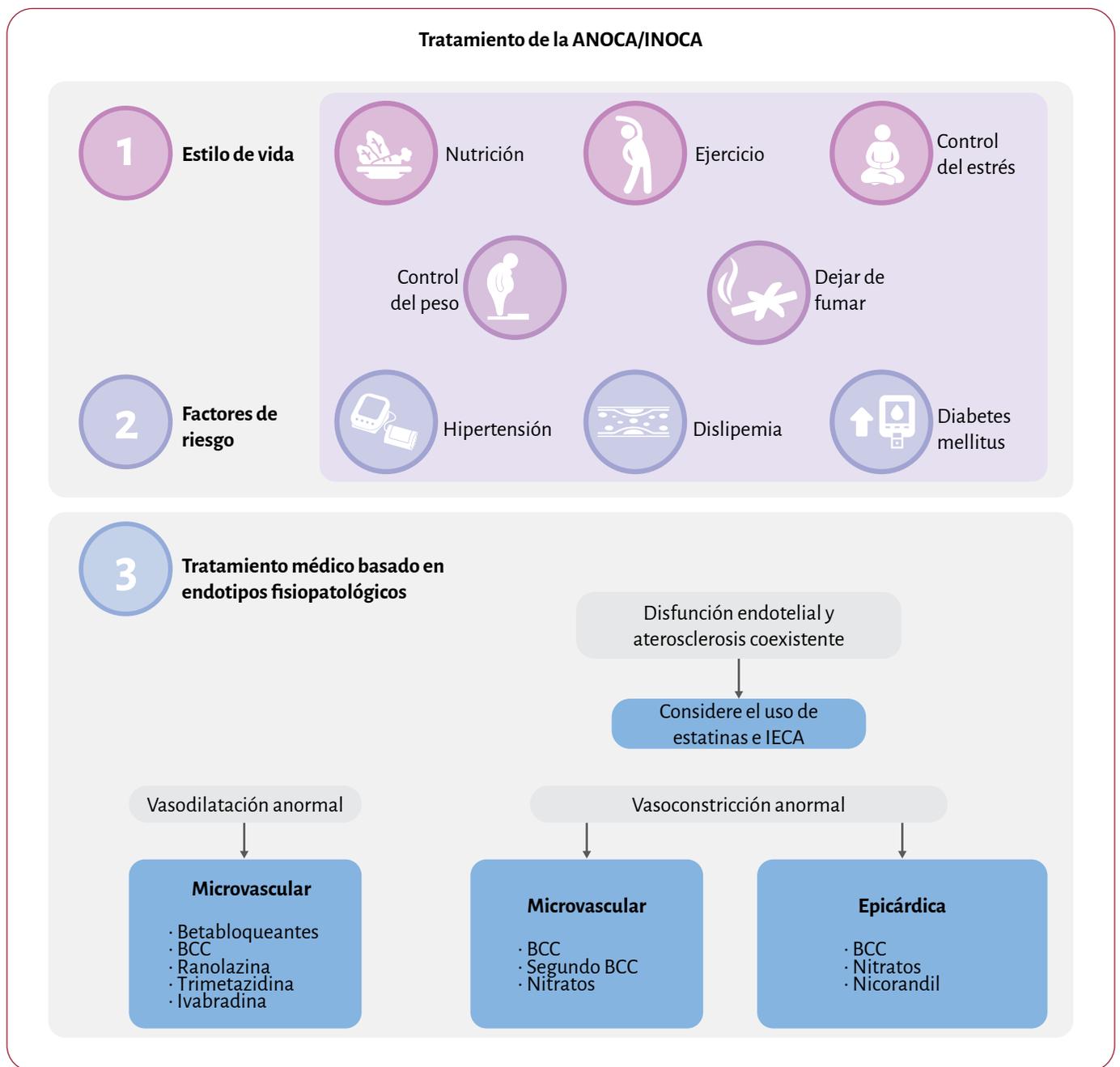


Figura 15. Tratamiento de la angina/isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva. ANOCA: angina sin enfermedad coronaria obstructiva; ARA: antagonista de los receptores de la angiotensina; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; INOCA: isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva. El tratamiento de los pacientes con ANOCA/INOCA incluye la modificación del estilo de vida, el control de los factores de riesgo cardiovascular y fármacos antianginosos según los endotipos subyacentes. Nota: frecuentemente los endotipos se superponen, lo cual requiere tratamiento médico combinado.

Recomendaciones - tabla 25. Recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con angina/isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva (véase también la tabla de evidencia 25)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Diagnóstico de endotipos de ANOCA/INOCA		
En pacientes con síntomas persistentes pese al tratamiento médico y sospecha de ANOCA/INOCA (síntomas anginosos con coronarias normales o lesiones no obstructivas detectadas en pruebas de imagen no invasivas, o con estenosis intermedias con RFF/iFR normal en la coronariografía) y mala calidad de vida, se recomienda realizar pruebas coronarias funcionales invasivas para identificar endotipos potencialmente tratables y mejorar los síntomas y la calidad de vida, teniendo en cuenta la elección y preferencias de los pacientes ^{36,37,298,930,939,985}	I	B

En pacientes con síntomas persistentes y sospecha o confirmación de ANOCA/INOCA se puede considerar el uso de Doppler transtorácico de la DA, ecocardiografía de estrés, RMC y PET para la evaluación no invasiva de la reserva de flujo coronario/miocárdico ^{44,231,233-235,300,986,987}	Ilb	B
Pruebas diagnósticas para la angina vasoespástica		
En individuos con sospecha de angina vasoespástica se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones durante la angina	I	C
Para pacientes con sospecha de angina vasoespástica y episodios repetidos de angina en reposo asociados con cambios del segmento ST que se resuelven con nitratos y/o antagonistas del calcio, se recomienda realizar pruebas coronarias funcionales invasivas para confirmar el diagnóstico y determinar la gravedad de la enfermedad aterosclerótica subyacente	I	C
En individuos con sospecha de angina vasoespástica y síntomas frecuentes se debe considerar la monitorización ambulatoria del segmento ST para identificar posibles desnivelaciones del segmento durante la angina ¹⁹²⁻¹⁹⁴	Ila	B
Tratamiento de la ANOCA/INOCA		
Para pacientes sintomáticos con ANOCA/INOCA se debe considerar el tratamiento médico basado en los resultados de las pruebas de la función coronaria para mejorar los síntomas y la calidad de vida ^{298,977}	Ila	A
En el tratamiento de la disfunción endotelial se debe considerar la administración de IECA para el control de los síntomas ⁹⁸⁸	Ila	B
En el tratamiento de la angina microvascular asociada a una reserva reducida del flujo coronario/miocárdico se debe considerar el uso de medicamentos antianginosos destinados a prevenir la isquemia miocárdica por demanda para el control de los síntomas ^{989,990}	Ila	B
Para el tratamiento de la angina vasoespástica aislada		
Se recomienda el tratamiento con bloqueadores de los canales del calcio para controlar los síntomas y prevenir la isquemia y complicaciones potencialmente mortales ⁹⁹¹⁻⁹⁹⁶	I	A
Se debe considerar la administración de nitratos para prevenir episodios recurrentes ^{993,997,998}	Ila	B
Para el tratamiento de endotipos superpuestos		
Para pacientes con evidencia de endotipos superpuestos se puede considerar el tratamiento combinado con nitratos, bloqueadores de los canales del calcio y otros vasodilatadores ^{999,1000}	Ilb	B

ANOCA: angina sin enfermedad coronaria obstructiva; DA: arteria descendente anterior; ECG: electrocardiograma; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; INOCA: isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva; PET: tomografía por emisión de positrones; RFF: reserva fraccional de flujo; RMC: resonancia magnética cardíaca.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

5.3. Otros grupos específicos de pacientes

5.3.1. Adultos de edad avanzada

Entre 2015 y 2050, se prevé que la proporción de la población mundial mayor de 60 años casi se duplique, alcanzando el 22%. El envejecimiento predispone a una mayor incidencia y prevalencia de enfermedad coronaria tanto en hombres como en mujeres. En el contexto de la enfermedad cardiovascular, los pacientes de edad avanzada se definen típicamente como pacientes ≥ 75 años de edad¹; sin embargo, hay que señalar que este punto de corte es relativamente arbitrario y que la edad biológica influye en este umbral en la práctica clínica. Las características clínicas de la población de edad avanzada son heterogéneas; entre ellas, la fragilidad, la comorbilidad, la función cognitiva y la calidad de vida relacionada con la salud tienen un papel importante en la orientación de la atención clínica y como predictores de resultados adversos¹⁰⁰¹⁻¹⁰⁰⁵. Los pacientes mayores suelen presentar síntomas distintos a la angina, lo cual puede retrasar el diagnóstico de SCC¹⁰⁰⁴.

El envejecimiento se acompaña frecuentemente de comorbilidades y fragilidad, lo cual conlleva potencialmente una polifarmacia excesiva⁵³¹. Al tomar decisiones sobre el tratamiento, los médicos deben tener en cuenta la limitada validez externa de los estudios aleatorizados para personas de edad avanzada³⁶. Las personas mayores suelen estar infrarrepresentadas

en ECA como consecuencia de criterios de exclusión y menor reclutamiento^{531,1006,1007}, aunque se ha observado que esta población tiene un mayor riesgo subyacente de complicaciones cardiovasculares¹⁰⁰⁸. El tratamiento de los SCC en adultos de edad avanzada se complica por la mayor vulnerabilidad a las complicaciones de las estrategias conservadoras o invasivas, como el sangrado, la insuficiencia renal y el déficit neurológico, los cuales requieren una atención especial. El uso de SLF comparado con *stents* sin recubrir, en combinación con TAPD de corta duración, se asocia con beneficios significativos de seguridad y eficacia en adultos de edad avanzada¹⁰⁰⁹. La fragilidad es de suma importancia en la toma de decisiones clínicas¹⁰¹⁰.

5.3.2. Diferencias entre sexos en los síndromes coronarios crónicos

La enfermedad cardíaca isquémica es la causa principal de muerte en las mujeres, y, sin embargo, históricamente han estado infrarrepresentadas en estudios clínicos aleatorizados¹⁰¹¹⁻¹⁰¹³. Las diferencias en la presentación de los síntomas, en la precisión de las pruebas diagnósticas para la enfermedad coronaria obstructiva y otros factores que llevan a un triaje diferencial, a la evaluación o al tratamiento temprano de las mujeres con isquemia miocárdica, comparadas con los hombres, pueden contribuir a resultados desfavorables. También existen factores de riesgo exclusivos de las mujeres^{1014,1015}. No

solo la menopausia prematura¹⁰¹⁶, sino también los trastornos hipertensivos del embarazo, el parto prematuro, la diabetes gestacional, el parto de bebés pequeños para la edad gestacional, el desprendimiento de placenta y la pérdida del embarazo son predictores de enfermedad cardiovascular posterior¹⁰¹⁷. Así mismo, la relación entre un estatus socioeconómico bajo y el aumento de riesgos cardiovasculares parece ser más fuerte en las mujeres¹⁰¹⁸. Además, los niveles más altos de segregación residencial se asocian con una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular y obesidad entre mujeres de raza negra¹⁰¹⁹.

Las mujeres tienen menos probabilidades de ser referidas a pruebas diagnósticas y reciben un tratamiento insuficiente en cuanto a las terapias esenciales de prevención secundaria¹⁰²⁰. Comparadas con los hombres, las mujeres tienen una supervivencia más corta tras la ICP¹⁰²¹ y la CABG¹⁰²². En un análisis a gran escala de datos individuales de pacientes de estudios contemporáneos sobre ICP con SLF de primera y de nueva generación, las mujeres tuvieron un mayor riesgo de MACE y de revascularización de la lesión diana por evidencia de isquemia a los 5 años de la ICP, comparadas con los hombres¹⁰²¹. No obstante, el exceso de riesgo de las mujeres tras las ICP se puede explicar principalmente por la mayor carga de factores de riesgo cardiovascular y entidades comórbidas¹⁰²³. Sin embargo, en una población sometida a ICP contemporánea, las mujeres y los hombres tuvieron un riesgo similar de muerte o IM con nueva onda Q a los 2 años, aunque las mujeres tuvieron un riesgo más alto de sangrado e ictus hemorrágico que los hombres¹⁰²⁴.

Las mujeres con signos y síntomas indicativos de isquemia miocárdica deben ser evaluadas cuidadosamente. Se debe proporcionar las mismas terapias preventivas recomendadas en las guías de práctica clínica a hombres y mujeres¹⁰²⁵. La terapia de sustitución hormonal de mujeres post-menopáusicas no reduce el riesgo de isquemia miocárdica¹⁰¹⁵ y puede conllevar otros riesgos para la salud¹⁰²⁶, todo lo cual debe discutirse con las pacientes.

5.3.3. Pacientes con riesgo hemorrágico alto

La presencia de un riesgo hemorrágico alto está aumentando en numerosos pacientes con SCC referidos a revascularización coronaria. El consorcio de la ARC-HBR ha proporcionado una definición consistente de riesgo hemorrágico alto de los pacientes sometidos a ICP. Los pacientes se consideran con riesgo hemorrágico alto cuando se cumple un criterio mayor o dos criterios menores⁵⁹⁰. En el contexto del intervencionismo coronario en pacientes con riesgo hemorrágico alto, la duración corta del TAPD (1-3 meses) y el uso de SLF fue beneficioso según los resultados de varios estudios recientes^{1009,1027-1032}.

5.3.4. Enfermedades reumáticas inflamatorias

Los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias tienen un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular comparados con la población general^{1033,1034}. La evidencia acumulada muestra una elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular en otras enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas, incluida gota, vasculitis, esclerosis sistémica, miositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, LES y síndrome antifosfolípido¹⁰³⁵⁻¹⁰⁴⁴.

Algunas de estas categorías de pacientes tienen prevalencias de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) asintomática de

dos a tres veces más altas que la población general¹⁰⁴⁵⁻¹⁰⁵¹, y se asocian con los resultados de la ECVA^{1049,1052-1054}. Por lo tanto, se puede considerar la detección de la ECVA, como la presencia de placa en arterias carotídeas, en la evaluación del riesgo de la ECVA y de la enfermedad coronaria^{1050,1055-1057}.

En pacientes con enfermedad reumática inflamatoria y SCC se debe emplear medicación preventiva de ECV, como el tratamiento hipolipemiante y antihipertensivo, al igual que en la población general¹⁰⁵⁸⁻¹⁰⁶².

5.3.5. Hipertensión

La reducción de la presión arterial (PA) se ha asociado con resultados cardiovasculares favorables independientemente de la presencia de enfermedad coronaria¹⁰⁶³. Debido a una posible relación de la curva J entre la PA alcanzada y los resultados cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria, en guías anteriores no se recomendó un objetivo para la PA de < 120/70 mmHg. Al igual que en la Guía ESC 2024 sobre hipertensión¹⁰⁶⁴, la presente guía recomienda que, en la mayoría de los pacientes con SCC, la PA sistólica tratada tenga un objetivo de 120-129 mmHg, siempre que el tratamiento se tolere bien. En los casos en los que los valores de PA sistólica tratada sean iguales o inferiores al objetivo (120-129 mmHg), pero la PA diastólica no cumpla el valor objetivo (≥ 80 mmHg), se puede considerar el tratamiento antihipertensivo para alcanzar valores de PA diastólica tratada de 70-79 mmHg para reducir el riesgo cardiovascular¹⁰⁶⁵. Se puede considerar objetivos más flexibles (p. ej., 140/90 mmHg) para pacientes de edad avanzada (≥ 85 años de edad) o para pacientes con hipotensión ortostática sintomática antes del tratamiento. Para pacientes hipertensos con historia de IM, los betabloqueantes y los bloqueadores del SRA constituyen la primera línea de tratamiento. Para pacientes con angina sintomática, los betabloqueantes y/o BCC pueden ser útiles¹⁰⁶⁵.

5.3.6. Fibrilación auricular

La evaluación diagnóstica de la enfermedad coronaria (angio-TAC y pruebas no invasivas) puede ser compleja en la FA con frecuencia ventricular rápida. En pacientes con enfermedad coronaria y AF, las estrategias de control del ritmo y la frecuencia cardíaca pueden ayudar a mejorar los síntomas de isquemia miocárdica. La amiodarona o la dronedarona son los fármacos de elección para el control del ritmo cardíaco, como alternativa a la ablación con catéter, para pacientes con enfermedad coronaria y FA. También se puede considerar la administración de sotalol. Se puede usar betabloqueantes, diltiazem, verapamilo o digoxina para el control de la frecuencia cardíaca dependiendo de la FEVI⁶¹³. Tras las ICP es necesaria la combinación de tratamiento anticoagulante y antiagregante. Las recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico tras las ICP para pacientes con FA y una indicación de ACO se encuentran en la sección 4.3.1.2.2 y en la tabla 17 de recomendaciones^{613,621,659}. La ablación quirúrgica de la FA durante la CABG aislada parece una opción segura y efectiva para mejorar los resultados a largo plazo¹⁰⁶⁶. El cierre quirúrgico de la orejuela auricular izquierda está recomendado como complemento a la anticoagulación oral para pacientes con FA sometidos a cirugía cardíaca (p. ej., CABG) para prevenir el ictus isquémico y la tromboembolia (véase la Guía ESC 2024 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la fibrilación auricular)¹⁰⁶⁷.

5.3.7. Valvulopatías cardíacas

En pacientes con valvulopatías cardíacas y riesgo de enfermedad coronaria asociada, que requieren cirugía o en los que está pendiente la decisión sobre el tratamiento quirúrgico o percutáneo, la coronariografía invasiva o la angio-TAC están recomendadas para determinar la necesidad de revascularización coronaria¹⁰⁶⁸. La evidencia de enfermedad coronaria en pacientes con valvulopatía cardíaca puede determinar la indicación de tratamiento quirúrgico de la valvulopatía, en lugar de ICP. La coronariografía invasiva está recomendada para pacientes con insuficiencia mitral secundaria, ya que esta entidad está causada frecuentemente por la disfunción isquémica del VI¹⁰⁶⁸. Las pruebas de estrés sistemáticas para detectar la enfermedad coronaria asociada a valvulopatía sintomática grave no están recomendadas debido a su bajo valor diagnóstico y sus riesgos potenciales. La utilidad de la RFF o el iFR en pacientes con valvulopatía no está bien establecida y se deben tomar precauciones al interpretar estas medidas, particularmente en presencia de estenosis aórtica¹⁰⁶⁸. Es preciso ser cautos con el uso de betabloqueantes en pacientes con valvulopatía aórtica. La cirugía de revascularización coronaria está recomendada para pacientes con una indicación primaria de cirugía valvular aórtica/mitral/tricuspídea y estenosis coronaria significativa. Se debe considerar el intervencionismo coronario percutáneo para pacientes con una indicación primaria de implante transcáteter de válvula aórtica o de intervención transcáteter de válvula mitral y estenosis coronarias de diámetro > 70% en segmentos proximales¹⁰⁶⁸.

5.3.8. Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad coronaria y se asocia con tasas altas de mortalidad por causas cardiovasculares^{1069,1070}. Los pacientes con ERC tienen una carga alta de aterosclerosis y características más adversas de la placa¹⁰⁷⁰. Pese a la alta prevalencia de esta enfermedad, las pruebas diagnósticas no invasivas son menos precisas y su utilidad para guiar el uso de tratamientos farmacológicos o intervencionistas está limitada por la inconsistencia de las definiciones de la ERC y la infrarrepresentación de los pacientes con ERC en estudios clínicos¹⁰⁷⁰⁻¹⁰⁷².

En pacientes con ERC es preciso analizar cuidadosamente la relación entre el riesgo y el beneficio antes de considerar la indicación de coronariografía, angio-TAC o pruebas no invasivas que requieren agentes nefrotóxicos¹⁰⁷³. La ERC preexistente es el factor de riesgo principal relacionado con el paciente para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, mientras que la diabetes aumenta la susceptibilidad al desarrollo de esta complicación. Las medidas más importantes para evitar la insuficiencia renal aguda son el uso de la dosis mínima necesaria de contraste de osmolaridad baja o isoosmolar y la hidratación previa y posterior suficiente¹⁰⁷³.

La ERC aumenta los riesgos asociados con la CABG y la ICP³¹⁶. El estudio ISCHEMIA-CKD incluyó pacientes con ERC avanzada [tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) de < 30 ml/min/1,73 m² o en diálisis] y SCC con isquemia moderada o grave detectada mediante pruebas de estrés. La estrategia invasiva con coronariografía e ICP fue no superior al tratamiento conservador en la reducción del criterio principal de valoración de muerte o IM no mortal¹⁰⁷⁴.

En un análisis ajustado mediante puntuación de propensión de 5.920 pacientes con ERC (2.960 pares), la ICP con SLF de segunda generación se asoció con una reducción del riesgo de muerte, ictus

y nueva revascularización a los 30 días, comparada con la CABG¹⁰⁷⁵. Sin embargo, la ICP se asoció con un riesgo más alto de nueva revascularización a largo plazo. En cambio, entre los pacientes en diálisis, los hallazgos favorecieron a la CABG frente a la ICP. Adicionalmente, un metanálisis de 11 registros reveló tasas más bajas de muerte, IM y repetición de la revascularización con la CABG frente a la ICP en pacientes con una TFGe de < 60 ml/min/1,73 m²¹⁰⁷⁶. No obstante, existe una notable carencia de ECA que comparen distintas modalidades de revascularización en pacientes con ERC.

5.3.9. Cáncer

Varios tratamientos contra el cáncer se asocian con un aumento del riesgo de SCC. El sangrado espontáneo en pacientes con SCA o SCC se ha relacionado con un diagnóstico subsiguiente de cáncer¹⁰⁷⁷. La evaluación rápida del sangrado puede ayudar a la detección temprana del cáncer. El tratamiento de los SCC es similar en pacientes con o sin cáncer. No obstante, las decisiones sobre la revascularización coronaria las debe tomar un equipo multidisciplinario. Se debe seguir un enfoque individualizado basado en la esperanza de vida, comorbilidades adicionales como la trombocitopenia, aumento de trombosis o riesgo de sangrado e interacciones potenciales entre los fármacos usados para el tratamiento de los SCC y el tratamiento oncológico^{1078,1079}.

5.3.10. Tratamiento óptimo de los pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana

Los pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tienen actualmente una esperanza de vida más larga debido a la eficacia de la terapia antirretroviral (TAR), pero tienen el doble de posibilidades de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) comparados con la población general¹⁰⁸⁰. Los resultados a largo plazo de la ECV en pacientes con VIH podrían cambiar dada la transición epidemiológica reciente del VIH a enfermedad crónica. La dislipemia es frecuente en pacientes con VIH, estén tratados o no con TAR¹⁰⁸¹. El tratamiento de la dislipemia en pacientes con VIH incluye opciones farmacológicas y no farmacológicas. Se debe prestar una atención especial al impacto de la polifarmacia, las interacciones entre fármacos antirretrovirales y la medicación hipolipemiente, y la monitorización de eventos adversos es crítica para tratar eficazmente la dislipemia y el riesgo de ECV en pacientes con VIH. El citocromo hepático P450 3A4 (CYP3A4) metaboliza un gran número de estatinas; muchos fármacos antirretrovirales también se metabolizan por el CYP3A4 y, por lo tanto, pueden tener interacciones con las estatinas. La simvastatina y la lovastatina están contraindicadas con inhibidores de la proteasa; la atorvastatina tiene menos interacción con el CYP3A4; la pravastatina, fluvastatina, pitavastatina y rosuvastatina no se metabolizan o se metabolizan mínimamente a través del CYP3A4^{1082,1083}. La ezetimiba no interacciona con el CYP3A4 ni con el tratamiento antirretroviral¹⁰⁸¹.

Actualmente se está desarrollando un estudio con pacientes con VIH sobre el impacto del tratamiento con inhibidores del PCSK9 sobre los lípidos, los marcadores inflamatorios y la ECV aterosclerótica subclínica (incluida la placa no calcificada y la inflamación arterial) [estudio EPIC-HIV (*Effect of PCSK9 Inhibition on Cardiovascular Risk in Treated HIV Infection*), NCT03207945]. Son necesarios más estudios para evaluar el impacto de la inhibición del PCSK9 en los eventos clínicos en pacientes con VIH.

5.3.11. Grupos social y geográficamente diversos

Un estatus socioeconómico más bajo tiene implicaciones con respecto al aumento de la mortalidad por ECV¹⁰⁸⁴ y peores perfiles de riesgo cardiovascular¹⁰⁸⁵. Un estudio de cohortes múltiples de 1,7 millones de adultos seguidos por muerte por cualquier causa durante una media de 13 años mostró que el estatus socioeconómico bajo se asoció con una reducción de 2,1 años de la esperanza de vida entre los 40 y 85 años¹⁰⁸⁶. El nivel educativo, la ocupación, los ingresos familiares, la salud, la discapacidad y las condiciones de vida también contribuyen al estatus socioeconómico. Se observaron tasas diferentes de reducción de la mortalidad por ECV en Europa entre los más desfavorecidos y los menos desfavorecidos¹⁰⁸⁷. Sobre esta base se ha propuesto que la ECV se convertirá en una enfermedad prevalente en los grupos socioeconómicos más desfavorecidos a mediados de la década de 2020¹⁰⁸⁸.

Los pacientes de raza negra con diabetes tienen una mayor carga de hospitalizaciones con una disparidad concomitante en la presentación de comorbilidades y resultados en comparación con otros pacientes con diabetes¹⁰⁸⁹. Las etnias del sur de Asia, incluso después del ajuste por factores tradicionales de riesgo, tienen un aumento del riesgo de eventos por enfermedad coronaria. Este riesgo fue mayor que en el resto de grupos étnicos estudiados y se sitúa en el segundo lugar después de la diabetes en la predicción del riesgo de enfermedad coronaria¹⁰⁹⁰.

En un estudio prospectivo a gran escala, los individuos del sur de Asia tuvieron un riesgo significativamente mayor de ECV ateroesclerótica que los individuos de ascendencia europea¹⁰⁹¹. Los sudasiáticos presentan más enfermedad multivazo difusa. Sin embargo, se sabe menos sobre otras características morfológicas, como la composición de la placa ateroesclerótica y el diámetro coronario, en poblaciones sudasiáticas. Pese a tener una carga similar de calcificación coronaria, la mayor presencia de placa no calcificada, la mayor incidencia de trombosis y marcadores inflamatorios elevados, posiblemente contribuyen a este patrón de la enfermedad. Aunque la evidencia actual sobre el papel del tamaño de los vasos coronarios sigue siendo inconsistente, los diámetros coronarios más pequeños de la población sudasiática podrían influir en la mayor prevalencia de la enfermedad¹⁰⁹². La población de ascendencia sudasiática tiene una prevalencia alta de pérdida de función de alelos del CYP2C19 (malos metabolizadores: 13% frente a 2,4% en poblaciones europeas)¹⁰⁹³, lo cual se asocia con una menor eficacia del clopidogrel.

Recomendaciones - tabla 26. Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes de edad avanzada, mujeres, con riesgo hemorrágico alto, comorbilidades y social/geográficamente diversos (véase también la tabla de evidencia 26)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Adultos de edad avanzada		
En adultos mayores (≥ 75 años) se recomienda prestar especial atención a los efectos secundarios de los fármacos, intolerancia, interacciones fármaco-fármaco, sobredosis y a las complicaciones de los procedimientos	I	C
En adultos mayores, al igual que en jóvenes, se recomienda que las decisiones sobre el diagnóstico y la revascularización se basen en los síntomas, la extensión de la isquemia, la fragilidad, la esperanza de vida, las comorbilidades y las preferencias de los pacientes	I	C

Continúa

Sexo		
Se recomiendan las mismas terapias de prevención cardiovascular basadas en las guías de práctica clínica para mujeres y hombres	I	C
La terapia hormonal post-menopáusica sistémica no está recomendada para mujeres con SCC, dada la falta de beneficio cardiovascular y el aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas ^{1026,1094,1095}	III	A
Riesgo hemorrágico alto		
Se recomienda estimar el riesgo de sangrado mediante el uso de la escala PRECISE-DAPT, la herramienta cualitativa de la ARC-HBR u otros métodos validados ^{589,590}	I	B
VIH		
Se recomienda prestar especial atención a la interacción entre el tratamiento antirretroviral y las estatinas en pacientes con VIH ¹⁰⁹⁶	I	B
Grupos socioeconómicos, geográficos y menos investigados		
Se recomienda realizar esfuerzos continuos con objetivos para: <ul style="list-style-type: none"> • aumentar la provisión de atención cardiológica segura y efectiva para todos los pacientes con SCC, particularmente para aquellos de clases socioeconómicas más desfavorecidas; y • aumentar la inclusión en futuros estudios clínicos de grupos geográficos, sociales y otros que actualmente están infrarrepresentados 	I	C

ARC-HBR: *Academic Research Consortium for High Bleeding Risk*; PRECISE-DAPT: *Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual AntiPlatelet Therapy*; SCC: síndrome coronario crónico; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

5.4. Cribado de la enfermedad coronaria en individuos asintomáticos

La presencia de la enfermedad coronaria ateroesclerótica asintomática es común en la población general¹⁰⁹⁷⁻¹¹⁰⁰. En el *Swedish Cardiopulmonary Bioimage Study* se realizó aleatoriamente angio-TAC en individuos seleccionados de la población general¹⁰⁹⁷. Entre los 25.182 individuos sin enfermedad coronaria conocida, se observó placa ateroesclerótica en el 42% de los participantes. La presencia de placa fue más común en individuos de edad más avanzada y en hombres (hombres de 50-54 frente a 60-64 años de edad: 41% frente al 69%, y mujeres de 50-54 frente a 60-64 años de edad: 19% frente al 40%). La estenosis coronaria obstructiva se detectó en el 5% de los participantes. En el estudio PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*), el 63% de los participantes asintomáticos de mediana edad tenían aterosclerosis subclínica¹⁵⁷, aunque la mayoría de ellos se clasificaron como individuos de riesgo bajo estimado mediante varias escalas de riesgo¹⁴².

El riesgo de eventos adversos en sujetos asintomáticos se puede estimar mediante el método europeo SCORE 2 (*Systematic Coronary Risk Estimation 2*), descrito en la Guía ESC 2021 sobre la prevención de la ECV en la práctica clínica^{16,1101}. El cribado sistemático de los factores de riesgo no se puede recomendar en la población general, ya que no afecta a los resultados cardiovasculares¹¹⁰². Sin embargo, cuando se consulta a pacientes por otras razones, el cribado oportunista es efectivo, dado que aumenta las tasas de detección

de factores de riesgo cardiovascular, como la presión arterial alta o niveles elevados de lípidos. Por ello, se recomienda el cribado oportunista, aunque su efecto beneficioso con respecto a los resultados clínicos sigue siendo incierto¹¹⁰³.

En pacientes en los que el riesgo futuro estimado se encuentre cercano a los umbrales de decisión, la información obtenida sobre la calcificación coronaria puede guiar el tratamiento de factores de riesgo y propiciar el inicio del tratamiento hipolipemiente y anti-trombótico¹¹⁰⁴. Hasta la fecha, dos estudios aleatorizados sobre el cribado indican que el tratamiento con estatinas tiene un impacto en los resultados cuando está guiado por el *score* de calcio coronario (CACS) en pacientes jóvenes con CACS alto^{1105,1106}. El *score* de calcio coronario podría potencialmente no solo guiar el tratamiento de los factores de riesgo sino también la profilaxis primaria con aspirina, aunque faltan estudios aleatorizados dedicados a esta cuestión¹¹⁰⁷. Cabe destacar que el cribado oportunista de la carga de la enfermedad coronaria aterosclerótica calcificada se puede evaluar con precisión mediante un estudio de TC torácica sin ECG pulsado que se realiza por otras razones^{17,1108}. Se recomienda reportar la interpretación visual de la carga de la placa coronaria según una escala simple con cuatro categorías (ninguna, leve, moderada, severa)¹¹⁰⁸⁻¹¹¹⁰. Sin embargo, no hay evidencia que permita recomendar la realización de pruebas diagnósticas de imagen en pacientes asintomáticos con base solamente en la presencia de placa calcificada.

La ecografía carotídea¹¹¹¹, la velocidad de onda de pulso aórtica, el índice de aumento arterial y el índice tobillo-brazo son otras modalidades que permiten mejorar la predicción de futuras complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, existe menos evidencia sobre estas modalidades comparadas con el *score* de calcio coronario.

Recomendaciones - tabla 27. Recomendaciones sobre el cribado de la enfermedad coronaria en individuos asintomáticos (véase también la tabla de evidencia 27)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
El cribado oportunista de individuos sanos para detectar factores de riesgo cardiovascular y estimar el riesgo de complicaciones cardiovasculares en el futuro mediante sistemas de escalas (p. ej., SCORE2 y SCORE-OP) está recomendado para identificar a los individuos con riesgo alto y guiar las decisiones sobre el tratamiento ^{6,1101,1112}	I	C
Cuando se dispone de datos de calcificación coronaria de estudios previos de TC torácica se debe considerar usar estos hallazgos para mejorar la estratificación del riesgo y guiar el tratamiento de factores de riesgo modificables ^{17,1108-1110}	IIa	C
Se debe considerar el CACS para mejorar la clasificación del riesgo y los umbrales de decisión de tratamiento ¹¹⁰⁴⁻¹¹⁰⁶	IIb	C
Se puede considerar la realización de una ecografía carotídea como alternativa cuando el CACS no está disponible o no es factible, con el fin de detectar la enfermedad aterosclerótica y mejorar la clasificación del riesgo y los umbrales de decisión de tratamiento ¹¹¹¹	IIb	B

CACS: *score* de calcio coronario; SCORE-OP: *Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons*; SCORE2: *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6. SEGUIMIENTO Y ATENCIÓN MÉDICA A LARGO PLAZO

6.1. La voz del paciente

Un diagnóstico de SCC puede tener un impacto en la identidad personal, el estilo de vida, el empleo, y causar ansiedad, depresión y un tratamiento oneroso. Los pacientes son expertos en sus propias enfermedades y su voz y preferencias son una parte integral de las decisiones sobre el tratamiento. Los resultados sobre la salud mejoran con la participación de los pacientes y la toma de decisiones compartida es un aspecto central de la atención de los pacientes en el futuro¹¹¹³.

6.1.1. Comunicación

La comunicación es esencial para apoyar la comprensión de los pacientes, la adherencia y el compromiso con la toma de decisiones¹¹¹⁴. La buena comunicación requiere proporcionar información a un nivel apropiado, la escucha activa, la evaluación de la comprensión del paciente e identificar las perspectivas y prioridades del paciente. Un metanálisis que englobó un total de 127 estudios sobre entrenamiento en comunicación concluyó que un 19% de los pacientes tenían más probabilidades de no cumplir con la adherencia cuando los médicos no tenían buenas habilidades comunicativas y el 12% tenían más probabilidades de no cumplir con la adherencia cuando sus médicos no habían recibido entrenamiento en comunicación¹¹¹⁵. La comunicación y la toma de decisiones compartida pueden ser particularmente difícil cuando los pacientes tienen comorbilidades, pocos conocimientos sobre salud, diferencias lingüísticas, deterioro cognitivo, depresión o ansiedad y cuando la evidencia sobre el tratamiento es menos robusta.

Las medidas de resultados referidos por los pacientes (PROMs) son útiles para mejorar la evaluación y la comunicación de los síntomas, la función y la calidad de vida, e identificar problemas que no se habían discutido previamente. La subestimación o sobreestimación de los síntomas puede llevar a una falta de tratamiento o a un tratamiento inadecuado^{1116,1117}. El uso sistemático de PROMs en la práctica clínica se ve obstaculizado por el desafío de la interpretación de las puntuaciones y su integración en los procesos clínicos habituales¹¹¹⁶.

Aunque la calidad de la comunicación se puede mejorar mediante el entrenamiento, los metanálisis realizados no han encontrado evidencia de un impacto significativo en los resultados, como la salud física o mental, la satisfacción, la calidad de vida o factores específicos de riesgo en pacientes con cáncer, diabetes e hipertensión^{1115,1118,1119}. Las herramientas estructuradas y un rango flexible de recursos (vídeos, cuadernos de trabajo y materiales sobre educación en salud) que proporcionan información individualizada y orientación sobre las decisiones, son complementos que ayudan a mejorar la comunicación y a tomar decisiones compartidas⁴⁴³. Una revisión sistemática de 17 estudios aleatorizados sobre herramientas para ayudar a tomar decisiones en enfermedades graves concluyó que mejoran el conocimiento de los pacientes y su disposición a tomar decisiones¹¹²⁰.

Comunicar el riesgo de futuras complicaciones cardiovasculares y cómo se puede reducir este riesgo mediante cambios en el estilo de vida y medicamentos se presenta mejor utilizando herramientas visuales e imágenes, frecuencias naturales en lugar de

porcentajes y un enfoque positivo que se centre en los beneficios de la reducción de los riesgos¹¹²¹⁻¹¹²⁵. La reducción relativa del riesgo es más persuasiva que la reducción absoluta o el número necesario a tratar¹¹²². El uso de estimaciones de riesgo puede tener un impacto en el estado de salud de los pacientes cuando la información (estratificación del riesgo estimado) cambia su comportamiento, las decisiones sobre autocuidados e, incluso, las decisiones sobre el tratamiento⁴⁴⁶. Esto permite que los pacientes tengan una mejor perspectiva de su pronóstico cardiovascular y estén más preparados para formar parte de la toma de decisiones compartida¹¹²⁶. Este enfoque aumenta la motivación de los pacientes para cumplir con la adherencia al tratamiento y a los cambios en el estilo de vida, incluida la nutrición, la actividad física, entrenamiento en relajación, control del peso y participación en programas de abandono del tabaquismo para fumadores resistentes⁴⁴⁶. Los intentos fallidos previos para seguir un estilo de vida saludable o cumplir con el tratamiento recomendado por las guías se deben tener en cuenta para establecer objetivos realistas⁴⁴⁶.

La comunicación debe ser clara con respecto a los síntomas, aun cuando no sean síntomas cardíacos. Los pacientes con SCC que experimentan dolor torácico de origen no cardíaco sienten incertidumbre sobre la causa y las acciones a tomar. Se recomienda un enfoque y evaluación multidisciplinarios de la etiología no cardíaca, con la derivación adecuada para garantizar el inicio del tratamiento apropiado^{1127,1128}.

6.1.2. Depresión y ansiedad

La depresión es común en la enfermedad cardiovascular con una prevalencia del 15%-20% y se asocia con una mala adherencia y peores resultados, incluidos MACE y muerte prematura¹¹²⁹. La disfunción microvascular coronaria (prevalente en INOCA) se asocia con el estrés psicológico y la depresión⁹⁴⁶. Desafortunadamente, la depresión y el estrés psicológico suelen pasar desapercibidos debido a la falta de un cribado sistemático mediante herramientas validadas¹¹²⁹. En cuanto a la ansiedad, un metanálisis reciente de 16 estudios reportó una prevalencia del 5,5% y el 58% en pacientes post-IM y un 27% de mayor riesgo de resultados clínicos desfavorables en pacientes con ansiedad comparados con pacientes sin ansiedad¹¹³⁰. En cambio, en el seguimiento a 15 años de 1.109 pacientes con SCC, la ansiedad moderada no aumentó el riesgo de eventos cardiovasculares, comparada con la ansiedad de baja intensidad. Los pacientes con ansiedad intensa pero en disminución tuvieron un HR de 1,72 (IC95%, 1,11-2,68) con respecto a eventos cardiovasculares¹¹³¹. El tratamiento de factores psicosociales, depresión y ansiedad con farmacoterapia, psicoterapia y ejercicio puede mejorar los síntomas y la calidad de vida de algunos pacientes, y algunos datos indican una mejora de los resultados cardiovasculares^{472,1132-1134}. La atención asistencial en fases (tratamiento inicial basado en las preferencias del paciente) y la combinación de terapias puede ser más eficaz^{1129,1135}. Está recomendado el tratamiento de primera línea con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (recomendado en los SCC) o las intervenciones no farmacológicas y una estrategia colaborativa multidisciplinaria¹¹²⁹.

6.2. Adherencia y persistencia

En análisis pasados se observó que la adherencia a tratamientos indefinidos de enfermedades crónicas en países occidentales tuvo un promedio del 50% y fue inferior en países en desarrollo¹¹³⁶. En

un metanálisis reciente de ocho estudios (n = 3.904 pacientes con multimorbilidad), la prevalencia conjunta de la falta de adherencia fue del 42,63% (IC95%, 34%-51%)¹¹³⁷. Los datos del registro ESC-EORP EUROASPIRE V indican que un porcentaje alto de los pacientes con SCC mantienen un estilo de vida no saludable en términos de tabaquismo, dieta y sedentarismo¹¹³⁸. La falta de adherencia y persistencia (duración del tiempo en el que se continúan la medicación y los comportamientos saludables) tienen un efecto profundo en la eficacia del tratamiento, la seguridad de los pacientes y los resultados. La Organización Mundial de la Salud (OMS) aboga por el entrenamiento sobre adherencia de los profesionales de la salud, un enfoque multidisciplinario, el apoyo más que la culpabilidad, intervenciones individualizadas con base a los requisitos relativos a la enfermedad de cada paciente y la gestión de la adherencia como un proceso dinámico¹¹³⁶.

Las cinco dimensiones de la adherencia son el paciente, la enfermedad, el proveedor de atención médica, el tratamiento y el sistema de salud (figura 16)¹¹³⁹. Por lo tanto, identificar a los pacientes con riesgo de falta de adherencia, abordar las cinco dimensiones, desarrollar una vía asistencial multidisciplinaria para promover la adherencia mantenida y una estrategia de seguimiento son pasos esenciales¹¹³⁹.

6.2.1. Adherencia a comportamientos de estilos de vida saludables

Existen diferentes estrategias para mejorar la adherencia a largo plazo a un estilo de vida saludable (figura 17).

6.2.1.1. ¿Por qué los cambios de comportamiento son difíciles?

Hacer cambios en estilos de vida poco saludables y controlar los factores de riesgo puede ser una tarea desalentadora, ya que estos suelen ser hábitos y patrones de comportamiento de larga duración. Los hábitos y las señales ambientales gobiernan principalmente los comportamientos, por lo que la educación y la información por sí solas rara vez son suficientes¹¹⁴⁰. Factores como el estado psicológico y la falta de educación sobre la salud (asociados con la depresión y peores factores de riesgo conductual) también tienen un impacto en la capacidad de realizar cambios^{1141,1142}.

6.2.1.2. ¿Cómo cambiar el comportamiento y fomentar estilos de vida saludables?

Un enfoque multidisciplinario y el asesoramiento sobre el comportamiento mejoran la adherencia. Una revisión sistemática y un metanálisis de doce ECA sobre intervenciones dirigidas por personal de enfermería para la prevención secundaria encontró una mayor adherencia al abandono del tabaquismo, a la actividad física y a un mejor control del colesterol total (con ajuste de la medicación), pero no se observaron mejoras en cuanto a los hábitos alimenticios, la presión arterial, la glucosa en sangre o la supervivencia¹¹⁴³. Una revisión sistemática sobre el asesoramiento conductual mostró que el asesoramiento de intensidad media o alta se asoció con una reducción del 20% del riesgo de eventos cardiovasculares, una menor presión arterial y una disminución del cLDL y de la adiposidad en adultos con factores de riesgo cardiovascular¹¹⁴⁴. Incorporar imágenes cardiovasculares en las discusiones sobre los factores de riesgo es efectivo para reducir la evaluación del riesgo a 10 años y los factores de riesgo individuales⁴⁴.

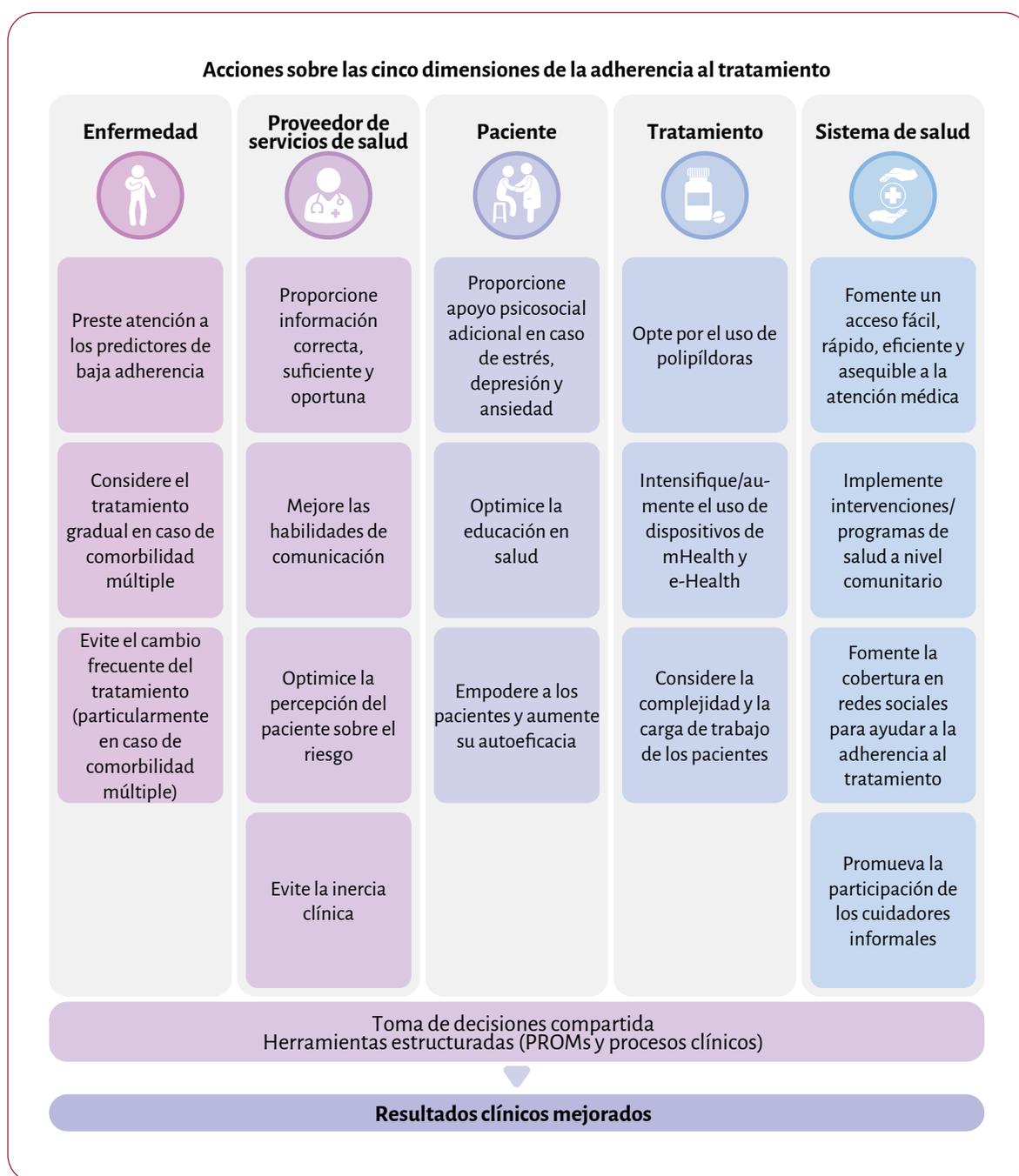


Figura 16. Acciones sobre las cinco dimensiones de la adherencia al tratamiento. e-Health: servicios médicos proporcionados electrónicamente; m-Health: servicios médicos basados en dispositivos móviles; PROMs: medidas de resultados referidos por los pacientes. Adaptada de Pedretti *et ál.*¹¹³⁹.

Los cambios en el estilo de vida también tienen un impacto en los familiares, las parejas y amigos, por lo que ellos también deben participar dando apoyo al paciente¹¹³⁹. La actividad física se puede incorporar de forma flexible, bien diariamente o limitada a días específicos. Los patrones de actividad limitada a 1-2 sesiones a la semana pero cumpliendo los niveles recomendados de actividad han demostrado reducir o retrasar el riesgo de mortalidad por cualquier causa, por ECV o por cáncer¹⁷⁷. Mantener los cambios en el comportamiento a lo largo del tiempo representa un reto. Algunos estudios muestran el impacto de las intervenciones sobre el estilo de vida en la salud cardiovascular y el comportamiento, el cual se atenúa en el largo plazo a medida que disminuye la intensidad de la intervención¹¹⁴⁵.

6.2.1.3. Salud digital y móvil (mHealth)

Los cambios conductuales y la formación de hábitos se pueden facilitar mediante el uso de tecnología, como dispositivos móviles, internet y teléfonos inteligentes. En 27 estudios que incluyeron 5.165 pacientes con enfermedad coronaria o enfermedad cerebrovascular, los mensajes de texto y las aplicaciones de teléfonos inteligentes llevaron a una mayor capacidad para alcanzar los objetivos de la presión arterial y del ejercicio físico, menos ansiedad y una mayor conciencia sobre la dieta y el ejercicio, comparado con los grupos de control¹¹⁴⁶. Sin embargo, no hubo diferencias significativas con respecto al abandono del tabaquismo, los niveles de cLDL y los reingresos hospitalarios¹¹⁴⁶. Las intervenciones digitales

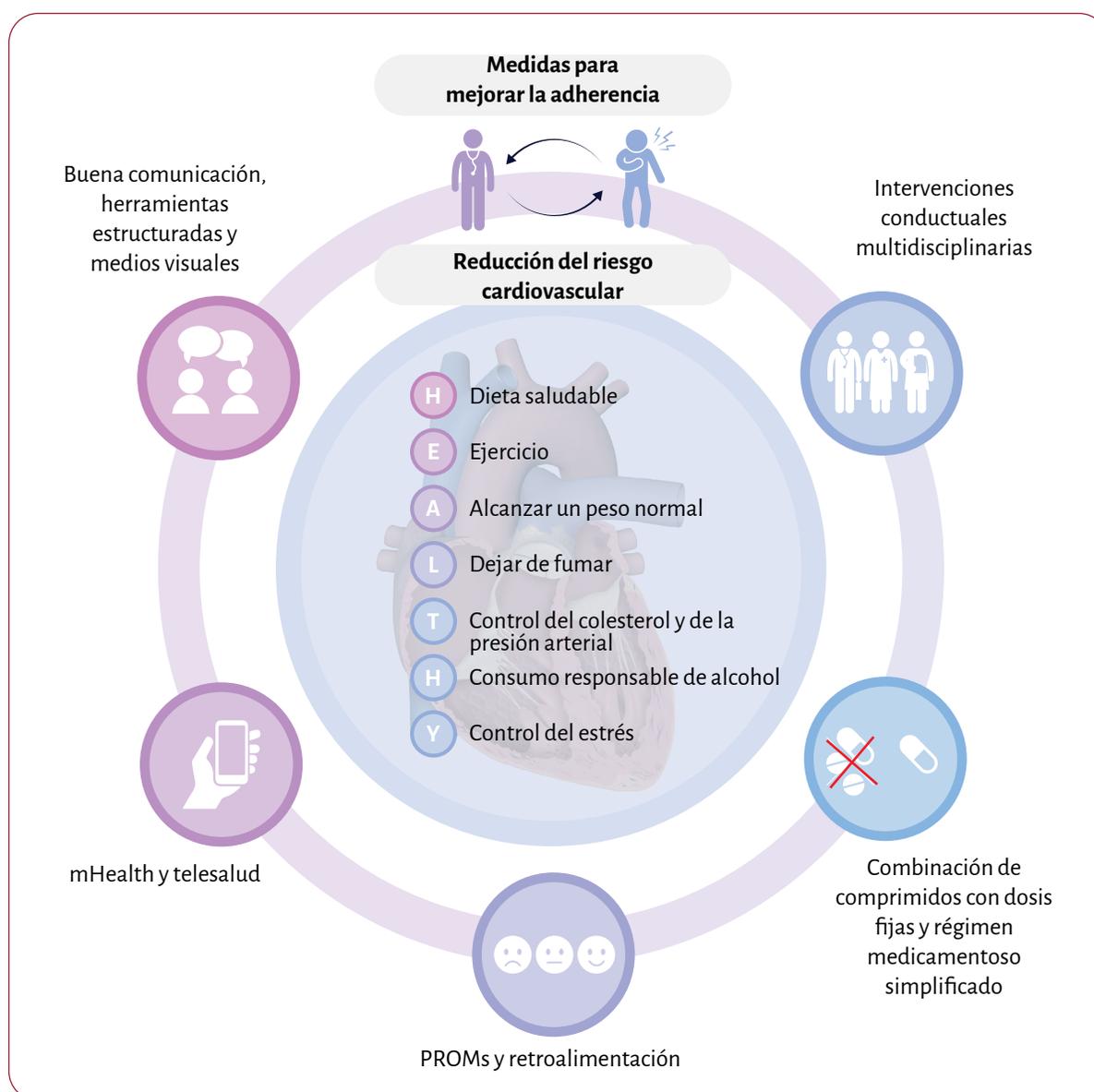


Figura 17. Estrategias para la adherencia a largo plazo a un estilo de vida saludable. mHealth: servicios médicos basados en dispositivos móviles; PROMs: medidas de resultados referidos por los pacientes.

estimulan algunos factores de un comportamiento saludable, pero son menos efectivas en cuanto a otros comportamientos no saludables (tabaquismo, ingesta de alcohol, sedentarismo y dieta no saludable) y en los resultados clínicos^{1146,1147}.

El uso de dispositivos móviles ha llevado a un aumento significativo de la actividad física y a una reducción de la circunferencia de cintura, de la presión arterial sistólica y del cLDL en pacientes con enfermedades crónicas, incluida la ECV⁴⁹¹. La edad más joven se asoció con un mayor aumento de la actividad física, mientras que la ECV se asoció con un menor aumento de la actividad. Los trazadores móviles de actividad han demostrado ser efectivos, pero su efecto fue mayor cuando se combinaron con otras estrategias de cambio de comportamiento⁴⁹¹. Una revisión sistemática de pacientes con SCC que usaron trazadores de actividad combinados con el asesoramiento de profesionales de la salud (principalmente educación sobre el estilo de vida) mostró un aumento significativo del VO_2 pico en estudios que usaron un acelerómetro (pero no un podómetro), comparados con pacientes que no usaron trazadores de actividad. El efecto general en todos los estudios fue

una reducción de los MACE y una mejora de la calidad de vida¹¹⁴⁸. Igualmente, las aplicaciones para teléfonos inteligentes y tabletas han demostrado que aumentan la actividad física (minutos por semana o pasos al día) en pacientes con ECV (1.543 participantes, la mayoría con SCC). Este efecto fue mayor en pequeños estudios centrados solamente en la actividad física, en pacientes ≥ 60 años y una duración de 3 meses¹¹⁴⁹. La adherencia al uso de aplicaciones fue del 20% al 85% y tuvo una tendencia a disminuir con el paso del tiempo. Cabe destacar que la implementación de la salud digital y móvil no debe estar en conflicto con una atención menos orientada a lo digital para aquellos que no están familiarizados con las nuevas tecnologías (p. ej., las personas mayores).

6.2.1.4. ¿Cómo evaluar la adherencia?

Abordar el comportamiento relacionado con el estilo de vida y la adherencia a la medicación de manera no crítica durante los encuentros clínicos es importante para identificar barreras y ofrecer soluciones personalizadas que promuevan acciones más

saludables. Los encuentros son útiles para revisar los registros de automonitorización de los pacientes (digitales o escritos), datos del acelerómetro, diarios o cuestionarios validados sobre la actividad física.

6.2.2. Adherencia al tratamiento médico

La medicación recomendada por las guías de práctica clínica son un elemento clave del tratamiento eficaz de los SCC y de la prevención de eventos cardiovasculares subsiguientes, pero depende de la adherencia y persistencia de los pacientes con el tratamiento. Pese a que existe evidencia robusta sobre su beneficio en términos de mortalidad y morbilidad¹¹⁵⁰, la adherencia sigue siendo subóptima¹¹⁵¹. Aunque la adherencia suele ser más alta en los estudios clínicos, aproximadamente el 28% de los pacientes con SCC del estudio ISCHEMIA no cumplían con la adherencia a la medicación prescrita en el momento inicial¹¹⁵². La falta de adherencia se asoció con resultados significativamente peores, independientemente de la asignación aleatoria a tratamiento conservador o a la estrategia invasiva¹¹⁵². La adherencia a la medicación puede ser intencional o no intencional, y puede estar afectada de forma negativa por la polifarmacia, la complejidad del régimen farmacológico, el alto coste y los efectos secundarios.

6.2.2.1. Estrategias para mejorar la adherencia a la medicación

Se ha demostrado que mejorar la adherencia a la medicación puede ser complejo¹¹⁵³. Una revisión sistemática y un metanálisis (771 estudios hasta 2015) mostraron que las intervenciones centradas en el comportamiento—por ejemplo, unir la toma de medicación a hábitos existentes— fue más efectivo que las intervenciones centradas en el conocimiento¹¹⁵⁴. Una revisión sistemática de 17 estudios sobre adherencia para la prevención secundaria de la ECV mostró que un servicio de mensajes cortos, una combinación de dosis fijas de fármacos en un comprimido y una intervención basada en trabajadores comunitarios de salud (uno por cada estudio) aumentó la adherencia al tratamiento, comparado con la atención habitual¹¹⁵⁵. Las intervenciones conductuales y las intervenciones mixtas conductuales/educativas mejoraron la adherencia en adultos mayores tratados con múltiples medicamentos (evidencia de baja calidad), comparadas con las intervenciones basadas únicamente en la educación¹¹⁵⁶. El empaquetado de medicamentos con recordatorios—es decir, que incorporan la fecha y la hora en que se debe tomar el medicamento en un envase (contenedores previamente rellenados)—puede actuar como un recordatorio, y se ha observado que aumenta el número de comprimidos tomados y que mejora la presión arterial diastólica y los niveles de HbA_{1c}¹¹⁵⁷. El tratamiento de la depresión es importante, ya que la depresión se asocia con una reducción de la adherencia óptima y adecuada a la medicación recomendada en el seguimiento a los 12 meses de la ICP en un análisis de 124.443 pacientes¹¹⁵⁸. Se ha demostrado que la simplificación del régimen medicamentoso usando comprimidos combinados con dosis fijas aumenta la adherencia¹¹⁵⁹⁻¹¹⁶². El estudio SECURE demostró que, tras un IM, los pacientes asignados aleatoriamente a tratamiento con un policomprimido compuesto de aspirina, ramiprilo y atorvastatina tuvieron una tasa significativamente más baja de MACE y fueron más propensos a mantener la adherencia a los 6 y 24 meses, comparados con el grupo asignado al tratamiento habitual¹¹⁶³.

6.2.2.2. Estrategias de salud móvil (mHealth) para la adherencia a la medicación

Una revisión sobre el uso de mensajes de texto al teléfono móvil mostró datos prometedores, aunque limitados, de que estos mensajes pueden mejorar la adherencia a la medicación hasta 12 meses después de un evento coronario agudo¹¹⁶⁴. Del mismo modo, otra revisión de 24 estudios sobre el uso de mensajes de texto y/o aplicaciones encontró evidencia robusta sobre la adherencia al tratamiento farmacológico¹¹⁶⁴. En un estudio piloto, un total de 135 pacientes con falta de adherencia, hipertensión y/o diabetes, se asignaron aleatoriamente a una intervención digital personalizada (mensajes de texto y respuesta interactiva de voz) o a la atención habitual durante 12 semanas. La adherencia a la medicación mejoró significativamente en el grupo de intervención, además de mejorar la presión arterial sistólica y los niveles de HbA_{1c}, comparado con el grupo de control¹¹⁶⁵.

Recomendaciones - tabla 28. Recomendaciones sobre la adherencia al tratamiento médico y a los cambios en el estilo de vida (véase también la tabla de evidencia 28)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Las intervenciones de salud digital (p. ej., mediante mensajes de texto, aplicaciones, dispositivos móviles) están recomendadas para mejorar la adherencia de los pacientes a un estilo de vida saludable y al tratamiento médico ^{491,1148,1149,1154,1156,1164}	I	A
Las intervenciones conductuales están recomendadas para mejorar la adherencia ^{491,1140,1144}	I	B
Se recomienda simplificar el régimen medicamentoso (p. ej., mediante combinaciones de fármacos a dosis fijas) para aumentar la adherencia de los pacientes a la medicación ^{1139,1163,1166}	I	B
Se recomienda la participación de distintos profesionales y de la familia para promover la adherencia, además de la educación y la participación del propio paciente ¹¹³⁹	I	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.3. Diagnóstico de la progresión de la enfermedad

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con SCC que tienen enfermedad coronaria establecida (IAM previo, revascularización, enfermedad coronaria conocida) o enfermedad coronaria no obstructiva incluye la supervisión de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, la literatura publicada es escasa en cuanto al modo, la frecuencia y la duración del seguimiento. El seguimiento de los pacientes se basa en su estado clínico, que incluye factores de riesgo cardiovascular, síntomas residuales, complicaciones cardíacas [como el remodelado y la disfunción del VI tras el infarto, la insuficiencia mitral asociada (generalmente funcional), insuficiencia cardíaca conocida, arritmias significativas] y comorbilidades no cardíacas, como EAP, ictus y disfunción renal.

El objetivo principal del seguimiento es determinar el riesgo de los pacientes de desarrollar nuevas complicaciones cardíacas mediante la estratificación del riesgo e identificar síntomas indicativos de progresión de la enfermedad coronaria. El segundo objetivo es diagnosticar y tratar con rapidez las complicaciones extracoronarias, como la aparición de insuficiencia cardíaca,

arritmias y la disfunción valvular. Además, durante el seguimiento a largo plazo se debe optimizar y ajustar la medicación antianginosa y modificadora de la enfermedad en base al desarrollo de comorbilidades. Se debe considerar y evaluar a lo largo del tiempo los beneficios potenciales frente al riesgo hemorrágico del tratamiento antitrombótico.

Aunque la evaluación del estado anginoso se ha considerado tradicionalmente la pieza principal del seguimiento clínico, hay que señalar que la angina se resuelve al año en el 40% de los pacientes con SCC y disminuye adicionalmente cada año, generalmente sin revascularización ni adaptación del tratamiento antianginoso⁴⁰⁴. A diferencia de los pacientes en los que se resuelven los síntomas, aquellos pacientes con angina persistente o recurrente tienen un riesgo más alto de muerte cardiovascular o IM⁴⁰⁴. No obstante, el peor pronóstico de la angina persistente solo se ha observado en pacientes con un IM previo⁴⁰⁸.

6.3.1. Factores de riesgo de eventos recurrentes en la enfermedad coronaria

Los pacientes con ECV aterosclerótica tienen un mayor riesgo de eventos recurrentes, además se han identificado diferentes factores de riesgo. El registro REACH demostró que, además de los factores de riesgo tradicionales, la carga de la enfermedad, la falta de tratamiento y la localización geográfica están relacionados con un aumento del riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular de los pacientes con SCC, y ha validado una escala de riesgo que permite la estimación del riesgo de MACE¹⁶⁷. Usando los datos de pacientes estables con SCC de 27 países europeos incluidos en las encuestas EUROASPIRE IV y V, se ha desarrollado un nuevo modelo de riesgo con un calculador *online* para predecir los eventos cardiovasculares en pacientes con menos de 75 años, que ha sido validado externamente en el registro SWEDEHEART^{168,169}. Este modelo indica que el riesgo de MACE recurrente está causado fundamentalmente por las comorbilidades, incluida la diabetes, la insuficiencia renal y la dislipemia, pero también los síntomas de depresión y ansiedad. Un estudio de los pacientes con enfermedad coronaria establecida del UK Biobank confirmó el valor de los factores tradicionales de riesgo, el estilo de vida y factores sociodemográficos para la predicción de MACE recurrente¹⁷⁰. Además, se observó que la predisposición genética a la enfermedad coronaria, los niveles bajos de cHDL y la edad más joven en la que se produce el primer SCA son predictores poderosos del riesgo de recurrencia. Una escala de riesgo poligénica, añadida a la escala Framingham, mejoró la predicción de eventos en una amplia población de Estados Unidos¹⁷¹. Aunque la predicción de MACE recurrente ha sido perfeccionada, hay que subrayar que el poder predictivo de los distintos factores de riesgo es bajo y que una parte significativa de MACE recurrente en pacientes con SCC sigue sin explicación. Además, los modelos de riesgo no incorporan información sobre la función del VI, insuficiencia cardíaca, valvulopatías concomitantes, carga de la enfermedad aterosclerótica en otros lechos vasculares o la gravedad de la enfermedad coronaria existente¹⁷². Aunque se han establecido los factores de riesgo de eventos cardíacos recurrentes, no se han desarrollado estudios clínicos sobre vías asistenciales predefinidas para el seguimiento a largo plazo de diferentes tipos de pacientes con SCC. Por todo ello, el seguimiento clínico a largo plazo de los pacientes con SCC es principalmente empírico, basado en el juicio clínico y en los mismos criterios aplicados al proceso diagnóstico inicial para definir el riesgo alto de eventos adversos (sección 3.3.5 y figura 18).

6.3.2. Organización del seguimiento a largo plazo

Cuando se planifica el seguimiento a largo plazo de los pacientes con SCC y angina recurrente o empeoramiento de la angina es importante considerar factores como el tipo de paciente, la presencia de factores de riesgo, la disponibilidad de técnicas diagnósticas y la relación costo-eficacia según las políticas sanitarias regionales o nacionales. Durante el seguimiento a largo plazo se pueden desarrollar o recurrir diferentes fenotipos de SCC, que pueden alterar las necesidades del seguimiento a lo largo del tiempo. Los intervalos y los métodos de evaluación durante el seguimiento a largo plazo pueden variar según el fenotipo del SCC, la carga de la aterosclerosis coronaria, la presencia de disfunción microvascular coronaria y la severidad de la disfunción isquémica del VI.

Se puede seguir una estrategia paso a paso basada en el análisis del riesgo, similar a la que se aplica para el diagnóstico y el tratamiento de los individuos con sospecha de SCC.

Paso 1: Evaluación clínica completa anual por un médico de familia o un cardiólogo que incluya: la evaluación de los síntomas, revisión de la medicación, exploración física, ECG de 12 derivaciones en reposo y análisis de sangre para determinar el perfil lipídico, la función renal, el estado glucémico y hemograma completo. En el ECG se debe revisar la frecuencia y el ritmo cardíacos, la evidencia de isquemia silente/infarto y los intervalos PR, QRS y QT. En caso de síntomas nuevos indicativos de SCA, especialmente nuevos cambios en el ECG, se debe seguir las recomendaciones de la Guía ESC 2023 sobre el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios agudos (SCA)⁶⁵. En pacientes asintomáticos se puede seguir u optimizar el tratamiento médico prescrito y los cambios en el estilo de vida para controlar los factores de riesgo.

Paso 2: Si los pacientes con SCC desarrollan nuevos síntomas de angina o empeoramiento de la angina, o síntomas de insuficiencia cardíaca, arritmias o cambios electrocardiográficos, es crucial continuar con la evaluación cardíaca, especialmente si los síntomas persisten a pesar del TMDG optimizado. Se debe evaluar el riesgo de eventos recurrentes de la enfermedad coronaria en base a los síntomas, la progresión de los factores de riesgo y los cambios en el ECG. La ecocardiografía podría ser necesaria para evaluar la función del VI, las dimensiones cardíacas y anomalías valvulares. Se puede considerar el ECG de esfuerzo para confirmar los síntomas y evaluar la capacidad funcional, si la información obtenida altera el tratamiento del paciente. Sin embargo, las pruebas funcionales sistemáticas no están recomendadas para pacientes asintomáticos tras la ICP, ya que no se ha demostrado que mejore los resultados comparados con la atención estándar a los 2 años de seguimiento¹⁷³.

Paso 3: Los pacientes con SCC y síntomas persistentes a niveles bajos de ejercicio pese a recibir TMDG optimizado o con función del VI inesperadamente reducida, particularmente con anomalías de la contracción regional, requieren pruebas cardíacas adicionales para detectar la progresión de la enfermedad coronaria y estimar el riesgo de complicaciones.

Para pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria no obstructiva, la angio-TAC puede ayudar a detectar nuevas estenosis obstructivas, a evaluar la progresión de la aterosclerosis y a identificar características de la placa de riesgo alto, mientras que la imagen funcional permite detectar isquemia miocárdica y determinar el tratamiento a seguir. En pacientes con ANOCA/INOCA que reciben terapia médica estratificada, la angio-TAC es útil para detectar enfermedad coronaria nueva o progresiva.

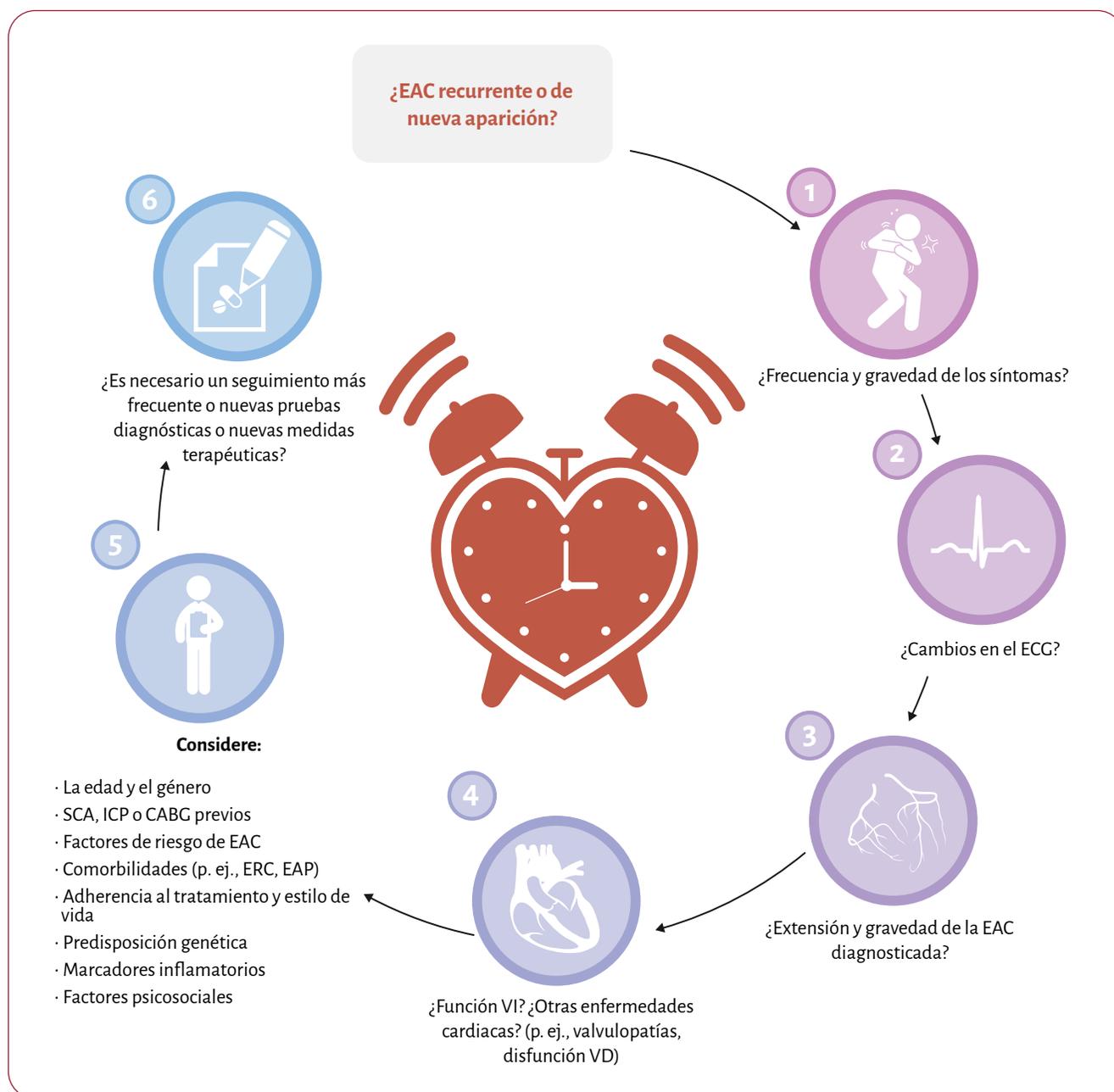


Figura 18. Estrategia para el seguimiento de los pacientes con síndrome coronario agudo establecido. CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; ECG: electrocardiograma; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; VD: ventricular derecha; VI: ventricular izquierda.

Para pacientes con enfermedad coronaria obstructiva o eventos cardíacos previos, la imagen funcional no invasiva es el método preferido para detectar y cuantificar la isquemia y el tejido cicatricial miocárdico. Sin embargo, en pacientes con angina muy limitante e isquemia severa diagnosticada mediante pruebas funcionales o con enfermedad coronaria de riesgo alto en la angio-TAC, es preferible la derivación directa a coronariografía invasiva para la revascularización debido al riesgo muy alto de eventos coronarios recurrentes. Si bien la angio-TAC permite detectar la permeabilidad de injertos coronarios y excluir la restenosis *intra-stent* en arterias de mayor calibre, la imagen funcional es el método preferido para examinar a los pacientes previamente revascularizados dada la alta frecuencia de enfermedad coronaria extensa en estos pacientes¹¹⁷⁴⁻¹¹⁷⁶.

Paso 4: Para todos los pacientes con síntomas anginosos recurrentes o con empeoramiento de la angina se debe intensificar los cambios en el estilo de vida, el control de los factores de riesgo y el TMDG antes de considerar otras intervenciones adicionales. Para los pacientes con isquemia miocárdica inducible significativa o enfermedad coronaria de riesgo alto y síntomas anginosos persistentes, a pesar de los cambios en el estilo de vida y el TMDG intensivo, puede ser necesario repetir la revascularización coronaria para aliviar los síntomas y mejorar el pronóstico. Para pacientes sometidos previamente a cirugía de revascularización coronaria que presentan síntomas estables, es importante optimizar el TMDG siempre que sea posible. Cuando persiste la angina frecuente a pesar de la optimización del TMDG, la coronariografía

invasiva o la angio-TAC pueden ayudar a guiar las decisiones sobre el tratamiento¹¹⁷⁷⁻¹¹⁷⁹.

Cuando los síntomas son inciertos, las pruebas funcionales pueden ayudar a detectar la presencia y extensión de la isquemia miocárdica.

6.3.3. Pruebas diagnósticas no invasivas

Todas las pruebas diagnósticas no invasivas, incluidas la angio-TAC, SPECT de estrés, PET de perfusión miocárdica, ecocardiografía y RMC de estrés, han demostrado que proporcionan información pronóstica en pacientes con enfermedad coronaria establecida^{296,1180,1181}. La imagen anatómica mediante angio-TAC tiene la ventaja de proporcionar información sobre la enfermedad de tronco común izquierdo y la permeabilidad de los injertos. Las pruebas de imagen de estrés proporcionan información sobre el grado de isquemia y sirven de ayuda para guiar el plan de tratamiento más adecuado. Por ejemplo, los pacientes sintomáticos con isquemia miocárdica moderada o severa a pesar de recibir TMDG normalmente se someten a revascularización coronaria. En pacientes con ANOCA/INOCA, las pruebas de imagen no invasivas mediante SPECT de estrés o PET de perfusión miocárdica, CMR o ecocardiografía de estrés siguen siendo las pruebas de primera línea, aunque su rendimiento diagnóstico quizás sea bajo⁹²⁷; sin embargo, actualmente la prueba estándar para la evaluación de la función coronaria sigue siendo la coronariografía invasiva.

Recomendaciones - tabla 29. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la progresión de la enfermedad en pacientes con síndrome coronario crónico establecido (véase también la tabla de evidencia 29)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Pacientes asintomáticos con síndrome coronario crónico establecido		
Independientemente de los síntomas, se recomiendan las consultas periódicas (p. ej., anualmente) con un médico de familia o un especialista en cardiología para evaluar el control de los factores de riesgo cardiovascular, los cambios en el nivel de riesgo, la evolución de la enfermedad y las comorbilidades que puedan requerir cambios en el estilo de vida, en el tratamiento médico o procedimientos adicionales	I	C
Pacientes sintomáticos con síndrome coronario crónico establecido		
Se recomienda reevaluar el estado de la enfermedad coronaria en pacientes con deterioro de la función sistólica del VI que no se puede atribuir a una causa reversible (p. ej., taquicardia de larga duración o miocarditis)	I	C
Se recomienda la estratificación del riesgo de los pacientes con empeoramiento o nuevos síntomas, preferiblemente mediante pruebas de imagen con estrés	I	C
Para pacientes con síntomas refractarios a tratamiento médico o riesgo alto de eventos adversos, se recomienda la coronariografía invasiva (con RFF/iFR si fuera necesario) para la estratificación del riesgo y la posible revascularización destinada a mejorar los síntomas y el pronóstico	I	C

Continúa

Para pacientes con SCC y síntomas refractarios al tratamiento médico, tratados previamente con revascularización coronaria, se debe considerar la realización de angio-TAC para evaluar la permeabilidad de los injertos o de los stents (para stents ≥ 3 mm) ¹¹⁷⁴⁻¹¹⁷⁶	Ila	B
--	-----	---

Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; EAC: enfermedad arterial coronaria; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; QFR: cociente de flujo cuantitativo; SCC: síndrome coronario crónico; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.4. Tratamiento tras el fracaso de la revascularización miocárdica

Uno de cada cinco pacientes revascularizados requiere que se repita la revascularización en los primeros 5 años tras la primera revascularización coronaria, con un mayor riesgo de nueva revascularización tras ICP que con la CABG¹¹⁸². El fracaso de la revascularización se puede manifestar poco después del procedimiento inicial (en los primeros 30 días) o más adelante, y los síntomas recurrentes pueden estar causados por la reestenosis del segmento coronario tratado o por el fracaso de los injertos⁷⁷², junto a la progresión de la enfermedad coronaria nativa subyacente^{1183,1184}. En la Declaración de Consenso de Expertos de la Asociación Europea de Intervencionismo Coronario (EAPCI) publicada en 2020 se encuentra un resumen de la evidencia disponible sobre el diagnóstico y el tratamiento tras el fracaso de la revascularización miocárdica¹¹⁸².

6.4.1. Fracaso de la intervención coronaria percutánea

La trombosis del *stent* y la reestenosis *intra-stent* son las causas más frecuentes del fracaso de las ICP. La trombosis del *stent* ocurre con menos frecuencia y es multifactorial. Los factores anatómicos y mecánicos, así como la falta de adherencia o la respuesta insuficiente al tratamiento antiagregante, suelen ser las causas de la trombosis del *stent*^{1182,1185}. La mayoría de los pacientes con trombosis del *stent* se presentan con SCA y deben ser tratados según la Guía ESC 2023 sobre el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios agudos⁶⁵. En estos casos está indicada la coronariografía invasiva urgente para confirmar el diagnóstico y proceder con el tratamiento. Tras la restauración del flujo coronario se debe realizar un estudio de imagen intracoronaria para identificar el fracaso mecánico. En caso de fractura o colapso del *stent* y disecciones residuales de los bordes está indicada la repetición del implante de SLF, mientras que la dilatación con balón no compliante de alta presión está indicada en caso de expansión insuficiente del *stent* o mala aposición.

La reestenosis *intra-stent* ocurre como una respuesta al daño en la pared del vaso (hiperplasia neointimal) o por neoaterosclerosis en el segmento de la arteria coronaria donde se ha implantado el *stent*. La incidencia de la reestenosis en los SLF, aunque es menor que tras el implante de *stents* sin recubrir, asciende al 10% en los primeros 10 años tras el implante¹¹⁸² y sigue siendo la causa más frecuente de fracaso de las ICP. La presentación clínica de la reestenosis *intra-stent* es mayoritariamente el SCC, con un 20% de SCA y un porcentaje de pacientes asintomáticos. La indicación de tratamiento de la reestenosis *intra-stent* es similar al de la enfermedad coronaria nativa. Se recomiendan el uso de realce radiológico del

stent e imagen intracoronaria para determinar el mecanismo de la reestenosis *intra-stent*. El tratamiento de la reestenosis con ICP debe centrarse en el segmento estenótico. Es preciso preparar la lesión (dilatación con balón de alta presión, litotricia intravascular, aterec-tomía rotacional) y corregir los problemas mecánicos¹¹⁸². Después es necesario realizar una angioplastia con balón liberador de fármacos o el implante de SLF^{1186,1187}. Ambas estrategias fueron igualmente efectivas y seguras en el tratamiento de la reestenosis en *stents* no recubiertos de fármacos, pero la angioplastia fue menos efectiva que la repetición del implante de *stents* recubiertos de paclitaxel para el tratamiento de la reestenosis en SLF¹¹⁸⁶. Sin embargo, en el seguimiento a los 10 años no hubo diferencias en los criterios clínicos de valoración entre la angioplastia con balón recubierto y el implante de SLF, mientras que ambos mostraron una eficacia mayor que la angioplastia con balón sin recubrir para la prevención de la revascularización de la lesión diana¹¹⁸⁷. El uso de *stents* liberadores de everolimus se asoció con mejores resultados a largo plazo, comparado con la angioplastia con balón liberador de fármacos¹¹⁸⁸.

6.4.2. Tratamiento del fracaso del injerto tras la cirugía de revascularización coronaria

Existen varias razones que pueden afectar negativamente a la permeabilidad de los injertos coronarios¹¹⁸⁹. Entre ellas se incluyen aspectos técnicos (la calidad del injerto, la precisión quirúrgica) y aspectos fisiopatológicos (flujo competitivo, actividad del sistema de coagulación, progresión de la enfermedad, etc.). Se cree que los aspectos técnicos y el flujo competitivo influyen en el fracaso temprano de los injertos, mientras que la progresión de la enfermedad y la degeneración de los injertos afectan a la permeabilidad a largo plazo^{1182,1189}.

La mayoría de las oclusiones de los injertos cursan clínicamente silentes¹¹⁸⁹. En caso de presentación de síntomas es necesario iniciar rápidamente un proceso diagnóstico (ECG, determinación de biomarcadores y, posiblemente la repetición de la coronariografía) para limitar o prevenir el daño potencial producido por la oclusión de injertos³¹⁶. El fracaso agudo del injerto (< 1 mes después de la cirugía de revascularización) se observa en aproximadamente el 12% de los injertos debido a problemas técnicos¹¹⁹⁰. El fracaso tardío de injertos de vena safena ocurre en hasta el 50% de los casos a los 10 años, con tasas de hasta el 27% de oclusión del injerto venoso durante el primer año tras la cirugía^{771,1191}.

La decisión sobre el tratamiento óptimo (conservador, revisión/repetición de la CABG o ICP del vaso nativo o del injerto fracasado) se debe tomar de forma individualizada teniendo en cuenta la estabilidad hemodinámica, las causas técnicas del fracaso del injerto y la viabilidad del tratamiento de la enfermedad coronaria nativa. La ICP es la primera opción con respecto a la cirugía de revascularización para el fracaso tardío del injerto, siendo la ICP del vaso nativo preferible a la ICP del injerto^{772,1182,1192,1193}.

Cuando la reoperación es necesaria, el riesgo quirúrgico generalmente aumenta^{1182,1192}. Cuando se requiere una reoperación urgente, generalmente hay presencia de isquemia aguda, y las adherencias y la presencia de injertos permeables aumentan la complejidad del procedimiento. Por lo tanto, es importante sopesar el riesgo frente al beneficio esperado. Dado que los injertos permeables de arteria mamaria interna izquierda (AMII) a la arteria descendente anterior (DA) confieren el mayor potencial pronóstico de la CABG^{1189,1194}, la repetición de la cirugía se recomienda fundamentalmente para pacientes con indicación de CABG y oclusión de la AMII o cuando esta arteria no fue utilizada en la primera operación⁷⁷².

Recomendaciones - tabla 30. Recomendaciones sobre el tratamiento tras el fracaso de la revascularización (véase también la tabla de evidencia 30)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el implante de SLF frente a la angioplastia con balón recubierto de fármacos para el tratamiento de la reestenosis intra-SLF ¹¹⁸⁶⁻¹¹⁸⁸	I	A
La AMII es el conducto de elección para la repetición de la CABG en pacientes en los que no se utilizó previamente esta arteria ¹¹⁹⁵	I	B
Se debe considerar repetir la CABG para pacientes sin injerto permeable de AMII a la DA ^{842,1192,1196}	Ila	B
Se debe considerar la ICP de la arteria nativa en la que se realizó el injerto en lugar de la ICP del injerto ¹¹⁹⁷	Ila	B

AMII: arteria mamaria interna izquierda; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DA: arteria descendente anterior; ICP: intervención coronaria percutánea; SLF: *stents* liberadores de fármacos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.5. Angina/isquemia recurrente o refractaria

El envejecimiento de la población y el aumento de la tasa de supervivencia de los pacientes con enfermedad coronaria por los avances del tratamiento farmacológico antiisquémico y de la revascularización coronaria han llevado a un aumento del número de pacientes con enfermedad coronaria grave y difusa no tratable mediante procedimientos de revascularización adicionales. A pesar del uso de medicación antianginosa y/o ICP o CABG, el porcentaje de pacientes con enfermedad coronaria que tienen angina diaria o semanal se sitúa entre el 2% y el 24%⁵⁵⁵.

La angina refractaria se define como síntomas persistentes (durante más de 3 meses) causados por isquemia establecida reversible: (i) en presencia de enfermedad coronaria obstructiva, que puede controlarse mediante la intensificación del tratamiento con fármacos antianginosos adicionales, cirugía de revascularización o ICP, incluida la recanalización de oclusiones coronarias totales crónicas; o (ii) causada por ANOCA/INOCA. En el caso de ANOCA/INOCA, es necesaria más investigación para definir diferentes endotipos (sección 4.4.2) y el tratamiento más apropiado (sección 6.3) antes de diagnosticar la angina refractaria³⁶.

La calidad de vida de los pacientes con angina refractaria es mala, con hospitalizaciones frecuentes y un alto nivel de utilización de recursos⁵⁵⁵. Una vez que se han agotado los objetivos convencionales antiisquémicos, las nuevas terapias pueden clasificarse según su mecanismo de acción, la promoción del crecimiento de colaterales, la redistribución transmural del flujo sanguíneo y la neuromodulación del síndrome de dolor cardíaco.

Teniendo en consideración la naturaleza crónica de la enfermedad y el análisis de riesgo-beneficio, entre las opciones actualmente disponibles, las más prometedoras y fácilmente implementables en la práctica clínica son la contrapulsación externa mejorada y el uso de un dispositivo reductor del seno coronario⁵⁵⁵, cuando se hayan agotado todas las terapias farmacológicas y las opciones de revascularización mecánica (véanse las secciones 4.2 y 4.4). La contrapulsación externa mejorada ha demostrado mejorar la angina refractaria en varios estudios clínicos¹¹⁹⁸.

La intervención de reducción del seno coronario consiste en la realización de un estrechamiento controlado o constricción del seno coronario mediante el implante de un dispositivo de acero inoxidable (SRSC) con el objetivo de aumentar la presión del seno coronario y mejorar la perfusión del territorio de la DA¹¹⁹⁹. En un reciente metanálisis que incluyó ocho registros y un ECA, se observó que en un total de 846 pacientes el uso de SRSC mejoró el SCC de clase ≥ 1 en el 76% de los pacientes (IC95%, 73%-80%) y del SCC ≥ 2 en el 40% de los pacientes (IC95%, 35%-46%)¹²⁰⁰. En el estudio ORBITA-COSMIC (*Coronary Sinus Reducer Objective Impact on Symptoms, MRI Ischaemia and Microvascular Resistance*), un pequeño estudio de prueba de concepto, no se encontró evidencia de que el implante de SRSC mejoró la perfusión miocárdica transmural, pero se asoció con una mejoría de los síntomas de angina, comparado con placebo¹²⁰¹.

En la actualidad se están desarrollando varios estudios aleatorizados sobre el uso del *stent* reductor del seno coronario en la ANOCA/INOCA, entre ellos, el estudio *Coronary Sinus Reducer for the Treatment of Refractory Microvascular Angina* (COSIMA; NCT04606459) y el estudio *Efficacy of the Coronary Sinus Reducer in Patients with Refractory Angina II* (COSIRA-II; NCT05102019).

Además, hoy en día se dispone de nuevos enfoques farmacológicos, entre ellos, se incluyen terapias angiogénicas con factores de crecimiento endotelial vascular y factores de crecimiento de fibroblastos, así como la terapia con células madre mediante la administración intramiocárdica de células CD34⁺^{1202,1203}. Sin embargo, son necesarios más estudios aleatorizados para validar la viabilidad de estas estrategias terapéuticas.

Hasta la fecha, las mayores limitaciones de los estudios publicados sobre opciones terapéuticas novedosas, son el bajo número de pacientes tratados y la corta duración del seguimiento. Se requieren ECA más grandes con control de intervenciones simuladas (*sham-control*) para definir el papel de cada modalidad de tratamiento para subgrupos específicos y, en última instancia, determinar el mejor algoritmo de tratamiento personalizado posible, basado en la clasificación de la etiología y la intensificación de las modalidades terapéuticas disponibles.

Recomendaciones - tabla 31. Recomendaciones sobre la angina/ isquemia recurrente o refractaria (véase también la tabla de evidencia 31)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En pacientes con angina refractaria asociada a un deterioro de la calidad de vida y con sospecha o ANOCA/INOCA confirmada, se recomienda las pruebas invasivas de la función coronaria para definir los endotipos de ANOCA/INOCA y el tratamiento adecuado, teniendo en cuenta la elección y preferencias de los pacientes ^{36,37,298,930,939,985}	I	B
En pacientes con angina debilitante y enfermedad coronaria obstructiva refractaria a estrategias farmacológicas o de revascularización óptimas, se puede considerar el uso de un dispositivo reductor para la reducción del seno coronario y mejorar los síntomas, siempre que se realice en centros con experiencia ^{1199-1201,1204}	IIb	B

ANOCA: angina sin enfermedad coronaria obstructiva; EAC: enfermedad arterial coronaria; INOCA: isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.6. Tratamiento de las complicaciones de la enfermedad

Los pacientes con SCC que desarrollan disfunción del VI pueden experimentar insuficiencia cardíaca avanzada, arritmias malignas y valvulopatía secundaria (insuficiencia mitral y tricuspídea).

La historia de infarto de miocardio y la etiología isquémica son marcadores negativos del pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada¹²⁰⁵, y en aquellos con insuficiencia mitral secundaria¹²⁰⁶. Es preciso considerar tratamientos específicos para estos pacientes, independientemente de la etiología de la insuficiencia cardíaca (es decir, isquémica)⁵²⁶. Los tratamientos avanzados de la insuficiencia cardíaca incluyen: dosis altas de diuréticos; la combinación de diuréticos y terapia de reemplazo renal para tratar la congestión; inotrópicos y vasopresores para reducir la hipoperfusión; y la asistencia mecánica circulatoria para algunos pacientes con síntomas graves o intolerancia al ejercicio, a pesar de recibir tratamiento médico óptimo, y que no presenten disfunción ventricular derecha. El trasplante cardíaco está recomendado para pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada refractaria tratada con fármacos o dispositivos, que no tengan contraindicaciones absolutas. Hoy en día, se propone la evaluación temprana para valorar la indicación de asistencia mecánica circulatoria o el trasplante cardíaco también para pacientes con sintomatología leve (clase II-NYHA) y perfil de riesgo alto (FEVI < 20%, episodios recurrentes de insuficiencia cardíaca, hipotensión, intolerancia al tratamiento médico, empeoramiento de la insuficiencia de órganos, arritmias ventriculares/*shock* de DAI)⁵²⁶.

El implante de un desfibrilador automático implantable (DAI) está recomendado para pacientes con miocardiopatía isquémica y FEVI < 35% o recuperados de arritmias ventriculares⁵²⁶. Las arritmias ventriculares frecuentes y sintomáticas en pacientes portadores de DAI deben tratarse con betabloqueantes o con amiodarona. En pacientes con SCC que desarrollan fibrilación ventricular o taquicardia ventricular polimórfica, la evaluación de la isquemia miocárdica debe realizarse a la mayor brevedad. Para pacientes con enfermedad coronaria en los que recurre la taquicardia ventricular monomórfica pese al tratamiento con amiodarona se recomienda la ablación con catéter en lugar de la intensificación del tratamiento farmacológico antiarrítmico¹²⁰⁷. Se puede considerar el tratamiento percutáneo de la insuficiencia mitral secundaria para pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada con el objetivo de mejorar los síntomas⁵²⁶. Hasta hace poco tiempo el tratamiento de la insuficiencia tricuspídea secundaria en etapas avanzadas de la enfermedad no estaba respaldado por evidencia firme¹²⁰⁸. La reparación tricúspide percutánea borde a borde demostró reducir significativamente la insuficiencia tricuspídea y se asoció con mejorías en la calidad de vida al año¹²⁰⁹.

7. MENSAJES CLAVE

- Los síntomas de isquemia miocárdica causados por EAC ateroesclerótica obstructiva se superponen con los de la disfunción microvascular coronaria o los del vasoespasmo.
- Se recomienda el TMDG de prevención de la ECV similar para mujeres y hombres, pese a las diferencias entre sexos en cuanto a la presentación clínica.

- La inclusión de factores de riesgo a los modelos clásicos de probabilidad pretest de EAC aterosclerótica obstructiva mejora la identificación de los pacientes con una probabilidad pretest muy baja ($\leq 5\%$) para los que se debe considerar la derivación a pruebas diagnósticas.
- El *score* de calcio coronario (CACs) es una prueba fiable y simple que puede modificar la probabilidad pretest de EAC aterosclerótica obstructiva.
- Ante la sospecha de SCC, las pruebas diagnósticas de primera línea son las pruebas de imagen anatómica o funcional no invasivas.
- La selección de las pruebas diagnósticas no invasivas iniciales debe estar basada en la probabilidad pretest de EAC obstructiva, en otras características de los pacientes que influyan en la realización de pruebas no invasivas, en la experiencia del centro y la disponibilidad de las pruebas.
- La angio-TAC es la prueba preferida para descartar la presencia de EAC obstructiva y detectar EAC no obstructiva.
- La imagen funcional es la prueba preferida para relacionar los síntomas con la isquemia miocárdica, estimar la viabilidad miocárdica y guiar las decisiones sobre la revascularización miocárdica.
- Un estudio tomográfico con PET es la técnica preferida para medir el flujo miocárdico absoluto, pero la RMC de perfusión puede ser una alternativa.
- Las pruebas selectivas de imagen funcional de segunda línea en pacientes con resultados anormales en la angio-TAC y la angio-TAC después de pruebas funcionales anormales pueden mejorar la selección de los pacientes para ACI.
- La ACI está recomendada para diagnosticar la EAC obstructiva en individuos con una probabilidad pre o post-test muy alta de enfermedad, síntomas graves refractarios a TMDG, angina a niveles bajos de ejercicio o riesgo alto de complicaciones.
- Cuando la ACI está indicada se recomienda evaluar la relevancia funcional de las estenosis «intermedias» mediante pruebas funcionales invasivas (RFF, iFR) antes de la revascularización.
- La RFF computarizada basada en la reconstrucción tridimensional de la ACI está emergiendo como una alternativa valiosa a la medición de la presión coronaria mediante guía de presión para evaluar la gravedad funcional de las estenosis «intermedias».
- El uso de técnicas de imagen está recomendado para guiar las ICP complejas.
- El tratamiento indefinido con un solo antiagregante (aspirina o clopidogrel) se recomienda generalmente para pacientes con EAC aterosclerótica obstructiva.
- Para los pacientes con SCC y riesgo trombótico alto, el tratamiento indefinido con dos fármacos antitrombóticos es una opción razonable, siempre que el riesgo de sangrado no sea alto.
- Para pacientes con SCC y ritmo sinusal, se recomienda el TAPD en el momento de la ICP y durante 1 a 6 meses, según el riesgo alto o bajo de sangrado, respectivamente.
- Para pacientes con SCC que requieren ACO y se someten a ICP, se debe considerar la ACO y TAPD (aspirina y clopidogrel) durante 1 a 4 semanas, seguido de ACO y clopidogrel durante un máximo de 6 meses en pacientes sin riesgo isquémico alto y hasta 12 meses en pacientes con riesgo isquémico alto, seguido de ACO sola.
- En pacientes con SCC y EAC multivaso funcionalmente significativa, la evidencia actual respalda el beneficio de la revascularización miocárdica frente al TMDG para la mejoría de los síntomas, la prevención del IM espontáneo y la reducción de la mortalidad cardiovascular a largo plazo.
- Entre los pacientes con SCC y función normal del VI y sin lesiones significativas en tronco común izquierdo o en segmentos proximales de la DA, la evidencia actual indica que la revascularización miocárdica, comparada con TMDG, no prolonga la supervivencia total.
- Entre los pacientes con SCC y función reducida del VI y miocardiopatía isquémica, la evidencia actual indica que la revascularización quirúrgica, comparada con TMDG, prolonga la supervivencia total a muy largo plazo.
- Entre los pacientes con EAC multivaso compleja, sin afectación de tronco común izquierdo, particularmente en presencia de diabetes, que son clínica y anatómicamente candidatos a ambas modalidades de revascularización, la evidencia actual muestra una mayor supervivencia tras la CABG, frente a la ICP.
- Entre los pacientes candidatos a ambas modalidades de revascularización, se ha reportado de forma consistente una mayor necesidad de repetición de la revascularización después de las ICP frente a la CABG, independientemente de la complejidad anatómica de la EAC multivaso y empleando técnicas quirúrgicas e intervencionistas actuales.
- La modificación del estilo de vida y de los factores de riesgo combinada con medicación antianginosa y modificadora de la enfermedad son las piedras angulares del tratamiento de los SCC.
- Las decisiones compartidas entre los pacientes y los profesionales sanitarios, basadas en la atención centrada en los pacientes, son fundamentales para definir la vía asistencial apropiada para los pacientes con SCC. La educación de los pacientes es un elemento clave para mejorar el control de los factores de riesgo a largo plazo.
- La prevalencia relativamente alta de ANOCA/INOCA y su relación con la incidencia de MACE requiere mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes afectados.
- Los pacientes con síntomas persistentes y sospecha de ANOCA/INOCA, que no responden a TMDG, deben someterse a una prueba invasiva de la función coronaria para determinar los endotipos subyacentes.
- La caracterización de los endotipos es importante para guiar el tratamiento médico adecuado para los pacientes con ANOCA/INOCA.
- Es necesaria más investigación sobre métodos efectivos para promocionar estilos de vida saludables y mantener la adherencia a la medicación y al estilo de vida saludable a lo largo del tiempo.
- Se necesita más investigación sobre cómo mejorar la implementación de políticas y prácticas de promoción de la salud en el entorno laboral.

8. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

- No está clara la utilidad del cribado de la EAC obstructiva subclínica en la población general^{1106,1210}. Son necesarios estudios a gran escala que investiguen el beneficio pronóstico del cribado y el tratamiento del SCC asintomático en la población general, preferiblemente abarcando regiones geográficas diferentes. No se han determinado las opciones óptimas de cribado para grupos específicos con riesgo alto (p. ej., individuos asintomáticos con diagnóstico de diabetes durante más de 10 años).

- La mayoría de los estudios dedicados a la evaluación de estrategias diagnósticas en individuos con síntomas sugestivos de SCC se realizaron con poblaciones con una probabilidad pretest moderada (> 15%-50%) de EAC obstructiva. Es necesario realizar estudios para determinar la estrategia diagnóstica óptima y costo-efectiva en individuos con una probabilidad clínica pretest baja (>5%-15%) de EAC obstructiva.
- Actualmente el diagnóstico de ANOCA/INOCA y sus diferentes endotipos se determina fundamentalmente mediante pruebas invasivas de la función coronaria³⁶. Es necesaria más investigación para perfeccionar y evaluar modalidades de imagen diagnóstica no invasivas para la disfunción microvascular coronaria. Las modalidades de imagen no invasivas disponibles actualmente y las nuevas deben calibrarse contra pruebas invasivas, permitiendo el uso intercambiable de las mediciones.
- Es preciso establecer el papel del tratamiento antitrombótico para pacientes con SCC y ANOCA/INOCA.
- Debido a la forma en que se han acumulado los datos a lo largo del tiempo, no existe una evidencia clara sobre el tratamiento antianginoso de primera o de segunda línea. No está claro si los nitratos de acción prolongada, la ranolazina, el nicorandil, la ivabradina, la trimetazidina, o cualquier otra combinación, son más efectivos para mejorar los síntomas anginosos, comparados con betabloqueantes o BCC.
- No está claro cuál es el tipo y la duración del TAPD óptimo para algunos subgrupos de pacientes (p. ej., pacientes previamente revascularizados que podrían beneficiarse de estrategias de TAPD más cortas o largas).
- El beneficio a largo plazo del tratamiento betabloqueante en pacientes con IM previo sin FEVI reducida no está claro.
- En vista del impacto positivo reportado del uso de dosis bajas de colchicina en pacientes con SCC para reducir el IM, el ictus y la revascularización, futuros estudios deberían demostrar si ciertos subgrupos de pacientes (p. ej., aquellos con niveles altos de biomarcadores) podrían obtener mayores beneficios clínicos de este tratamiento.
- En un análisis *post hoc* del estudio ISCHEMIA se detectó una asociación gradual entre la gravedad de la EAC obstructiva evaluada mediante angio-TAC y la mortalidad por cualquier causa y el IAM durante el seguimiento³¹⁷. Son necesarios datos de estudios aleatorizados que comparen el tratamiento médico contemporáneo frente a la revascularización temprana combinada con tratamiento médico en subgrupos de pacientes con un mayor riesgo de muerte o IM, como se determinó en el análisis *post hoc*. Además, debido a que el beneficio de la estrategia invasiva con respecto a la mortalidad cardíaca se observó en un metanálisis de estudios cronológicamente heterogéneos, incluidos algunos desarrollados hace más de dos décadas, el impacto de la revascularización temprana combinada con TMDG frente al TMDG contemporáneo sobre la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardíaca debería ser probado en un estudio con un diseño adecuado y un poder estadístico suficiente.
- Algunos metanálisis han reportado una reducción de la mortalidad cardíaca sin una reducción de la mortalidad por cualquier causa. Es necesario determinar el impacto de la revascularización en pacientes con SCC en relación a la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular.
- La revascularización completa de la EAC multivaso mediante ICP se puede lograr en un solo procedimiento (ICP índice) o en varias etapas. En el contexto del SCC, es preciso evaluar el valor de la ICP por etapas y el intervalo óptimo entre intervenciones.
- Es necesario evaluar si la revascularización quirúrgica y la intervencionista son comparables en los pacientes con miocardiopatía isquémica e IC-FER en la era moderna del tratamiento de la insuficiencia cardíaca.
- Varias técnicas de imagen, como la ecocardiografía de estrés con dosis bajas de dobutamina, la RMC y la PET/TC, pueden identificar miocardio hibernado con potencial de recuperación funcional tras la revascularización¹²¹. Se necesitan estudios aleatorizados sobre modalidades contemporáneas bien definidas y con una adherencia estricta al protocolo para determinar los beneficios clínicos (si hubiera alguno) y la viabilidad de las pruebas.
- La isquemia residual tras la ICP, determinada por la RFF/iFR, refleja la presencia de lesiones ateroscleróticas remanentes o resultados subóptimos de la ICP, pero también el empeoramiento o la persistencia de la disfunción microvascular. No se ha demostrado si la RFF/iFR tras la ICP se puede considerar como un factor de riesgo «modificable».
- Entre los pacientes candidatos a CABG sin bomba extracorpórea con EAC multivaso compleja pero sin afectación de tronco común izquierdo, el impacto de la revascularización híbrida sobre los resultados, incluidas las complicaciones perioperatorias distintas a los MACE, requiere más investigación. Faltan datos sobre el intervalo óptimo de tiempo entre la MIDCAB-LIMA y la ICP.
- Es preciso investigar si el proceso de toma de decisiones basado en un equipo cardiológico multidisciplinario se asocia a mejores resultados que la práctica estándar habitual.
- El tratamiento médico de la ANOCA/INOCA es en gran medida empírico. Por ello, son necesarios estudios aleatorizados prospectivos sobre la eficacia de los tratamientos antianginosos para mejorar los síntomas y los resultados en distintos endotipos.
- Es necesario investigar métodos efectivos que promuevan estilos de vida saludables y la adherencia a la medicación y a hábitos saludables a lo largo del tiempo. Además, hace falta más investigación sobre la implementación de políticas y prácticas de promoción de la salud en el entorno laboral.
- Se requieren más datos que permitan determinar la eficacia de la neuromodulación, la estimulación de la médula espinal, la angiogénesis terapéutica y la oclusión del seno coronario para pacientes que sufren angina refractaria a pesar de recibir TMDG y revascularización.

9. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO

En la tabla 10 se encuentra una lista de todas las recomendaciones de clase I y III extraídas del documento junto al nivel de evidencia.

Tabla 10. Mensajes clave de la guía sobre qué hacer y qué no

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones sobre la historia clínica, la evaluación de los factores de riesgo y el electrocardiograma en reposo para individuos con sospecha de síndrome coronario crónico		
Se recomienda realizar la historia clínica y la evaluación de los factores de riesgo de individuos que refieren síntomas indicativos de isquemia miocárdica, una evaluación detallada de los factores de riesgo cardiovascular, historia médica y características de los síntomas (aparición, duración, tipo, localización, factores desencadenantes, factores de alivio, momento del día)	I	C
Cuando la evaluación clínica o electrocardiográfica indica un SCA en lugar de un SCC se recomienda la derivación inmediata al servicio de urgencias y la repetición de la determinación de troponina, preferiblemente con pruebas de alta sensibilidad, para descartar daño miocárdico agudo	I	B
Se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones en reposo a todos los individuos que refieran dolor torácico (excepto cuando se identifique una causa no cardíaca obvia), particularmente durante o inmediatamente después de un episodio sugestivo de isquemia miocárdica	I	C
No se recomienda usar las desnivelaciones del segmento ST durante taquiarritmias supraventriculares, particularmente durante taquicardias auriculoventriculares de reentrada, por sí mismas, como evidencia fiable de EAC	III	B
Recomendaciones sobre el análisis bioquímico básico en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico		
Se recomienda realizar los siguientes análisis sanguíneos en todos los individuos para perfeccionar la estratificación del riesgo, diagnosticar comorbilidades y guiar el tratamiento:		
• perfil lipídico, incluido el cLDL	I	A
• recuento sanguíneo completo (incluida la hemoglobina)	I	B
• creatinina con estimación de la función renal	I	B
• perfil glucémico con HbA _{1c} y/o glucosa plasmática en ayunas	I	B
En pacientes con sospecha de SCC se recomienda evaluar la función tiroidea al menos una vez	I	B
Recomendaciones sobre la estimación, el ajuste y la reclasificación de la probabilidad de enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico		
Se recomienda estimar la probabilidad pretest de EAC epicárdica obstructiva mediante el modelo de probabilidad clínica ponderada por factores de riesgo	I	B
Se recomienda usar datos clínicos adicionales (p. ej., examen de arterias periféricas, ECG en reposo, ecocardiografía en reposo, presencia de calcificación vascular en pruebas de imagen previas) para ajustar la estimación calculada mediante el modelo de probabilidad clínica ponderada por factores de riesgo	I	C
Recomendaciones sobre la ecocardiografía transtorácica en reposo y la resonancia magnética cardíaca en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico		
Con el fin de perfeccionar la estratificación del riesgo y guiar el tratamiento se recomienda un estudio ecocardiográfico transtorácico en reposo para: <ul style="list-style-type: none"> • para medir la FEVI, los volúmenes y la función diastólica • identificar anomalías de la contractilidad regional • identificar enfermedades cardíacas no coronarias (p. ej., hipertrofia, miocardiopatía, valvulopatías, derrame pericárdico) • evaluar la función ventricular derecha y estimar la presión arterial sistólica pulmonar 	I	B
Recomendaciones sobre el ECG de esfuerzo en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico		
En algunos pacientes se recomienda el ECG de esfuerzo para evaluar la tolerancia al ejercicio, los síntomas, arritmias, la respuesta de la presión arterial y el riesgo de complicaciones	I	C
No se recomienda el ECG de esfuerzo con fines diagnósticos para pacientes con depresión del segmento ST $\geq 0,1$ mV en el ECG en reposo, bloqueo de rama izquierda o tratados con digital	III	C
En individuos con una probabilidad pretest baja o moderada (> 5%-50%) de EAC obstructiva no se recomienda el ECG de esfuerzo para descartar la enfermedad coronaria si se dispone de angio-TAC coronaria o pruebas funcionales de imagen	III	C
Recomendaciones sobre la monitorización electrocardiográfica ambulatoria en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico		
Se recomienda la monitorización electrocardiográfica ambulatoria para individuos con dolor torácico y sospecha de arritmias	I	C

Continúa

Recomendaciones sobre pruebas de imagen anatómicas no invasivas en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico y sobre la angio-TAC coronaria, dependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro		
Para individuos con sospecha de SCC y probabilidad baja o moderada (> 5%-50%) de EAC obstructiva se recomienda la angio-TAC para diagnosticar la enfermedad coronaria obstructiva y estimar el riesgo de MACE	I	A
Se recomienda la angio-TAC en individuos con una probabilidad baja o moderada (> 5%-50%) de EAC obstructiva para perfeccionar el diagnóstico cuando otras pruebas no invasivas no son diagnósticas	I	B
La angio-TAC no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m ²), insuficiencia cardíaca descompensada, calcificación coronaria extensa, frecuencia cardíaca rápida e irregular, obesidad severa, incapacidad para cumplir instrucciones para contener la respiración u otras entidades que dificulten la obtención de imágenes de buena calidad	III	C
Recomendaciones sobre pruebas no invasivas en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico – ecocardiografía de estrés, dependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro		
En individuos con sospecha de SCC y probabilidad moderada o alta (> 15%-85%) de EAC obstructiva se recomienda la ecocardiografía de estrés para el diagnóstico de isquemia miocárdica y estimar el riesgo de MACE	I	B
Cuando no se visualizan dos o más segmentos miocárdicos contiguos durante la ecocardiografía de estrés se recomienda el uso de medios de contraste intravenosos comercializados (microburbujas) para mejorar la precisión diagnóstica	I	B
Durante la ecocardiografía de estrés se recomienda la evaluación de la perfusión miocárdica mediante el uso de medios de contraste intravenosos comercializados (microburbujas) para mejorar la precisión diagnóstica y perfeccionar la estratificación del riesgo más allá de la contractilidad regional	I	B
Recomendaciones sobre pruebas de imagen no invasivas de la función miocárdica en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico –tomografía computarizada por emisión de fotón único/tomografía por emisión de positrones, en reposo y de estrés, y resonancia magnética cardíaca, dependiendo de la disponibilidad y la experiencia del centro		
Para individuos con sospecha de SCC y una probabilidad pretest moderada o alta (> 15%-85%) de EAC obstructiva, se recomienda la exploración por imagen de la perfusión miocárdica mediante SPECT de estrés o, preferiblemente, PET para: <ul style="list-style-type: none"> • diagnosticar y cuantificar la isquemia miocárdica y el tejido cicatricial • estimar el riesgo de MACE • cuantificar el flujo sanguíneo miocárdico (PET) 	I	B
En los pacientes referidos a PET o SPECT para estudiar la perfusión miocárdica se recomienda medir el score de calcio coronario mediante TC sin realce de contraste (usado para la corrección de la atenuación) para mejorar la detección de la EAC obstructiva y no obstructiva	I	B
Para individuos con sospecha de SCC y una probabilidad pretest moderada o alta (> 15%-85%) de enfermedad coronaria obstructiva se recomienda la imagen de perfusión miocárdica mediante RMC de estrés para diagnosticar y cuantificar la isquemia miocárdica y el tejido cicatricial y estimar el riesgo de MACE	I	B
Recomendaciones sobre la coronariografía invasiva en el diagnóstico inicial de individuos con sospecha de síndrome coronario crónico		
Cuando la ACI está indicada se recomienda el acceso radial como vía de acceso preferible	I	A
Cuando la ACI está indicada se recomienda disponer de guía de presión coronaria y evaluar el grado de disfunción de las estenosis intermedias de vasos distintos al tronco común izquierdo antes de la revascularización	I	A
La ACI está recomendada para diagnosticar la EAC obstructiva en pacientes con una probabilidad clínica muy alta (> 85%) de EAC, síntomas graves refractarios a TMDG, angina a bajo nivel de ejercicio o riesgo alto de complicaciones	I	C
En individuos con síntomas de nueva aparición altamente sugestivos de EAC obstructiva que ocurren con un nivel bajo de ejercicio se recomienda la ACI con vistas a la revascularización como primera prueba diagnóstica tras la evaluación clínica realizada por un cardiólogo	I	C
Recomendaciones sobre la evaluación funcional de la gravedad de las estenosis epicárdicas durante la coronariografía invasiva para guiar la revascularización		
Durante la ACI se recomienda la evaluación selectiva de la gravedad funcional de las estenosis de diámetro intermedio para guiar la decisión de revascularizar, usando las siguientes técnicas:		
• RFF/iFR (significativa a ≤ 0,8 o ≤ 0,89, respectivamente)	I	A
• QFR (significativa a ≤ 0,8)	I	B
• No se recomienda la evaluación sistemática de la presión coronaria con guía de presión de todos los vasos coronarios	III	A
Recomendaciones sobre la selección de las pruebas diagnósticas iniciales para individuos con sospecha de síndrome coronario crónico		
Se recomienda elegir la prueba diagnóstica no invasiva inicial en base a la probabilidad pretest de EAC obstructiva, otras características de los pacientes que puedan influir en el rendimiento de las pruebas no invasivas y en la experiencia del centro y la disponibilidad de la prueba	I	C
Para pacientes sintomáticos en los que la probabilidad de EAC obstructiva en la evaluación clínica es > 5% se recomienda la angio-TAC o la imagen funcional no invasiva para la isquemia miocárdica como primera prueba diagnóstica	I	B
Para descartar la EAC obstructiva en individuos con una probabilidad pretest baja o moderada (> 5%-50%) se recomienda la angio-TAC como la modalidad diagnóstica preferida	I	B

Se recomienda la angio-TAC para individuos con una probabilidad pretest baja o moderada (> 5%-50%) de EAC obstructiva, cuando la imagen funcional para la isquemia miocárdica no es diagnóstica	I	B
Se recomienda la imagen funcional para la isquemia miocárdica cuando la angio-TAC ha mostrado EAC sin una relevancia funcional clara o cuando no es diagnóstica	I	B
Se recomienda la coronariografía invasiva con posibilidad de evaluación funcional invasiva para confirmar o descartar el diagnóstico de EAC obstructiva o ANOCA/INOCA en pacientes con un diagnóstico incierto en pruebas no invasivas	I	B
Recomendaciones sobre la definición de riesgo alto de eventos adversos		
Se recomienda la estratificación inicial del riesgo de complicaciones en base a la evaluación clínica (edad, ECG, umbral de angina, diabetes, ERC, FEVI)	I	B
Se recomienda el uso de uno a más de los siguientes resultados de pruebas para identificar a los pacientes con riesgo alto de eventos adversos: <ul style="list-style-type: none"> • ECG de esfuerzo: Duke Treadmill Score < -10 • Imagen de perfusión mediante SPECT o PET de esfuerzo: área de isquemia ≥ 10% del miocardio del VI • ecocardiografía de estrés ≥ 3 de 16 segmentos con hipocinesia o acinesia inducidas por estrés • RMC de estrés: ≥ 2 de 16 segmentos con defectos de perfusión inducidos por estrés o ≥ 3 segmentos disfuncionales inducidos por dobutamina • angio-TAC: estenosis ≥ 50% en tronco común izquierdo, enfermedad de tres vasos con estenosis ≥ 70% o enfermedad de dos vasos con estenosis ≥ 70%, incluidos segmentos proximales de la DA o enfermedad de un vaso en segmentos proximales de la DA con estenosis ≥ 70% y FFR-TC ≤ 0,8 	I	B
Para pacientes con riesgo alto de eventos adversos (con independencia de los síntomas) se recomienda la ACI—complementada con la determinación invasiva de la presión coronaria (RFF/iFR), cuando sea necesario—para perfeccionar la estratificación del riesgo, mejorar los síntomas y los resultados cardiovasculares por la revascularización	I	A
Recomendaciones sobre la reducción del riesgo cardiovascular, cambios en el estilo de vida y ejercicio para pacientes con síndrome coronario crónico establecido		
Se recomienda la discusión informada sobre el riesgo de ECV y los beneficios del tratamiento adaptado a las necesidades de cada paciente	I	C
Se recomienda un enfoque conductual multidisciplinario para ayudar a los pacientes a mantener un estilo de vida saludable, además del tratamiento farmacológico apropiado	I	A
Se recomienda un programa multidisciplinario basado en el ejercicio para mejorar el perfil de riesgo cardiovascular y reducir la mortalidad cardiovascular	I	A
Se recomienda la actividad física aeróbica de intensidad moderada durante al menos 150-300 min/semana o 75-150 min/semana de actividad intensa y la reducción del tiempo sedentario	I	B
Recomendaciones sobre el uso de fármacos antianginosos en pacientes con síndrome coronario crónico		
Se recomienda adaptar el tratamiento antianginoso a las características de los pacientes, comorbilidades, medicación concomitante, tolerancia al tratamiento y fisiopatología subyacente de la angina, considerando también la disponibilidad local de los fármacos y su coste	I	C
Los nitratos de acción rápida están recomendados para el alivio inmediato de la angina	I	B
El tratamiento inicial con betabloqueantes y/o BCC para controlar la frecuencia cardíaca y los síntomas está recomendado en la mayoría de los pacientes con SCC	I	B
La ivabradina no está recomendada como tratamiento adicional de los pacientes con SCC, FEVI > 40% y sin insuficiencia cardíaca clínica	III	B
La combinación de ivabradina con un BCC no-DHP u otro inhibidor potente del CYP3A4 no está recomendada	III	B
Los nitratos no están recomendados para pacientes con miocardiopatía hipertrófica ni en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa	III	B
Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico de pacientes con síndrome coronario crónico		
Para pacientes con SCC e historia de IM o ICP se recomienda el tratamiento indefinido con 75-100 mg diarios de aspirina después de un periodo inicial de TAPD	I	A
Para pacientes con SCC e historia de IM o ICP se recomienda el tratamiento con 75 mg diarios de clopidogrel como una alternativa segura y efectiva a la monoterapia con aspirina	I	A
Tras la CABG se recomienda el tratamiento indefinido con 75-100 mg diarios de aspirina	I	A
Para pacientes sin historia de IM ni revascularización pero con evidencia de EAC obstructiva significativa se recomienda el tratamiento indefinido con 75-100 mg diarios de aspirina	I	B
Para pacientes con SCC sin indicación de anticoagulación oral se recomienda TAPD con aspirina (75-100 mg al día) y clopidogrel (75 mg al día) durante hasta 6 meses como estrategia antitrombótica estándar tras el implante de <i>stents</i> coronarios	I	A

Para pacientes con riesgo hemorrágico alto pero sin riesgo isquémico alto se recomienda suspender el TAPD después de 1-3 meses de la ICP y continuar con tratamiento antiagregante con un solo fármaco	I	A
Para pacientes con SCC y una indicación de ACO a largo plazo se recomienda el tratamiento indefinido con dosis terapéuticas para la FA de AVK solo o, preferiblemente, de ACOD solo (excepto si hay contraindicaciones)	I	B
Para pacientes con una indicación de ACO que se someten a ICP se recomienda una dosis baja inicial diaria de aspirina (o una dosis de carga si no reciben dosis de mantenimiento), además de un ACO y clopidogrel	I	C
Para pacientes que requieren anticoagulación oral es preferible el uso de ACOD (si no está contraindicado) en lugar de AVK	I	A
Tras una ICP sin complicaciones en pacientes con SCC y una indicación concomitante de ACO se recomienda: <ul style="list-style-type: none"> • la suspensión temprana de aspirina (≤ 1 semana); • seguida de ACO y clopidogrel: <ul style="list-style-type: none"> hasta 6 meses en pacientes sin riesgo isquémico alto; o hasta 12 meses en pacientes con riesgo isquémico alto; • seguido de ACO sola 	I	A
El uso de ticagrelor o prasugrel generalmente no está recomendado como parte del tratamiento antitrombótico triple con aspirina y un ACO	III	C
Se recomienda iniciar el tratamiento con aspirina en el posoperatorio tan pronto como se descarte el riesgo de sangrado	I	B
Se recomienda el tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones para pacientes con mayor riesgo de sangrado GI mientras dure el tratamiento antitrombótico combinado (tratamiento antiagregante y/o ACO)	I	A
Recomendaciones sobre el tratamiento hipolipemiante de pacientes con síndrome coronario crónico		
Se recomienda el tratamiento hipolipemiante con un objetivo para el cLDL $< 1,4$ mmol/l (55 mg/dl) y una reducción del $\geq 50\%$ del cLDL de los niveles basales	I	A
Se recomienda un régimen intensivo de estatinas hasta la dosis máxima tolerada para alcanzar los objetivos del cLDL para todos los pacientes con SCC	I	A
Cuando no se alcance el objetivo de cLDL con la dosis máxima tolerada de estatinas se recomienda la combinación con ezetimiba	I	B
Para pacientes intolerantes a las estatinas que no alcanzan el objetivo de cLDL con ezetimiba se recomienda la combinación con ácido bempedoico	I	B
Para pacientes que no alcanzan el objetivo de cLDL con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba se recomienda la combinación con un inhibidor de la PCSK9	I	A
Recomendaciones sobre el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 en pacientes con síndrome coronario crónico		
Pacientes con SCC y diabetes mellitus tipo 2		
El uso de inhibidores del SGLT2 con beneficio cardiovascular probado está recomendado para pacientes con DMT2 y SCC para reducir los eventos CV, independientemente del objetivo o del nivel basal de HbA _{1c} y de la medicación hipolipemiante concomitante	I	A
El uso de agonistas del receptor de GLP-1 con beneficio cardiovascular probado está recomendado para pacientes con DMT2 y SCC para reducir los eventos CV, independientemente del objetivo o del nivel basal de HbA _{1c} y de la medicación hipolipemiante concomitante	I	A
Recomendaciones sobre el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con síndrome coronario crónico		
Para pacientes con SCC se recomienda el tratamiento con IECA (o ARA) en caso de coexistencia de comorbilidades específicas, como hipertensión diabetes o insuficiencia cardíaca	I	A
Recomendaciones sobre la revascularización para pacientes con síndrome coronario crónico		
Se recomienda que los pacientes programados para revascularización percutánea o quirúrgica reciban información completa sobre los beneficios, riesgo, consecuencias terapéuticas y alternativas a la revascularización, como parte del proceso de toma de decisiones compartida	I	C
Para definir la estrategia óptima de tratamiento en casos clínicos complejos, particularmente cuando la CABG y la ICP tienen en mismo nivel de recomendación, se recomienda la discusión del equipo cardiológico, formado por cardiólogos intervencionistas, cirujanos cardíacos y cardiólogos no intervencionistas, además de otros especialistas si está indicado, con el objetivo de seleccionar la opción de tratamiento más adecuada para mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes	I	C
Se recomienda comunicar la propuesta del equipo cardiológico de forma equilibrada y empleando un lenguaje que el paciente pueda comprender	I	C
Se recomienda que la decisión de realizar la revascularización y la modalidad esté centrada en el paciente, considerando sus preferencias, sus conocimientos sobre salud, sus circunstancias culturales y el apoyo social	I	C
Se recomienda que el equipo cardiológico del centro o con un centro asociado desarrolle protocolos institucionales para implementar la estrategia de revascularización más adecuada de acuerdo a las guías actuales	I	C
Para pacientes con SCC y FEVI $> 35\%$ se recomienda la revascularización miocárdica, además de TMDG, en caso de estenosis funcionalmente significativa en tronco común izquierdo para mejorar la supervivencia	I	A

Para pacientes con SCC y FEVI > 35% se recomienda la revascularización miocárdica, además de TMDG, en caso de enfermedad de tres vasos funcionalmente significativa para mejorar la supervivencia a largo plazo y reducir la mortalidad a largo plazo y el riesgo de IM espontáneo	I	A
Para pacientes con SCC y FEVI > 35% se recomienda la revascularización miocárdica, además de TMDG, en caso de enfermedad de uno o dos vasos que afecta a segmentos proximales de la DA, para reducir la mortalidad cardiovascular a largo plazo y el riesgo de IM espontáneo	I	B
Para pacientes con SCC y FEVI ≤ 35% se recomienda elegir entre revascularización o tratamiento médico solo, tras una evaluación detallada, preferiblemente del equipo cardiológico, de la anatomía coronaria, la correlación entre la enfermedad coronaria y la disfunción del VI, las comorbilidades, la esperanza de vida, la relación riesgo-beneficio individual y las perspectivas del paciente	I	C
En pacientes con SCC y enfermedad coronaria multivaso y FEVI ≤ 35% que son aptos para cirugía, se recomienda la revascularización coronaria mediante CABG frente al tratamiento médico solo, para mejorar la supervivencia a largo plazo	I	B
Para pacientes con SCC y angina persistente o síntomas equivalentes, pese a recibir tratamiento médico basado en las guías, se recomienda la revascularización miocárdica de las estenosis coronarias obstructivas significativas para mejorar los síntomas	I	A
En pacientes con enfermedad coronaria compleja, para los que se valora la revascularización, se recomienda evaluar los riesgos del procedimiento y los resultados post-procedimiento para guiar la toma de decisiones clínicas compartidas	I	C
Se recomienda calcular la puntuación STS para estimar la morbilidad intrahospitalaria y la mortalidad a los 30 días tras la CABG	I	B
En pacientes con enfermedad coronaria multivaso obstructiva se recomienda calcular la puntuación SYNTAX para evaluar la complejidad anatómica de la enfermedad	I	B
La imagen intracoronaria mediante IVUS u OCT está recomendada para guiar las ICP de lesiones anatómicamente complejas, particularmente en tronco común izquierdo, bifurcación o lesiones largas	I	A
Se recomienda medir o cuantificar la presión intracoronaria (RFF/iFR, QFR) para guiar la selección de la lesión que se va a intervenir en los pacientes con EAC multivaso	I	A
Se recomienda seleccionar la modalidad más apropiada de revascularización en base al perfil del paciente, la anatomía coronaria, las características del procedimiento, FEVI, preferencias del paciente y expectativas de resultados	I	C
Recomendaciones sobre la modalidad de revascularización para pacientes con síndrome coronario crónico		
Tronco común izquierdo		
En pacientes con riesgo quirúrgico bajo y estenosis significativa de tronco común izquierdo se recomienda la CABG:	I	A
• en lugar de solo tratamiento médico para mejorar la supervivencia		
• como modalidad preferida de revascularización frente a la ICP, dado el menor riesgo de IM espontáneo y repetición de la revascularización	I	A
Para pacientes con SCC y estenosis significativa en tronco común izquierdo con baja complejidad anatómica (puntuación SYNTAX ≤ 22), en los que la ICP puede proporcionar una revascularización completa equivalente a la CABG, se recomienda la ICP como alternativa a la CABG, dado que es una técnica menos invasiva y la supervivencia no es inferior	I	A
Tronco común izquierdo con enfermedad multivaso		
En pacientes con SCC y riesgo quirúrgico bajo y anatomía adecuada se recomienda la CABG en lugar de solo tratamiento médico para mejorar la supervivencia	I	A
Enfermedad multivaso y diabetes		
Para pacientes con enfermedad multivaso significativa y diabetes, con una respuesta insuficiente a TMDG, se recomienda la CABG frente al TMDG o ICP, para mejorar los síntomas y los resultados	I	A
Enfermedad de tres vasos sin diabetes		
Para pacientes con SCC y enfermedad de tres vasos significativa, FEVI conservada, sin diabetes y con una respuesta insuficiente al TMDG, se recomienda la CABG en lugar de solo TMDG para mejorar los síntomas, la supervivencia y otros resultados	I	A
Para pacientes con SCC y FEVI conservada, sin diabetes, con respuesta insuficiente al TMDG y enfermedad de tres vasos significativa con una complejidad anatómica baja o intermedia, en los que la ICP puede lograr una revascularización completa equivalente a la CABG, se recomienda la ICP dado que es un procedimiento menos invasivo y, generalmente, la supervivencia no es inferior	I	A
Enfermedad coronaria de uno o dos vasos con afectación de la DA		
Para pacientes con SCC y enfermedad coronaria significativa de uno o dos vasos que afecta a segmentos proximales de la DA y respuesta insuficiente al TMDG, se recomienda la CABG o la ICP frente a solo TMDG para mejorar los síntomas y los resultados	I	A
Para pacientes con SCC y enfermedad coronaria compleja de uno o dos vasos que afecta a segmentos proximales de la DA, menos tratables mediante ICP, y con respuesta insuficiente al TMDG, se recomienda la CABG para mejorar los síntomas y reducir las tasas de revascularización	I	B
Enfermedad coronaria de uno o dos vasos que no afecta a segmentos proximales de la DA		
Para pacientes sintomáticos con SCC y enfermedad significativa de uno o dos vasos que no afecta a segmentos proximales de la DA y con respuesta insuficiente al TMDG, se recomienda la ICP para mejorar los síntomas	I	B

Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con síndrome coronario crónico e insuficiencia cardíaca crónica		
Tratamiento del SCC en pacientes con insuficiencia cardíaca		
Para pacientes con IC y FEVI \leq 35%, en lo que se sospecha EAC obstructiva, se recomienda la ACI con perspectivas a mejorar el pronóstico mediante CABG, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio de los procedimientos	I	B
Para pacientes con IC y FEVI > 35% y sospecha de SCC con una probabilidad pretest baja o moderada (> 5%-50%) de EAC obstructiva, se recomienda la realización de angio-TAC o pruebas funcionales de imagen	I	C
Para pacientes con IC y FEVI > 35% y sospecha de SCC con una probabilidad pretest muy alta (> 85%) de EAC obstructiva, se recomienda la realización de ACI (con RFF, iFR o QFR si es necesario)	I	C
Tratamiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes con SCC		
Se recomienda que los pacientes con SCC e IC se incluyan en un programa multidisciplinario de tratamiento de la IC para reducir el riesgo de hospitalización por IC y mejorar la supervivencia	I	A
Se recomienda el tratamiento de los pacientes con IC-FER con un IECA, un ARM, un inhibidor del SGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina) y, en condiciones estables, un betabloqueante, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte	I	A
Se recomienda el tratamiento con un inhibidor del SGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina) para pacientes con IC y fracción de eyección ligeramente reducida (IC-FElr) o IC-FEc para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular	I	A
Se recomienda el tratamiento con un ARA para pacientes sintomáticos con SCC e IC-FER incapaces de tolerar un IECA o un ARNI, para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular	I	B
El sacubitrilo/valsartán está recomendado como sustituto de un IECA o un ARA para pacientes con SCC e IC-FER para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular y por cualquier causa	I	B
El tratamiento diurético está recomendado para pacientes con SCC e IC y signos/síntomas de congestión para aliviar los síntomas, mejorar la capacidad de ejercicio y reducir las hospitalizaciones por IC	I	B
Se recomienda el implante de un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y muerte por cualquier causa en pacientes con IC sintomática (clase NYHA II-III) de etiología isquémica (excepto en caso de IM en los últimos 40 días) y FEVI \leq 35% a pesar de recibir tratamiento médico óptimo durante \geq 3 meses, siempre que se espere una supervivencia sustancialmente superior a un año con un buen estado funcional	I	A
Se recomienda el implante de un DAI para reducir el riesgo de muerte súbita y muerte por cualquier causa en pacientes que se han recuperado de una arritmia ventricular causante de inestabilidad hemodinámica, y que se espera una supervivencia superior a un año con un buen estado funcional, en ausencia de causas reversibles o excepto cuando la arritmia ventricular se produjo < 48 h después de un IM	I	A
Se recomienda la TRC para pacientes con IC sintomática, en ritmo sinusal, FEVI \leq 35% pese a recibir TMDG y una duración del QRS \geq 150 ms con una morfología QRS de BRI, para mejorar los síntomas y la supervivencia y reducir la morbilidad	I	A
La TRC, en lugar de marcapasos ventricular derecho, está recomendada para pacientes con IC-FER, independientemente de la clase funcional de la NYHA o la amplitud QRS, que tienen una indicación de estimulación cardíaca por bloqueo AV de grado alto, para reducir la morbilidad, incluidos los pacientes con FA	I	A
Recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con angina/isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva		
En pacientes con síntomas persistentes pese al tratamiento médico y sospecha de ANOCA/INOCA (síntomas anginosos con coronarias normales o lesiones no obstructivas detectadas en pruebas de imagen no invasivas, o con estenosis intermedias con RFF/iFR normal en la coronariografía) y mala calidad de vida, se recomienda realizar pruebas coronarias funcionales invasivas para identificar endotipos potencialmente tratables y mejorar los síntomas y la calidad de vida, teniendo en cuenta la elección y preferencias de los pacientes	I	B
En individuos con sospecha de angina vasoespástica se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones durante la angina	I	C
Para pacientes con sospecha de angina vasoespástica y episodios repetidos de angina en reposo asociados con cambios del segmento ST que se resuelven con nitratos y/o antagonistas del calcio, se recomienda realizar pruebas coronarias funcionales invasivas para confirmar el diagnóstico y determinar la gravedad de la enfermedad aterosclerótica subyacente	I	C
Para el tratamiento de la angina vasoespástica aislada: • se recomienda el tratamiento con bloqueadores de los canales del calcio para controlar los síntomas y prevenir la isquemia y complicaciones potencialmente mortales	I	A
Recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes de edad avanzada, mujeres, con riesgo hemorrágico alto, comorbilidades y social/geográficamente diversos		
En adultos mayores (\geq 75 años) se recomienda prestar especial atención a los efectos secundarios de los fármacos, intolerancia, interacciones fármaco-fármaco, sobredosis y a las complicaciones de los procedimientos	I	C
En adultos mayores, al igual que en jóvenes, se recomienda que las decisiones sobre el diagnóstico y la revascularización se basen en los síntomas, la extensión de la isquemia, la fragilidad, la esperanza de vida, las comorbilidades y las preferencias de los pacientes	I	C
Se recomiendan las mismas terapias de prevención cardiovascular basadas en las guías de práctica clínica para mujeres y hombres	I	C
La terapia hormonal sistémica post-menopáusica no está recomendada para mujeres con SCC, dada la falta de beneficio cardiovascular y el aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas	III	A

Se recomienda estimar el riesgo de sangrado mediante la escala PRECISE-DAPT, la herramienta cualitativa de la ARC-HBR u otros métodos validados	I	B
Se recomienda prestar especial atención a la interacción entre el tratamiento antirretroviral y las estatinas en pacientes con VIH	I	B
Se recomienda realizar esfuerzos continuos con objetivos para: • aumentar la provisión de atención cardiológica segura y efectiva para todos los pacientes con SCC, particularmente para aquellos de clases socioeconómicas más desfavorecidas; y • aumentar la inclusión de grupos geográficos, sociales y otros que actualmente están infrarrepresentados en futuros estudios clínicos	I	C
Recomendaciones sobre el cribado de la enfermedad coronaria en individuos asintomáticos		
El cribado oportunista de individuos sanos para detectar factores de riesgo cardiovascular y estimar el riesgo de complicaciones cardiovasculares en el futuro mediante sistemas de escalas (p. ej., SCORE2 y SCORE-OP) está recomendado para identificar a los individuos con riesgo alto y guiar las decisiones sobre el tratamiento	I	C
Recomendaciones sobre la adherencia al tratamiento médico y a los cambios en el estilo de vida		
Las intervenciones de salud digital (p. ej., mediante mensajes de texto, aplicaciones, dispositivos móviles) están recomendadas para mejorar la adherencia de los pacientes a un estilo de vida saludable y al tratamiento médico	I	A
Las intervenciones conductuales están recomendadas para mejorar la adherencia	I	B
Se recomienda simplificar el régimen medicamentoso (p. ej., mediante combinaciones de fármacos a dosis fijas) para aumentar la adherencia de los pacientes a la medicación	I	B
Se recomienda la participación de distintos profesionales y de la familia para promover la adherencia, además de la educación y la participación del propio paciente	I	C
Recomendaciones sobre el diagnóstico de la progresión de la enfermedad en pacientes con síndrome coronario crónico establecido		
Independientemente de los síntomas, se recomiendan las consultas periódicas (p. ej., anualmente) con un médico de familia o un especialista en cardiología para evaluar el control de los factores de riesgo cardiovascular, los cambios en el nivel de riesgo, la evolución de la enfermedad y las comorbilidades que puedan requerir cambios en el estilo de vida, en el tratamiento médico o procedimientos adicionales	I	C
Se recomienda reevaluar el estado de la enfermedad coronaria en pacientes con deterioro de la función sistólica del VI que no se puede atribuir a una causa reversible (p. ej., taquicardia de larga duración o miocarditis)	I	C
Se recomienda la estratificación del riesgo de los pacientes con empeoramiento o nuevos síntomas, preferiblemente mediante pruebas de imagen con estrés	I	C
Para pacientes con síntomas refractarios a tratamiento médico o riesgo alto de eventos adversos, se recomienda la coronariografía invasiva (con RFF/iFR si fuera necesario) para la estratificación del riesgo y la posible revascularización con el fin de mejorar los síntomas y el pronóstico	I	C
Recomendaciones sobre el tratamiento tras el fracaso de la revascularización		
Se recomienda el implante de SLF frente a la angioplastia con balón recubierto de fármacos para el tratamiento de la reestenosis intra-SLF	I	A
La AMII es el conducto de elección para la repetición de la CABG en pacientes en los que no se utilizó previamente esta arteria	I	B
Recomendaciones sobre la angina/isquemia recurrente o refractaria		
En pacientes con angina refractaria asociada a un deterioro de la calidad de vida y con sospecha o ANOCA/INOCA confirmada, se recomienda realizar pruebas invasivas de la función coronaria para definir los endotipos de ANOCA/INOCA y el tratamiento adecuado, teniendo en cuenta la elección y preferencias de los pacientes	I	B

ACI: angiografía coronaria invasiva; ACO: anticoagulantes orales; ACOD: anticoagulantes orales directos; AMII: arteria mamaria interna izquierda; Angio-TAC: coronariografía mediante tomografía computarizada; ANOCA: angina sin enfermedad coronaria obstructiva; ARA: antagonista de los receptores de la angiotensina; ARC-HBR: *Academic Research Consortium for High Bleeding*; ARM: antagonista del receptor de mineralcorticoides; ARNI: inhibidores del receptor de angiotensina y neprilisina; AV: auriculoventricular; AVK: antagonista de la vitamina K; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; BP: presión arterial; BRI: bloqueo de rama izquierda; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CACS: score de calcio coronario; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; CYP3A4: citocromo P450 3A4; DA: arteria descendente anterior; DAI: desfibrilador automático implantable; DHP: dihidropiridinas; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; EAC: enfermedad arterial coronaria; ECC: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; IC-FER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IC: insuficiencia cardiaca; ICP: intervencionismo o intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; INOCA: isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva; IVUS: ecocardiografía intravascular; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores; IM: infarto de miocardio; NYHA: *New York Heart Association*; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina kexina de tipo 9; PET: tomografía por emisión de positrones; PRECISE-DAPT: *Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Antiplatelet Therapy*; QFR: cociente de flujo cuantitativo; RFF-TC: reserva fraccional de flujo derivada de angio-TAC; RMC: resonancia magnética cardiaca; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; SCORE-OP: *Systematic Coronary Risk Estimation 2—Older Persons*; SCORE2: *Systematic Coronary Risk Estimation 2*; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SLF: *stents* liberadores de fármacos; SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica; STS: *Society of Thoracic Surgeons*; SYNTAX: *Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TC: tomografía computarizada; OCT: tomografía de coherencia óptica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; TMDG: tratamiento médico dirigido por las guías de práctica clínica; TRC: terapia de resincronización cardiaca; VI: ventrículo izquierdo; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

10. TABLAS DE EVIDENCIA

Las tablas de evidencia se encuentran disponibles en la página web de *European Heart Journal*.

11. DECLARACIÓN SOBRE LA DISPONIBILIDAD DE LOS DATOS

No se han generado ni analizado nuevos datos que apoyen esta investigación.

12. FILIACIONES DE LOS AUTORES Y MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO

Filiaciones de los autores/miembros del grupo de trabajo: **Konstantinos C. Koskinas**, Department of Cardiology, Bern University Hospital-INSELSPIITAL, University of Bern, Berna, Suiza; **Xavier Rossello**, Cardiology Department Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España, Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa), Universitat de les Illes Balears (UIB), Palma de Mallorca, España y Clinical Research Department, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España; **Marianna Adamo**, Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, Institute of Cardiology, ASST Spedali Civili di Brescia y University of Brescia, Brescia, Italia; **James Ainslie**, Foro de Pacientes de la ESC, Sophia Antipolis, Francia; **Adrian Paul Banning**, Oxford Heart Centre, Oxford University Hospitals, Oxford, Reino Unido; **Andrzej Budaj**, Department of Cardiology, Centre of Postgraduate Medical Education, Varsovia, Polonia; **Ronny R. Buechel**, Department of Nuclear Medicine, Cardiac Imaging, University and University Hospital Zurich, Zúrich, Suiza; **Giovanni Alfonso Chiariello**, Department of Cardiovascular Sciences, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italia, y Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; **Alaide Chieffo**, Vita Salute San Raffaele University, Milán, Italia, e Interventional Cardiology Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milán, Italia; **Ruxandra Maria Christodorescu**, Department V Internal Medicine, University of Medicine and Pharmacy V Babes, Timisoara, Rumanía, y Research Center, Institute of Cardiovascular Diseases, Timisoara, Rumanía; **Christi Deaton**, Public Health and Primary Care, Cambridge University School of Clinical Medicine, Cambridge, Reino Unido; **Torsten Doenst**, Department of cardiothoracic surgery, Friedrich-Schiller-University Jena, university hospital, Jena, Alemania; Hywel W. Jones, Foro de Pacientes de la ESC, Sophia Antipolis, Francia; **Vijay Kunadian**, Translational and Clinical Research Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University and Cardiothoracic Centre, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, Reino Unido; **Julinda Mehili**, Medizinische Klinik I, Landshut-Achdorf Hospital, Landshut, Alemania, y Klinikum der Universität München Ludwig-Maximilians University, Múnich, Alemania; **Milan Milojevic**, Department of Cardiac Surgery and Cardiovascular Research, Dedinje Cardiovascular Institute, Belgrado, Serbia; **Jan J. Piek**, Heart Center, Department of Clinical and Experimental Cardiology, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Ámsterdam, Países Bajos; **Francesca Pugliese**, Centre for Advanced Cardiovascular

Imaging, The William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido, Barts Health NHS Trust, Londres, Reino Unido, y Heart Vascular and Thoracic Institute, Cleveland Clinic London, Londres, Reino Unido; **Andrea Rubboli**, Department of Emergency, Internal Medicine, y Cardiology, Division of Cardiology, S. Maria delle Croci Hospital, Ravenna, Italia; **Anne Grete Semb**, Preventive cardio-rheuma clinic, Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Noruega, y REMEDY Centre Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Noruega; **Roxy Senior**, Cardiology Royal Brompton Hospital e Imperial College London, Londres, Reino Unido, y Cardiology, Northwick Park Hospital, Harrow, Reino Unido; **Jurrien M. ten Berg**, Cardiology, St Antonius Hospital, Nieuwegein, Países Bajos, y Cardiology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Países Bajos; **Eric van Belle**, Cardiology, Institut Cour Poumon-CHU de Lille, Lille, Francia, y Equipe 2, INSERM U 1011, Lille, Francia; **Emeline M. Van Craenenbroeck**, Cardiology department, Antwerp University Hospital, Edegem, Bélgica, y GENCOR, University of Antwerp, Amberes, Bélgica; **Rafael Vidal-Perez**, Cardiology, Cardiac Imaging Unit, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), A Coruña, España, y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España; y **Simon Winther**, Department of cardiology, Gødstrup hospital, Herning, Dinamarca, e Institute of clinical medicine, Aarhus university, Aarhus, Dinamarca.

13. ANEXO

Grupo de Documentos Científicos de la ESC

Incluye a los revisores del documento y representantes de las sociedades nacionales de cardiología de la ESC.

Revisores del documento: Michael Borger (coordinador de revisión de las GPC) (Alemania); Ingibjörg J. Gudmundsdóttir (coordinadora de revisión de las GPC) (Islandia); Juhani Knuuti (coordinador de revisión de las GPC) (Finlandia); Ingo Ahrens (Alemania); Michael Böhm (Alemania); Davide Capodanno (Italia); Evald Høj Christiansen (Dinamarca); Jean-Philippe Collet⁹ (Francia); Kenneth Dickstein (Noruega); Christian Eek (Noruega); Volkmar Falk (Alemania); Peter A. Henriksen (Reino Unido); Borja Ibanez (España); Stefan James (Suecia); Sasko Kedev (Macedonia); Lars Køber (Dinamarca); Martha Kyriakou (Chipre); Emma F. Magavern (Reino Unido); Angelia McInerney (Irlanda); Caius Ovidiu Mersha (Rumanía); Borislava Mihaylova (Reino Unido); Richard Mindham (Reino Unido); Lis Neubeck (Reino Unido); Franz-Josef Neumann (Alemania); Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca); Pasquale Paolisso (Italia); Valeria Paradies (Países Bajos); Agnes A. Pasquet (Bélgica); Massimo Piepoli (Italia); Eva Prescott (Dinamarca); Amina Rakisheva (Kazajstán); Bianca Rocca (Italia); Marc Ruel (Canadá); Sigrid Sandner (Austria); Antti Saraste (Finlandia); Karolina Szummer (Suecia); Ilonca Vaartjes (Países Bajos); William Wijns (Irlanda); Stephan Windecker (Suiza); Adam Witkowsky (Polonia); Marija Zdrakovic (Serbia); y Katja Zeppenfeld (Países Bajos).

⁹Lamentablemente, el profesor Jean-Philippe Collet falleció durante el desarrollo de esta guía. Como siempre, su contribución fue muy valorada.

Sociedades nacionales de cardiología de la ESC que participaron activamente en el proceso de revisión de la Guía ESC 2024 sobre el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios crónicos:

Albania: *Albanian Society of Cardiology*, Naltin Shuka; **Alemania:** *German Cardiac Society*, Gert Richardt; **Argelia:** *Algerian Society of Cardiology*, Mohamed Abed Bouraghda; **Armenia:** *Armenian Cardiologists Association*, Hamlet G. Hayrapetyan; **Austria:** *Austrian Society of Cardiology*, Sebastian J. Reinstadler; **Azerbaiyán:** *Azerbaijan Society of Cardiology*, Ogtay Musayev; **Bélgica:** *Belgian Society of Cardiology*, Michel De Pauw; **Bosnia-Herzegovina:** *Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina*, Zumreta Kušljugić; **Bulgaria:** *Bulgarian Society of Cardiology*, Valeri Gelev; **Chequia:** *Czech Society of Cardiology*, Tomas Kovarnik; **Chipre:** *Chipre Society of Cardiology*, Maria Karakyriou; **Croacia:** *Croatian Cardiac Society*, Bosko Skoric; **Dinamarca:** *Danish Society of Cardiology*, Lene H. Nielsen; **Egipto:** *Egyptian Society of Cardiology*, Islam Sh. Abdel-Aziz; **Eslovaquia:** *Slovak Society of Cardiology*, Martin Hudec; **Eslovenia:** *Slovenian Society of Cardiology*, Zlatko Fras; **España:** *Spanish Society of Cardiology*, Román Freixa-Pamias; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Tiia Ainla; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Pekka Porela; **Francia:** *French Society of Cardiology*, Hakim Benamer; **Georgia:** *Georgian Society of Cardiology*, Kakha Nadaraia; **Grecia:** *Hellenic Society of Cardiology*, Michail I. Papafaklis; **Hungría:** *Hungarian Society of Cardiology*, Dávid Becker; **Islandia:** *Islandic Society of Cardiology*, Ingibjörg J. Gudmundsdóttir; **Israel:** *Israel Heart Society*, Arik Wolak; **Italia:** *Italian Federation of Cardiology*, Carmine Riccio; **Kazajstán:** *Association of Cardiologists of Kazakhstan*, Bekbolat Kulzhanovich Zholdin; **Kirguizistán:** *Kyrgyz Society of Cardiology*, Saamay Abilova; **Kosovo** (República de): *Kosovo Society of Cardiology*, Shpend Elezi; **Letonia:** *Latvian Society of Cardiology*, Iveta Mintale; **Líbano:** *Lebanese Society of Cardiology*, Bachir Allam; **Lituania:** *Lithuanian Society of Cardiology*, Jolita Badarienė; **Luxemburgo:** *Luxembourg Society of Cardiology*, Bruno Pereira; **Macedonia del Norte:** *National Society of Cardiology of North Macedonia*, Irena Mitevska; **Noruega:** *Norwegian Society of Cardiology*, Kristin Angel; **Malta:** *Maltese Cardiac Society*, Philip Dingli; **Marruecos:** *Moroccan Society of Cardiology*, El Ghali Mohamed Benouna; **Moldova** (República de): *Moldavian Society of Cardiology*, Valeriu Revenco; **Montenegro:** *Montenegro Society of Cardiology*, Nebojsa Bulatovic; **Países Bajos:** *Netherlands Society of Cardiology*, Admir Dedic; **Polonia:** *Polish Cardiac Society*, Krzysztof Bryniarski; **Portugal:** *Portuguese Society of Cardiology*, André Miguel Coimbra Luz; **Reino Unido:** *British Cardiovascular Society*, Neil Swanson; **República Árabe Siria:** *Syrian Cardiovascular Association*, Mhd Yassin Bani Marjeh; **Rumanía:** *Rumanian Society of Cardiology*, Bogdan Alexandru Popescu; **San Marino:** *San Marino Society of Cardiology*, Luca Bertelli; **Serbia:** *Cardiology Society of Serbia*, Branko Dušan Beleslin; **Suecia:** *Swedish Society of Cardiology*, Anna Holm; **Suiza:** *Swiss Society of Cardiology*, Raban Jeger; **Túnez:** *Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery*, Rania Hammami; **Turquía:** *Turkish Society of Cardiology*, Vedat Aytakin; **Ucrania:** *Ukrainian Association of Cardiology*, Elena G. Nesukay; y **Uzbekistán:** *Association of Cardiologists of Uzbekistan*, Aleksandr Borisovich Shek.

Comité para la elaboración de guías de práctica clínica de la ESC:

Eva Prescott (coordinadora) (Dinamarca), Stefan James (coordinador) (Suecia), Elena Arbelo (España), Colin Baigent (Reino Unido), Michael A. Borger (Alemania), Sergio Buccheri (Suecia), Borja Ibanez (España), Lars Køber (Dinamarca), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), John William McEvoy (Irlanda), Borislava Mihaylova (Reino Unido), Richard Mindham (Reino Unido), Lis Neubeck (Reino Unido), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Agnes A. Pasquet (Bélgica), Amina Rakisheva (Kazajstán), Bianca Rocca (Italia), Xavier Rossello (España), Ilonca

Vaartjes (Países Bajos), Christiaan Vrints (Bélgica), Adam Witkowski (Polonia), Katja Zeppenfeld (Países Bajos) y Alexia Rossi[§] (Italia).

[§]La colaboradora renunció o participó solo en una parte del proceso de revisión.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. 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* 2020;41:407–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
2. Collet C, Sonck J, Vandeloo B, Mizukami T, Roovers L, Louch S, et al. Measurement of hyperemic pullback pressure gradients to characterize patterns of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1772–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.072>
3. Scarsini R, Fezzi S, Leone AM, De Maria GL, Pighi M, Marcoli M, et al. Functional patterns of coronary disease: diffuse, focal, and serial lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15:2174–91. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.07.015>
4. Sternheim D, Power DA, Samtani R, Kini A, Fuster V, Sharma S. Myocardial bridging: diagnosis, functional assessment, and management: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:2196–212. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.859>
5. Gentile F, Castiglione V, De Caterina R. Coronary artery anomalies. *Circulation* 2021; 144:983–96. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055347>
6. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1352–71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
7. Marzilli M, Crea F, Morrone D, Bonow RO, Brown DL, Camici PG, et al. Myocardial ischemia: from disease to syndrome. *Int J Cardiol* 2020;314:32–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.074>
8. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:3175–81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz351>
9. Allaqband H, Gutterman DD, Kadlec AO. Physiological consequences of coronary arteriolar dysfunction and its influence on cardiovascular disease. *Physiology (Bethesda)* 2018;33:338–47. <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2018>
10. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res* 2021;117:29–42. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa085>
11. Trask AJ, Katz PS, Kelly AP, Galantowicz ML, Cismowski MJ, West TA, et al. Dynamic micro- and macrovascular remodeling in coronary circulation of obese Ossabaw pigs with metabolic syndrome. *J Appl Physiol* 2012;113:1128–40. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00604.2012>
12. Campbell DJ, Somaratne JB, Prior DL, Yip M, Kenny JF, Newcomb AE, et al. Obesity is associated with lower coronary

- microvascular density. *PLoS One* 2013;8:e81798. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081798>
13. Hinkel R, Howe A, Renner S, Ng J, Lee S, Klett K, et al. Diabetes mellitus-induced microvascular destabilization in the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:131–43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.058>
 14. Bajaj Navkaranbir S, Osborne MT, Gupta A, Tavakkoli A, Bravo PE, Vita T, et al. Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular risk in obese patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:707–17. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.049>
 15. Seitz A, Martínez Pereyra V, Sechtem U, Ong P. Update on coronary artery spasm 2022—a narrative review. *Int J Cardiol* 2022;359:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.04.011>
 16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42:3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
 17. Sandhu AT, Rodriguez F, Ngo S, Patel BN, Mastrodicasa D, Eng D, et al. Incidental coronary artery calcium: opportunistic screening of previous non-gated chest computed tomography scans to improve statin rates (NOTIFY-1 project). *Circulation* 2023; 147:703–14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062746>
 18. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S21–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.084>
 19. Andreotti F, Marchese N. Women and coronary disease. *Heart* 2008;94:108–16. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.072769>
 20. Ferrari R, Abergel H, Ford I, Fox KM, Greenlaw N, Steg PG, et al. Gender- and age-related differences in clinical presentation and management of outpatients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2013;167:2938–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.08.013>
 21. Mehta PK, Bess C, Elias-Smale S, Vaccarino V, Quyyumi A, Pepine CJ, et al. Gender in cardiovascular medicine: chest pain and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2019;40: 3819–26. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz784>
 22. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health* 2011;32:5–22. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031210-101211>
 23. Safiri S, Karamzad N, Singh K, Carson-Chahhoud K, Adams C, Nejadghaderi SA, et al. Burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:420–31. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab213>
 24. Andreotti F, Crea F, Sechtem U. Diagnoses and outcomes in patients with suspected angina: what are they trying to tell us? *Eur Heart J* 2019;40:1436–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz032>
 25. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM197906143002402>
 26. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316–30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr014>
 27. Reeh J, Thering CB, Heitmann M, Højberg S, Sørnum C, Bech J, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2019;40:1426–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy806>
 28. Gerber Y, Gibbons RJ, Weston SA, Fabbri M, Herrmann J, Manemann SM, et al. Coronary disease surveillance in the community: angiography and revascularization. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e015231. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.015231>
 29. Juárez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1198–207. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez054>
 30. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, Juárez Orozco LE, Steffensen FH, Bøtker HE, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J* 2021;42:1401–11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa755>
 31. Serruys PW, Hara H, Garg S, Kawashima H, Nørgaard BL, Dweck MR, et al. Coronary computed tomographic angiography for complete assessment of coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:713–36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.019>
 32. Serruys WP, Kotoku N, Nørgaard LB, Garg S, Nieman K, Dweck MR, et al. Computed tomographic angiography in coronary artery disease. *EuroIntervention* 2023;18: e1307–27. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00776>
 33. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291–300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415516>
 34. SCOT-HEART Investigators; Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:924–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805971>
 35. Mezquita AJV, Biavati F, Falk V, Alkadhi H, Hajhosseiny R, Maurovich-Horvat P, et al. Clinical quantitative coronary artery stenosis and coronary atherosclerosis imaging: a consensus statement from the Quantitative Cardiovascular Imaging Study Group. *Nat Rev Cardiol* 2023;20:696–714. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00880-4>
 36. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020;41:3504–20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>
 37. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation* 2014;129:1723–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096>
 38. Feenstra RCT, Boerhout CKM, Woudstra J, Vink CEM, Wittekoek ME, de Waard GA, et al. Presence of coronary

- endothelial dysfunction, coronary vasospasm, and adenosine-mediated vasodilatory disorders in patients with ischemia and non-obstructive coronary arteries. *Circ Cardiovasc Interv* 2022;15:e012017. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.122.012017>
39. Samuels BA, Shah SM, Widmer RJ, Kobayashi Y, Miner SES, Taqueti VR, et al. Comprehensive management of ANOCA, Part 1—definition, patient population, and diagnosis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:1245–63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.06.043>
 40. Smilowitz NR, Prasad M, Widmer RJ, Toleva O, Quesada O, Sutton NR, et al. Comprehensive management of ANOCA, Part 2—program development, treatment, and research initiatives: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:1264–79. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.06.044>
 41. Ong P, Safdar B, Seitz A, Hubert A, Beltrame JF, Prescott E. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. *Cardiovasc Res* 2020;116:841–55. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz339>
 42. Feenstra RGT, Seitz A, Boerhout CKM, de Winter RJ, Ong P, Beijk MAM, et al. Reference values for intracoronary Doppler flow velocity-derived hyperaemic microvascular resistance index. *Int J Cardiol* 2023;371:16–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.09.054>
 43. Jansen TPJ, Konst RE, Elias-Smale SE, van den Oord SC, Ong P, de Vos AMJ, et al. Assessing microvascular dysfunction in angina with unobstructed coronary arteries: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1471–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.028>
 44. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* 2015;131:19–27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011939>
 45. Schindler TH, Fearon WF, Pelletier-Galarneau M, Ambrosio G, Sechtem U, Ruddy TD, et al. PET for detection and reporting coronary microvascular dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:536–48. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.12.015>
 46. Ong P, Seitz A. Advances in risk stratification of patients with coronary microvascular dysfunction: usefulness of stress perfusion CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14: 612–4. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.036>
 47. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *New Engl J Med* 2020; 382:1395–407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
 48. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070829>
 49. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991–1001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205361>
 50. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1408–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916370>
 51. Creber RM, Dimagli A, Spadaccio C, Myers A, Moscarelli M, Demetres M, et al. Effect of coronary artery bypass grafting on quality of life: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:259–68. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab075>
 52. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, Nowbar AN, Simader FA, Davies JR, et al. A placebo-controlled trial of percutaneous coronary intervention for stable angina. *New Engl J Med* 2023;389:2319–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310610>
 53. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364: 1607–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100356>
 54. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602001>
 55. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, Kubica J, Gurbel PA, Gorog DA, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;42:4638–51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab246>
 56. Hochman JS, Anthopolos R, Reynolds HR, Bangalore S, Xu Y, O'Brien SM, et al. Survival after invasive or conservative management of stable coronary disease. *Circulation* 2023; 147:8–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714>
 57. Douglas PS, Nanna MC, Kelsey MD, Yow E, Mark DB, Patel MR, et al. Comparison of an initial risk-based testing strategy vs usual testing in stable symptomatic patients with suspected coronary artery disease: the PRECISE randomized clinical trial. *JAMA Cardiology* 2023;8:904–14. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.2595>
 58. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *New Engl J Med* 1996;334:1311–5. <https://doi.org/10.1056/nejm199605163342007>
 59. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A, Dolor RJ, Mark DB, Pellikka PA, et al. Sex differences in demographics, risk factors, presentation, and noninvasive testing in stable outpatients with suspected coronary artery disease: insights from the PROMISE trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:337–46. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.001>
 60. Garcia M, Mulvagh SL, Bairey Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. *Circ Res* 2016;118:1273–93. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307547>
 61. Stepinska J, Lettino M, Ahrens I, Bueno H, Garcia-Castrillo L, Khoury A, et al. Diagnosis and risk stratification of chest pain patients in the emergency department: focus on acute coronary syndromes. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020;9:76–89. <https://doi.org/10.1177/2048872619885346>
 62. Hoorweg BB, Willemsen RT, Cleef LE, Boogaerts T, Buntinx F, Glatz JFC, et al. Frequency of chest pain in primary care, diagnostic tests performed and final diagnoses. *Heart* 2017;103:1727–32. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310905>
 63. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Spertus JA, Chaitman BR, Berman DS, et al. Association of sex with severity of coronary artery disease, ischemia, and symptom burden in patients

- with moderate or severe ischemia: secondary analysis of the ISCHEMIA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:773–86. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0822>
64. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/ EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
65. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44:3720–826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
66. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–3. <https://doi.org/10.1161/circ.54.3.947585>
67. Fiol-Sala M, Birnbaum J, Nikus K, Bayés de Luna A. *Electrocardiography in Ischemic Heart Disease*. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell, 2019.
68. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham study. *Am Heart J* 1983;106:389–96. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(83\)90208-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90208-9)
69. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263–77. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000088001.59265.EE>
70. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.005>
71. Guo Y, Zhang L, Wang C, Zhao Y, Chen W, Gao M, et al. Medical treatment and long-term outcome of chronic atrial fibrillation in the aged with chest distress: a retrospective analysis versus sinus rhythm. *Clin Interv Aging* 2011;6:193–8. <https://doi.org/10.2147/CIA.S21775>
72. Nucifora G, Schuijff JD, van Werkhoven JM, Trines SA, Kajander S, Tops LF, et al. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27:777–85. <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9725-x>
73. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;38:2565–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>
74. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, Björkander I, Eriksson SV, Rehnqvist N. Ischaemia during exercise and ambulatory monitoring in patients with stable angina pectoris and healthy controls. Gender differences and relationships to catecholamines. *Eur Heart J* 1998;19:578–87. <https://doi.org/10.1053/ehj.1997.0819>
75. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037–43. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.8.2037>
76. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, Andrews TC, Bittner V, Bourassa MG, et al. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study). *Am J Cardiol* 1997;80:1395–401. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00706-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00706-6)
77. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:54–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.072>
78. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361:858–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900428>
79. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyn E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903515>
80. Nelson SD, Kou WH, Annesley T, de Buitelir M, Morady F. Significance of ST segment depression during paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1988;12: 383–7. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90410-x](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90410-x)
81. Imrie JR, Yee R, Klein GJ, Sharma AD. Incidence and clinical significance of ST segment depression in supraventricular tachycardia. *Can J Cardiol* 1990;6:323–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.002>
82. Riva SI, Della Bella P, Fassini G, Carbuicchio C, Tondo C. Value of analysis of ST segment changes during tachycardia in determining type of narrow QRS complex tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1480–5. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00013-7](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00013-7)
83. Rivera S, De La Paz Ricapito M, Conde D, Verdu M, Roux J, Paredes F. The retrograde P-wave theory: explaining ST segment depression in supraventricular tachycardia by retrograde AV node conduction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014;37:1100–5. <https://doi.org/10.1111/pace.12394>
84. Mercik J, Radziejewska J, Pach K, Zawadzki G, Zyśko D, Gajek J, et al. ST-segment depression in atrioventricular nodal reentrant tachycardia: important finding or just an artifact? *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e31806. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000031806>
85. 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: the Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2019;41:255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
86. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes M, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023;44:4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
87. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory

- implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016;37:1944–58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152>
88. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1146–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.023>
89. Rossello X. Lifetime risk estimation in atherosclerotic cardiovascular disease: where inflammation meets lipoprotein(a). *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1095–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.035>
90. Boffa MB, Stranges S, Klar N, Moriarty PM, Watts GF, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and secondary prevention of atherothrombotic events: a critical appraisal. *J Clin Lipidol* 2018;12:1358–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.08.012>
91. Malick WA, Goonewardena SN, Koenig W, Rosenson RS. Clinical trial design for lipoprotein(a)-lowering therapies: JACC focus seminar 2/3. *J Am Coll Cardiol* 2023;81: 1633–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.033>
92. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESC, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43: 3925–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
93. Lopes NH, da Silva Paulitsch F, Pereira A, Garzillo CL, Ferreira JF, Stolf N, et al. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1443–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.11.028>
94. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4986>
95. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f324. <https://doi.org/10.1136/bmj.f324>
96. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2538–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805299>
97. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503–12. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1768>
98. Omland T, Pfeiffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Šaltytė Benth J, et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1240–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.026>
99. van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefler IE, Pasterkamp G, et al. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. *PLoS One* 2013;8:e62080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062080>
100. Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL, et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:610–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415921>
101. Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, Joosen IAPG, Schellings MWM, Leiner T, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1269–75. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.200394>
102. Madsen DM, Diederichsen ACP, Hosbond SE, Gerke O, Mickley H. Diagnostic and prognostic value of a careful symptom evaluation and high sensitive troponin in patients with suspected stable angina pectoris without prior cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2017;258:131–7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.030>
103. Adamson PD, Hunter A, Madsen DM, Shah ASV, McAllister DA, Pawade TA, et al. High-sensitivity cardiac troponin I and the diagnosis of coronary artery disease in patients with suspected angina pectoris. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004227. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.117.004227>
104. Januzzi JL Jr, Suchindran S, Coles A, Ferencik M, Patel MR, Hoffmann U, et al. High-sensitivity troponin I and coronary computed tomography in symptomatic out-patients with suspected CAD: insights from the PROMISE trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1047–55. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.01.021>
105. Vavassori C, Cipriani E, Colombo GI. Circulating microRNAs as novel biomarkers in risk assessment and prognosis of coronary artery disease. *Eur Cardiol* 2022;17:e06. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.47>
106. Hoogeveen RM, Pereira JPB, Nurmohamed NS, Zampoleri V, Bom MJ, Baragetti A, et al. Improved cardiovascular risk prediction using targeted plasma proteomics in primary prevention. *Eur Heart J* 2020;41:3998–4007. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa648>
107. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr, Magaret CA, Gaggin HK, Rhyne RF, Gandhi PU, et al. A clinical and biomarker scoring system to predict the presence of obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1147–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.021>
108. Hilvo M, Meikle PJ, Pedersen ER, Tell GS, Dhar I, Brenner H, et al. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients. *Eur Heart J* 2020;41:371–80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz387>
109. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836–43. <https://doi.org/10.1056/nejm200003233421202>
110. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032804>
111. Sinning JM, Bickel C, Messow CM, Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, et al. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with

- stable angina pectoris: the AtheroGene study. *Eur Heart J* 2006;27:2962–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl362>
112. Jia RF, Li L, Li H, Cao X-J, Ruan Y, Meng S, et al. Meta-analysis of C-reactive protein and risk of angina pectoris. *Am J Cardiol* 2020;125:1039–45. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.005>
113. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973–9. <https://doi.org/10.1056/nejm199704033361401>
114. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:635–41. <https://doi.org/10.1056/nejm199503093321003>
115. De Luca G, Verdoia M, Cassetti E, Schaffer A, Cavallino C, Bolzani V, et al. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:458–63. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0531-z>
116. Ndrepepa G, Braun S, King L, Fusaro M, Keta D, Cassese S, et al. Relation of fibrinogen level with cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2013;111:804–10. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.060>
117. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1987;258:1183–6. <https://doi.org/10.1001/jama.1987.03400090067035>
118. Appiah D, Schreiner PJ, MacLehose RF, Folsom AR. Association of plasma γ fibrinogen with incident cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:2700–6. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.115.306284>
119. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet* 2023;401:1293–301. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00215-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00215-5)
120. Ridker PM, Lei L, Louie MJ, Haddad T, Nicholls SJ, Lincoff AM, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among 13 970 contemporary high-risk patients with statin intolerance. *Circulation* 2024;149:28–35. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066213>
121. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, Verma S, Park J-G, Sever PS, et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial. *Circulation* 2018;138:131–40. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.034032>
122. Tokgözoğlu L, Libby P. The dawn of a new era of targeted lipid-lowering therapies. *Eur Heart J* 2022;43:3198–208. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab841>
123. Byrne P, Demasi M, Jones M, Smith SM, O'Brien KK, DuBroff R. Evaluating the association between low-density lipoprotein cholesterol reduction and relative and absolute effects of statin treatment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2022;182:474–81. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0134>
124. Nurmohamed NS, Navar AM, Kastelein JJP. New and emerging therapies for reduction of LDL-cholesterol and apolipoprotein B: JACC focus seminar 1/4. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1564–75. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.079>
125. Pradhan AD, Aday AW, Rose LM, Ridker PM. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy. *Circulation* 2018;138:141–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034645>
126. Waksman R, Merdler I, Case BC, Waksman O, Porto I. Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions. *EuroIntervention* 2024;20:32–44. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00606>
127. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397: 2060–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00520-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00520-1)
128. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316: 1289–97. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.13985>
129. Arant CB, Wessel TR, Olson MB, Bairey Merz CN, Sopko G, Rogers WJ, et al. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2009–14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.01.038>
130. da Silveira AD, Ribeiro RA, Rossini AP, Stella SF, Ritta HAR, Stein R, et al. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2008; 19:21–6. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3282f27c0a>
131. Muzzarelli S, Pfisterer M; Time Investigators. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. *Am Heart J* 2006;152:991–6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.06.014>
132. Kalra PR, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Tardif J-C, Tendera M, et al. Hemoglobin and change in hemoglobin status predict mortality, cardiovascular events, and bleeding in stable coronary artery disease. *Am J Med* 2017;130:720–30. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.002>
133. Asif A, Wei J, Lauzon M, Sopko G, Reis SE, Handberg E, et al. Anemia and long-term cardiovascular outcomes in women with suspected ischemia—the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract* 2021;10:100059. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100059>
134. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040270>
135. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyorala 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. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.086975>
136. Cyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Sundvall J, et al. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral

- glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV—a survey from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2015;36:1171–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv008>
137. Corona G, Croce L, Sparano C, Petrone L, Sforza A, Maggi M, et al. Thyroid and heart, a clinically relevant relationship. *J Endocrinol Invest* 2021;44:2535–44. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01590-9>
138. Sohn SY, Lee E, Lee MK, Lee JH. The association of overt and subclinical hyperthyroidism with the risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality: meta-analysis and systematic review of cohort studies. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35:786–800. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.728>
139. Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, Bøtker HE, Hoffmann U, Douglas PS, et al. Incorporating coronary calcification into pre-test assessment of the likelihood of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2421–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.585>
140. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ* 2012;344:e3485. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3485>
141. Zhou J, Zhao J, Li Z, Cong H, Wang C, Zhang H, et al. Coronary calcification improves the estimation for clinical likelihood of obstructive coronary artery disease and avoids unnecessary testing in patients with borderline pretest probability. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:e105–7. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab036>
142. Winther S, Murphy T, Schmidt SE, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J, et al. Performance of the American Heart Association/American College of Cardiology guideline-recommended pretest probability model for the diagnosis of obstructive coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2022:e027260. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027260>
143. Winther S, Schmidt SE, Foldyna B, Mayrhofer T, Rasmussen LD, Dahl JN, et al. Coronary calcium scoring improves risk prediction in patients with suspected obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1965–77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.805>
144. Rasmussen LD, Schmidt SE, Knuuti J, Newby DE, Singh T, Nieman K, et al. Exercise electrocardiography for pre-test assessment of the likelihood of coronary artery disease. *Heart* 2023;110:263–70. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2023-322970>
145. McKavanagh P, Lusk L, Ball PA, Verghis RM, Agus AM, Trinick TR, et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:441–8. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu284>
146. Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J* 2016;37:1232–43. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv700>
147. Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Pract* 2012;66:477–92. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02900.x>
148. Knuuti J, Ballo H, Juárez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018;39:3322–30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy267>
149. Cole JP, Ellestad MH. Significance of chest pain during treadmill exercise: correlation with coronary events. *Am J Cardiol* 1978;41:227–32. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(78\)90161-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(78)90161-3)
150. Lindow T, Ekström M, Brudin L, Carlén A, Elmberg V, Hedman K. Typical angina during exercise stress testing improves the prediction of future acute coronary syndrome. *Clin Physiol Funct Imaging* 2021;41:281–91. <https://doi.org/10.1111/cpf.12695>
151. Agha AM, Pacor J, Grandhi GR, Mszar R, Khan SU, Parikh R, et al. The prognostic value of CAC zero among individuals presenting with chest pain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1745–57. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.031>
152. Mortensen MB, Gaur S, Frimmer A, Bøtker HE, Sørensen HT, Kragholm KH, et al. Association of age with the diagnostic value of coronary artery calcium score for ruling out coronary stenosis in symptomatic patients. *JAMA Cardiol* 2022;7:36–44. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.4406>
153. Lubbers M, Coenen A, Kofflard M, Bruning T, Kietselaer B, Galema T, et al. Comprehensive cardiac CT with myocardial perfusion imaging versus functional testing in suspected coronary artery disease: the multicenter, randomized CRESCENT-II trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1625–36. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.10.010>
154. Zhou J, Li C, Cong H, Duan L, Wang H, Wang C, et al. Comparison of different investigation strategies to defer cardiac testing in patients with stable chest pain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:91–104. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.08.022>
155. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:61–9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.011>
156. Molnár S, Kerényi L, Ritter MA, Magyar MT, Ida Y, Szöllősi Z, et al. Correlations between the atherosclerotic changes of femoral, carotid and coronary arteries: a post mortem study. *J Neurol Sci* 2009;287:241–5. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.06.001>
157. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of sub-clinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation* 2015;131:2104–13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310>
- 158.
159. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Budoff MJ, Polak JF, Blaha MJ, et al. Comparison of carotid plaque score and coronary artery calcium score for predicting cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005179. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.005179>
160. Colledanchise KN, Mantella LE, Héту MF, Liblik K, Abunassar JG, Johri AM. Femoral plaque burden by ultrasound is a better indicator of significant coronary artery disease over ankle

- brachial index. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37:2965–73. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02334-9>
161. Bjerking LH, Winther S, Hansen KW, Galatius S, Böttcher M, Prescott E. Prediction models as gatekeepers for diagnostic testing in angina patients with suspected chronic coronary syndrome. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:630–9. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac025>
162. Rasmussen LD, Karim SR, Westra J, et al. Clinical likelihood prediction of hemodynamically obstructive coronary artery disease in patients with stable chest pain. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024; In press. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2024.04.015>
163. Winther S, Nissen L, Westra J, Schmidt SE, Bouteldja N, Knudsen LL, et al. Pre-test probability prediction in patients with a low to intermediate probability of coronary artery disease: a prospective study with a fractional flow reserve endpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1208–18. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez058>
164. Winther S, Schmidt Samuel E, Knuuti J, Böttcher M. Comparison of pretest probability models of obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:173–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.11.019>
165. Brix GS, Rasmussen LD, Rohde PD, Schmidt SE, Nyegaard M, Douglas PS, et al. Calcium scoring improves clinical management in patients with low clinical likelihood of coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024;17:625–39. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.11.008>
166. Christman MP, Bittencourt MS, Hulthen E, Saksena E, Hainer J, Skali H, et al. Yield of downstream tests after exercise treadmill testing: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1264–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.052>
167. 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.38695.605440.AE>
168. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539–42. <https://doi.org/10.1161/hc0402.102975>
169. Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, et al. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:187–94. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.910521>
170. Smedsrud MK, Sarvari S, Haugaa KH, Gjesdal O, Ørn S, Aaberge L, et al. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1086–93. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.022>
171. Biering-Sorensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Zeeberg Iversen A, Galatius S, Fritz-Hansen T, et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:58–65. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000989>
172. Smedsrud MK, Gravning J, Omland T, Eek C, Mørkrød L, Skulstad H, et al. Sensitive cardiac troponins and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable coronary artery disease: correlation with left ventricular function as assessed by myocardial strain. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015;31:967–73. <https://doi.org/10.1007/s10554-015-0646-6>
173. Edwards NFA, Scalia GM, Shiino K, Sabapathy S, Anderson B, Chamberlain R, et al. Global myocardial work is superior to global longitudinal strain to predict significant coronary artery disease in patients with normal left ventricular function and wall motion. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:947–57. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.02.014>
174. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561–75. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.098>
175. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301–10. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>
176. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, et al. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1191–204. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew333>
177. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, et al. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1205–1205af. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex182>
178. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, et al. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1051–60. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.12680>
179. Motwani M, Swoboda PP, Plein S, Greenwood JP. Role of cardiovascular magnetic resonance in the management of patients with stable coronary artery disease. *Heart* 2018;104:888–94. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311658>
180. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen E-L, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445–53. <https://doi.org/10.1056/NEJM20001163432003>
181. Gómez-Revelles S, Rossello X, Díaz-Villanueva J, López-Lima I, Sciarresi E, Estofán M, et al. Prognostic value of a new semiquantitative score system for adenosine stress myocardial perfusion by CMR. *Eur Radiol* 2019;29:2263–71. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5774-7>
182. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry.

- Circulation 1994;90:2645–57. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.6.2645>
183. 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. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00820-5](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00820-5)
184. Vitarelli A, Tiukinhoy S, Di Luzio S, Zampino M, Cheorghiade M. The role of echocardiography in the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev* 2003;8: 181–9. <https://doi.org/10.1023/a:1023001104207>
185. Petersen SE, Khanji MY, Plein S, Lancellotti P, Bucciarelli-Ducci C. European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;20:1321–31. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez232>
186. Hoffmann R, von Bardeleben S, Kasprzak JD, Borges AC, ten Cate F, Firschke C, et al. Analysis of regional left ventricular function by cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, and unenhanced and contrast-enhanced echocardiography: a multicenter comparison of methods. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:121–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.012>
187. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.026>
188. Singh T, Bing R, Dweck MR, van Beek EJR, Mills NL, Williams MC, et al. Exercise electrocardiography and computed tomography coronary angiography for patients with suspected stable angina pectoris: a post hoc analysis of the randomized SCOT-HEART trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:920–8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1567>
189. Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, Gurunathan S, Young G, Acosta D, et al. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:195–202. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu049>
190. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011;124:1239–49. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029660>
191. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199109193251204>
192. Araki H, Koiwaya Y, Nakagaki O, Nakamura M. Diurnal distribution of ST-segment elevation and related arrhythmias in patients with variant angina: a study by ambulatory ECG monitoring. *Circulation* 1983;67:995–1000. <https://doi.org/10.1161/01.cir.67.5.995>
193. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, Kita Y, Sakai Y, Kawakami Y, et al. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:38–44. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00423-8](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00423-8)
194. Beijk MA, Vlastra WV, Delewi R, van de Hoef TP, Boekholdt SM, Sjauw KD, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a focus on vasospastic angina. *Neth Heart J* 2019;27:237–45. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-1232-7>
195. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leeser MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2816–21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.096>
196. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW, Atsma DE, de Roos A, Lamb HJ, et al. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2508–14. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.080>
197. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Jüni P, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018; 360:k504. <https://doi.org/10.1136/bmj.k504>
198. Neglia D, Liga R, Gimelli A, Podlesnikar T, Cvijčić M, Pontone G, et al. Use of cardiac imaging in chronic coronary syndromes: the EURECA Imaging registry. *Eur Heart J* 2023;44:142–58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac640>
199. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, Merkely B, de Jong P, Dankbaar JW, et al. Anatomical and functional computed tomography for diagnosing hemodynamically significant coronary artery disease: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12: 1316–25. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.022>
200. Curzen N, Nicholas Z, Stuart B, Wilding S, Hill K, Shambrook J, et al. Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain: the FORECAST randomized trial. *Eur Heart J* 2021;42:3844–52. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab444>
201. Mickley H, Veien KT, Gerke O, Lambrechtsen J, Rohold A, Steffensen FH, et al. Diagnostic and clinical value of FFR(CT) in stable chest pain patients with extensive coronary calcification: the FACC study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1046–58. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.12.010>
202. Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiassen ON, Grove EL, Bøtker HE, Parner E, et al. Coronary CT angiographic and flow reserve-guided management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2123–34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.043>
203. Pontone G, Weir-McCall JR, Baggiano A, Del Torto A, Fusini L, Guglielmo M, et al. Determinants of rejection rate for coronary CT angiography fractional flow reserve analysis. *Radiology* 2019;292:597–605. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182673>
204. Andreini D, Belmonte M, Penicka M, Van Hoe L, Mileva N, Paolisso P, et al. Impact of coronary CT image quality on the accuracy of the FFR(CT) planner. *Eur Radiol* 2023; 34:2677–88. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-10228-8>

205. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J* 2014;35:1120–30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh488>
206. Nous FMA, Geisler T, Kruk MBP, Alkadhi H, Kitagawa K, Vliethehart R, et al. Dynamic myocardial perfusion CT for the detection of hemodynamically significant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:75–87. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.07.021>
207. Rossi A, Merkus D, Klotz E, Mollet N, de Feyter PJ, Krestin GP. Stress myocardial perfusion: imaging with multidetector CT. *Radiology* 2014;270:25–46. <https://doi.org/10.1148/radiol.13112739>
208. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017;135:2320–32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024360>
209. Adamson PD, Williams MC, Dweck MR, Mills NL, Boon NA, Daghm M, et al. Guiding therapy by coronary CT angiography improves outcomes in patients with stable chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2058–70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.085>
210. Williams MC, Moss AJ, Dweck M, Adamson PD, Alam S, Hunter A, et al. Coronary artery plaque characteristics associated with adverse outcomes in the SCOT-HEART study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:291–301. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.066>
211. Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B, Mandrola JM, Morgan DJ, Redberg RF. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:1623–31. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4772>
212. SCOT-HEART Investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2383–91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60291-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60291-4)
213. Cury RC, Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Berman D, Bittencourt M, et al. CAD-RADS 2.0—2022 Coronary Artery Disease—Reporting and Data System an expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology (ACC), the American College of Radiology (ACR) and the North America Society of Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2022;16:536–57. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2022.07.002>
214. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CAG, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.058>
215. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806576>
216. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.031>
217. Min JK, Koduru S, Dunning AM, Cole JH, Hines JL, Greenwell D, et al. Coronary CT angiography versus myocardial perfusion imaging for near-term quality of life, cost and radiation exposure: a prospective multicenter randomized pilot trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012;6:274–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2012.06.002>
218. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFRCT: outcome and resource impacts study. *Eur Heart J* 2015;36:3359–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv444>
219. Dewey M, Rief M, Martus P, Kendziora B, Feger S, Dreger H, et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial. *BMJ* 2016;355:i5441. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5441>
220. Chang HJ, Lin FY, Gebow D, An HY, Andreini D, Bathina R, et al. Selective referral using CCTA versus direct referral for individuals referred to invasive coronary angiography for suspected CAD: a randomized, controlled, open-label trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1303–12. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.09.018>
221. Sharma A, Coles A, Sekaran NK, Pagidipati NJ, Lu MT, Mark DB, et al. Stress testing versus CT angiography in patients with diabetes and suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:893–902. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.056>
222. The Discharge Trial Group; Maurovich-Horvat P, Bossert M, Kofoed KF, Rieckmann N, Benedek T, et al. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. *N Engl J Med* 2022;386:1591–602. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200963>
223. Smulders MW, Jaarsma C, Nelemans PJ, Bekkers SCAM, Bucierius J, Leiner T, et al. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease—a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:980–7. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex014>
224. Picano E, Mathias W Jr, Pingitore A, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. *Lancet* 1994;344:1190–2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90508-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90508-8)
225. Varga A, Garcia MA, Picano E. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol* 2006;98:541–3. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.02.064>
226. Lorenzoni V, Bellelli S, Caselli C, Knuuti J, Underwood SR, Neglia D, et al. Cost-effectiveness analysis of stand-alone or

- combined non-invasive imaging tests for the diagnosis of stable coronary artery disease: results from the EVINCI study. *Eur J Health Econ* 2019;20:1437–49. <https://doi.org/10.1007/s10198-019-01096-5>
227. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for performance, interpretation, and application of stress echocardiography in ischemic heart disease: from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:1–41.e8. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.07.001>
228. Marwick TH. Stress echocardiography. *Heart* 2003;89:113–8. <https://doi.org/10.1136/heart.89.1.113>
229. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease The OPTIMIZE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:145–52. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2007.10.014>
230. Qian L, Xie F, Xu D, Porter TR. Long-term prognostic value of stress myocardial perfusion echocardiography in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:553–62. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa026>
231. Abdelmoneim SS, Dhoble A, Bernier M, Erwin PJ, Korosoglou G, Senior R, et al. Quantitative myocardial contrast echocardiography during pharmacological stress for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:813–25. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jeo084>
232. Porter TR, Smith LM, Wu J, Thomas D, Haas JT, Mathers DH, et al. Patient outcome following 2 different stress imaging approaches: a prospective randomized comparison. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2446–55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.019>
233. Rinkevich D, Belcik T, Gupta NC, Cannard E, Alkayed NJ, Kaul S. Coronary autoregulation is abnormal in syndrome X: insights using myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:290–6. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.12.008>
234. Kutty S, Bisselou Moukagna KS, Craft M, Shostrom V, Xie F, Porter TR. Clinical outcome of patients with inducible capillary blood flow abnormalities during demand stress in the presence or absence of angiographic coronary disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007483. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007483>
235. Taqui S, Ferencik M, Davidson BP, Belcik JT, Moccetti F, Layoun M, et al. Coronary microvascular dysfunction by myocardial contrast echocardiography in nonelderly patients referred for computed tomographic coronary angiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:817–25. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.03.001>
236. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines update. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31: 241–74. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.11.013>
237. Hu C, Feng Y, Huang P, Jin J. Adverse reactions after the use of SonoVue contrast agent: characteristics and nursing care experience. *Medicine* 2019;98:e17745. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000017745>
238. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Gaibazzi N, Borguezan Daros C, Zhuravskaya N, et al. Functional, anatomical, and prognostic correlates of coronary flow velocity reserve during stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2278–91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1046>
239. Ahmadvazir S, Shah BN, Zacharias K, Senior R. Incremental prognostic value of stress echocardiography with carotid ultrasound for suspected CAD. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:173–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.020>
240. Ahmadvazir S, Pradhan J, Khattar RS, Senior R. Long-term prognostic value of simultaneous assessment of atherosclerosis and ischemia in patients with suspected angina: implications for routine use of carotid ultrasound during stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33:559–69. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.11.019>
241. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998; 280:913–20. <https://doi.org/10.1001/jama.280.10.913>
242. 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. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.21.2566>
243. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. *Eur Heart J* 2005;26:447–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi102>
244. Gurunathan S, Zacharias K, Akhtar M, Ahmed A, Mehta V, Karogiannis N, et al. Cost-effectiveness of a management strategy based on exercise echocardiography versus exercise electrocardiography in patients presenting with suspected angina during long term follow up: a randomized study. *Int J Cardiol* 2018;259:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.112>
245. Vamvakidou A, Danylenko O, Pradhan J, Kelshiker M, Jones T, Whiteside D, et al. Relative clinical value of coronary computed tomography and stress echocardiography-guided management of stable chest pain patients: a propensity-matched analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;22:1473–81. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa303>
246. Woodward W, Dockerill C, McCourt A, Upton R, O'Driscoll J, Balkhausen K, et al. Real-world performance and accuracy of stress echocardiography: the EVAREST observational multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:689–98. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab092>
247. Senior R, Andersson O, Caidahl K, Carlens P, Herregods MC, Jenni R, et al. Enhanced left ventricular endocardial border delineation with an intravenous injection of SonoVue, a new echocardiographic contrast agent: a European multicenter study. *Echocardiography* 2000;17:705–11. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2000.tb01223.x>
248. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic

- Resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:e6–33. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab244>
249. Tsutsui JM, Elhendy A, Anderson JR, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation* 2005; 112:1444–50. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.537134>
250. Jeetley P, Hickman M, Kamp O, Lang RM, Thomas JD, Vannan MA, et al. Myocardial contrast echocardiography for the detection of coronary artery stenosis: a prospective multicenter study in comparison with single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:141–5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.054>
251. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.066>
252. Gaibazzi N, Reverberi C, Lorenzoni V, Molinaro S, Porter TR. Prognostic value of high-dose dipyridamole stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation* 2012;126:1217–24. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.110031>
253. Gaibazzi N, Rigo F, Lorenzoni V, Molinaro S, Bartolomucci F, Reverberi C, et al. Comparative prediction of cardiac events by wall motion, wall motion plus coronary flow reserve, or myocardial perfusion analysis: a multicenter study of contrast stress echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.08.009>
254. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, et al. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single-photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1353–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.082>
255. Schroder J, Prescott E. Doppler echocardiography assessment of coronary microvascular function in patients with angina and no obstructive coronary artery disease. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:723542. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.723542>
256. Yang Z, Zheng H, Zhou T, Yang L-F, Hu X-F, Peng Z-H, et al. Diagnostic performance of myocardial perfusion imaging with SPECT, CT and MR compared to fractional flow reserve as reference standard. *Int J Cardiol* 2015;190:103–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.091>
257. 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: e002666. <https://doi.org/10.1161/circimaging.114.002666>
258. Dai N, Zhang X, Zhang Y, Hou L, Li W, Fan B, et al. Enhanced diagnostic utility achieved by myocardial blood analysis: a meta-analysis of noninvasive cardiac imaging in the detection of functional coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2016;221:665–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.031>
259. Mowatt G, Brazzelli M, Gemmell H, Hillis GS, Metcalfe M, Vale L, et al. Systematic review of the prognostic effectiveness of SPECT myocardial perfusion scintigraphy in patients with suspected or known coronary artery disease and following myocardial infarction. *Nucl Med Commun* 2005;26:217–29. <https://doi.org/10.1097/00006231-200503000-00006>
260. Cantoni V, Green R, Acampa W, Zampella E, Assante R, Nappi C, et al. Diagnostic performance of myocardial perfusion imaging with conventional and CZT single-photon emission computed tomography in detecting coronary artery disease: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2021;28:698–715. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01747-3>
261. Panjer M, Dobrolinska M, Wagenaar NRL, Slart R. Diagnostic accuracy of dynamic CZT-SPECT in coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2022;29:1686–97. <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02721-8>
262. Juárez-Orozco LE, Tio RA, Alexanderson E, Dweck M, Vliegenthart R, El Moumni M, et al. Quantitative myocardial perfusion evaluation with positron emission tomography and the risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a systematic review of prognostic studies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1179–87. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex331>
263. Green R, Cantoni V, Acampa W, Assante R, Zampella E, Nappi C, et al. Prognostic value of coronary flow reserve in patients with suspected or known coronary artery disease referred to PET myocardial perfusion imaging: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2021; 28:904–18. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-02000-7>
264. Groepenhoff F, Klaassen RGM, Valstar GB, Bots SH, Onland-Moret NC, Den Ruijter HM, et al. Evaluation of non-invasive imaging parameters in coronary microvascular disease: a systematic review. *BMC Med Imaging* 2021;21:5. <https://doi.org/10.1186/s12880-020-00535-7>
265. Yang K, Yu SQ, Lu MJ, Zhao SH. Comparison of diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging for detecting hemodynamically significant coronary artery disease between cardiac magnetic resonance and nuclear medical imaging: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2019;293:278–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.054>
266. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 1828–37. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.038>
267. Parker MW, Iskandar A, Limone B, Perugini A, Kim H, Jones C, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:700–7. <https://doi.org/10.1161/circimaging.112.978270>
268. Danad I, Raijmakers PG, Driessen RS, Leipsic J, Raju R, Naoum C, et al. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve. *JAMA Cardiol* 2017;2:1100–7. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2471>
269. Rasmussen LD, Winther S, Eftekhari A, Karim SR, Westra J, Isaksen C, et al. Second-line myocardial perfusion imaging to detect obstructive stenosis: head-to-head comparison of CMR and PET. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:642–55. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.11.015>
270. Patel KK, Al Badarin F, Chan PS, Spertus JA, Courter S, Kennedy KF, et al. Randomized comparison of clinical effectiveness

- of pharmacologic SPECT and PET MPI in symptomatic CAD patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:1821–31. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.04.020>
271. Patel KK, Spertus JA, Chan PS, Sperry BW, Al Badarin F, Kennedy KF, et al. Myocardial blood flow reserve assessed by positron emission tomography myocardial perfusion imaging identifies patients with a survival benefit from early revascularization. *Eur Heart J* 2020;41:759–68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz389>
272. van Dijk R, van Assen M, Vliegenthart R, de Bock GH, van der Harst P, Oudkerk M. Diagnostic performance of semi-quantitative and quantitative stress CMR perfusion analysis: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2017;19:92. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0393-z>
273. 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. <https://doi.org/10.1161/circimaging.113.000035>
274. Iwata K, Nakagawa S, Ogasawara K. The prognostic value of normal stress cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2014;38:36–43. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3182a474a0>
275. Ricci F, Khanji MY, Bisaccia G, Cipriani A, Di Cesare A, Ceriello L, et al. Diagnostic and prognostic value of stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2023;8:662–73. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1290>
276. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, Bettencourt N, Shah AM, Hussain ST, et al. Magnetic resonance perfusion or fractional flow reserve in coronary disease. *N Engl J Med* 2019;380:2418–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716734>
277. 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. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.6.763>
278. Ripley DP, Motwani M, Brown JM, Nixon J, Everett CC, Bijsterveld P, et al. Individual component analysis of the multi-parametric cardiovascular magnetic resonance protocol in the CE-MARC trial. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:59. <https://doi.org/10.1186/s12968-015-0169-2>
279. Di Leo G, Fisci E, Secchi F, Ali M, Ambrogi F, Sconfienza LM, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for detection of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2016;26:3706–18. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4134-0>
280. Feger S, Rief M, Zimmermann E, Richter F, Roehle R, Dewey M, et al. Patient satisfaction with coronary CT angiography, myocardial CT perfusion, myocardial perfusion MRI, SPECT myocardial perfusion imaging and conventional coronary angiography. *Eur Radiol* 2015;25:2115–24. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3604-8>
281. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012;164:243–50. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.05.018>
282. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.043>
283. Kay J, Dorbala S, Goyal A, Fazel R, Di Carli MF, Einstein AJ, et al. Influence of sex on risk stratification with stress myocardial perfusion Rb-82 positron emission tomography: results from the PET (Positron Emission Tomography) Prognosis Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1866–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.017>
284. Uretsky S, Rozanski A. Long-term outcomes following a normal stress myocardial perfusion scan. *J Nucl Cardiol* 2013;20:715–8. <https://doi.org/10.1007/s12350-013-9769-0>
285. Rozanski A, Gransar H, Min JK, Hayes SW, Friedman JD, Thomson LEJ, et al. Long-term mortality following normal exercise myocardial perfusion SPECT according to coronary disease risk factors. *J Nucl Cardiol* 2014;21:341–50. <https://doi.org/10.1007/s12350-013-9830-z>
286. Zellweger MJ, Fahrni G, Ritter M, Jeger RV, Wild D, Buser P, et al. Prognostic value of “routine” cardiac stress imaging 5 years after percutaneous coronary intervention: the prospective long-term observational BASKET (Basel Stent Kosteneffektivitäts Trial) LATE IMAGING study. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:615–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.161>
287. Patel KK, Spertus JA, Arnold SV, Chan PS, Kennedy KF, Jones PG, et al. Ischemia on PET MPI may identify patients with improvement in angina and health status post-revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1734–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.074>
288. Bom MJ, van Diemen PA, Driessen RS, Everaars H, Schumacher SP, Wijmenga J-T, et al. Prognostic value of [¹⁵O]H₂O positron emission tomography-derived global and regional myocardial perfusion. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:777–86. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez258>
289. Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, Namdar M, Valenta I, Scheffel H, et al. Added value of coronary artery calcium score as an adjunct to gated SPECT for the evaluation of coronary artery disease in an intermediate-risk population. *J Nucl Med* 2007;48: 1424–30. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.040758>
290. Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, Rybicki FJ, Hachamovitch R, Kwong RY, et al. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation* 2008;117:1693–700. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.717512>
291. Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1872–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.071>
292. Ghadri JR, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Goetti R, Buechel RR, Husmann L, et al. Very high coronary calcium score unmasks obstructive coronary artery disease in patients with normal

- SPECT MPI. *Heart* 2011;97:998–1003. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.217281>
293. Brodov Y, Gransar H, Dey D, Shalev A, Germano G, Friedman JD, et al. Combined quantitative assessment of myocardial perfusion and coronary artery calcium score by hybrid 82Rb PET/CT improves detection of coronary artery disease. *J Nucl Med* 2015;56:1345–50. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.153429>
294. Hamon M, Fau C, 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. <https://doi.org/10.1186/1532-429X-12-29>
295. Jiang B, Cai W, Lv X, Liu H. Diagnostic performance and clinical utility of myocardial perfusion MRI for coronary artery disease with fractional flow reserve as the standard reference: a meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2016;25:1031–8. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.018>
296. Heitner JF, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Shah DJ, Debs D, et al. Prognostic value of vasodilator stress cardiac magnetic resonance imaging: a multicenter study with 48 000 patient-years of follow-up. *JAMA Cardiol* 2019;4:256–64. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0035>
297. Arai AE, Schulz-Menger J, Shah DJ, Han Y, Bandettini WP, Abraham A, et al. Stress perfusion cardiac magnetic resonance vs SPECT imaging for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:1828–38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.046>
298. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2841–55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>
299. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, Sonck J, Berry C, Gallinoro E, et al. Prevalence of coronary microvascular disease and coronary vasospasm in patients with nonobstructive coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023207. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023207>
300. Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;254:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.052>
301. Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, Monroy-Gonzalez AG, Slart R, Brown DL. Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014954. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014954>
302. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998; 97:1557–62. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.16.1557>
303. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S, Galderisi M, Picano E. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2009;103:626–31. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.10.033>
304. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, Gaber M, Foster CR, Hainer J, et al. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. *Circulation* 2015;131: 528–35. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009716>
305. Michelsen MM, Mygind ND, Pena A, Olsen RH, Christensen TE, Ghotbi AA, et al. Transthoracic Doppler echocardiography compared with positron emission tomography for assessment of coronary microvascular dysfunction: the iPOWER study. *Int J Cardiol* 2017;228:435–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.004>
306. Cortigiani L, Ciampi Q, Lombardo A, Rigo F, Bovenzi F, Picano E, et al. Age- and gender-specific prognostic cutoff values of coronary flow velocity reserve in vasodilator stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:1307–17. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.05.020>
307. Everaars H, de Waard GA, Driessen RS, Danad I, van de Ven PM, Raijmakers PG, et al. Doppler flow velocity and thermodilution to assess coronary flow reserve: a head-to-head comparison with [¹⁵O]H₂O PET. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11: 2044–54. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.011>
308. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807611>
309. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Colledge P, Zaman A, Oldroyd K, et al. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain? The RIPCORD study. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:248–55. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000978>
310. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700445>
311. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1616540>
312. Faria D, Hennessey B, Shabbir A, Mejía-Rentería H, Wang L, Lee JM, et al. Functional coronary angiography for the assessment of the epicardial vessels and the microcirculation. *EuroIntervention* 2023;19:203–21. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00969>
313. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006646>
314. Lopes RD, Alexander KP, Stevens SR, Reynolds HR, Stone GW, Piña IL, et al. Initial invasive versus conservative management of stable ischemic heart disease in patients with a history of heart failure or left ventricular dysfunction. *Circulation* 2020;142: 1725–35. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050304>

315. Rozanski A, Miller RJH, Gransar H, Han D, Slomka P, Dey D, et al. Benefit of early revascularization based on inducible ischemia and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:202–15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.052>
316. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
317. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Page CB, Berman DS, Chaitman BR, et al. Outcomes in the ISCHEMIA trial based on coronary artery disease and ischemia severity. *Circulation* 2021;144:1024–38. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049755>
318. Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Açar 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.973>
319. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NHJ, Fearon WF, Tonino PAL, et al. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2247–55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.055>
320. Ciccarelli G, Barbato E, Toth GG, Gahl B, Xaplanteris P, Fournier S, et al. Angiography versus hemodynamics to predict the natural history of coronary stenoses. *Circulation* 2018;137:1475–85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028782>
321. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014;371: 1208–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408758>
322. 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:e004296. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.116.004296>
323. Escaned J, Ryan N, Mejía-Rentería H, Cook CM, Dehbi H-M, Alegria-Barrero E, et al. Safety of the deferral of coronary revascularization on the basis of instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve measurements in stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1437–49. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.05.029>
324. Elguindy M, Stables R, Nicholas Z, Kemp I, Curzen N. Design and rationale of the RIPCORD 2 Trial (does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?): a randomized controlled trial to compare routine pressure wire assessment with conventional angiography in the management of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004191. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.117.004191>
325. Xu B, Tu S, Song L, Jin Z, Yu B, Fu G, et al. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* 2021;398:2149–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02248-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02248-0)
326. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, et al. Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2022;386:128–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112299>
327. Gargiulo G, Giacoppo D, Jolly SS, Cairns J, Le May M, Bernat I, et al. Effects on mortality and major bleeding of radial versus femoral artery access for coronary angiography or percutaneous coronary intervention: meta-analysis of individual patient data from 7 multicenter randomized clinical trials. *Circulation* 2022;146:1329–43. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061527>
328. Ferrante G, Rao SV, Juni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1419–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.014>
329. Kolkailah AA, Alreshq RS, Muhammed AM, Zahran ME, Anas El-Wegoud M, Nabhan AF. Transradial versus transfemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in people with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD012318. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012318.pub2>
330. Chiarito M, Cao D, Nicolas J, Roumeliotis A, Power D, Chandiramani R, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;97:1387–96. <https://doi.org/10.1002/ccd.29486>
331. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.850073>
332. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. *Eur Heart J* 2015; 36:3182–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv452>
333. Warisawa T, Cook CM, Rajkumar C, Howard JP, Seligman H, Ahmad Y, et al. Safety of revascularization deferral of left main stenosis based on instantaneous wave-free ratio evaluation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1655–64. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.02.035>
334. 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. <https://doi.org/10.1002/ccd.25894>
335. Modi BN, van de Hoef TP, Piek JJ, Perera D. Physiological assessment of left main coronary artery disease. *EuroIntervention* 2017;13:820–7. <https://doi.org/10.4244/eij-d-17-00135>
336. Cerrato E, Echavarría-Pinto M, D'Ascenzo F, Gonzalo N, Quadri G, Quirós A, et al. Safety of intermediate left main stenosis revascularization deferral based on fractional flow reserve

- and intravascular ultrasound: a systematic review and meta-regression including 908 deferred left main stenosis from 12 studies. *Int J Cardiol* 2018;271:42–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.032>
337. Stone GW, Christiansen EH, Ali ZA, Andreasen LN, Maehara A, Ahmad Y, et al. Intravascular imaging-guided coronary drug-eluting stent implantation: an updated network meta-analysis. *Lancet* 2024;403:824–37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02454-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02454-6)
338. Park S-J, Kang S-J, Ahn J-M, Shim EB, Kim Y-T, Yun S-C, et al. Visual-functional mismatch between coronary angiography and fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1029–36. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.07.007>
339. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, et al. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014;35:2831–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu094>
340. Baptista SB, Raposo L, Santos L, Ramos R, Calé 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:e003288. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003288>
341. Van Belle E, Gil R, Klauss V, Balghith M, Meuwissen M, Clerc J, et al. Impact of routine invasive physiology at time of angiography in patients with multivessel coronary artery disease on reclassification of revascularization strategy: results from the DEFINE REAL study. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:354–65. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.11.030>
342. 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:e004137. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004137>
343. Eftekhari A, Holck EN, Westra J, Olsen NT, Bruun NH, Jensen LO, et al. Instantaneous wave free ratio vs. fractional flow reserve and 5-year mortality: iFR SWEDEHEART and DEFINE FLAIR. *Eur Heart J* 2023;44:4376–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad582>
344. Berry C, McClure JD, Oldroyd KG. Coronary revascularization guided by instantaneous wave-free ratio compared to fractional flow reserve: pooled 5-year mortality in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART trials. *Eur Heart J* 2023;44:4388–90. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad552>
345. Berntorp K, Rylance R, Yndigegn T, Koul S, Fröbert O, Christiansen EH, et al. Clinical outcome of revascularization deferral with instantaneous wave-free ratio and fractional flow reserve: a 5-year follow-up substudy from the iFR-SWEDEHEART Trial. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e028423. <https://doi.org/10.1161/jaha.122.028423>
346. Rioufol G, Derimay F, Roubille F, Perret T, Motreff P, Angoulvant D, et al. Fractional flow reserve to guide treatment of patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1875–85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.061>
347. Stables RH, Mullen LJ, Elguindy M, Nicholas Z, Aboul-Enien YH, Kemp I, et al. Routine pressure wire assessment versus conventional angiography in the management of patients with coronary artery disease: the RIPCORDER trial. *Circulation* 2022;146:687–98. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.057793>
348. Nijjer SS, Sen S, Petraco R, Escaned J, Echavarría-Pinto M, Broyd C, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback provides virtual intervention and predicts hemodynamic outcome for serial lesions and diffuse coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1386–96. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.015>
349. Kikuta Y, Cook CM, Sharp ASP, Salinas P, Kawase Y, Shiono Y, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback predicts hemodynamic outcome in humans with coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:757–67. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.03.005>
350. Jeremias A, Davies JE, Maehara A, Matsumura M, Schneider J, Tang K, et al. Blinded physiological assessment of residual ischemia after successful angiographic percutaneous coronary intervention: the DEFINE PCI study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1991–2001. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.05.054>
351. Lee SH, Shin D, Lee JM, Lefieux A, Molony D, Choi KH, et al. Automated algorithm using pre-intervention fractional flow reserve pullback curve to predict post-intervention physiological results. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2670–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.062>
352. Omori H, Kawase Y, Mizukami T, Tanigaki T, Hirata T, Kikuchi J, et al. Comparisons of nonhyperemic pressure ratios: predicting functional results of coronary revascularization using longitudinal vessel interrogation. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2688–98. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.060>
353. Masdjedi K, Tanaka N, Van Belle E, Porouchani S, Linke A, Woitek FW, et al. Vessel fractional flow reserve (vFFR) for the assessment of stenosis severity: the FAST II study. *EuroIntervention* 2022;17:1498–505. <https://doi.org/10.4244/eij-d-21-00471>
354. Scoccia A, Byrne RA, Banning AP, Landmesser U, Van Belle E, Amat-Santos IJ, et al. Fractional flow reserve or 3D-quantitative-coronary-angiography based vessel-FFR guided revascularization. Rationale and study design of the prospective randomized fast III trial. *Am Heart J* 2023;260:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2023.02.003>
355. Song L, Xu B, Tu S, Guan C, Jin Z, Yu B, et al. 2-Year outcomes of angiographic quantitative flow ratio-guided coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:2089–101. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.007>
356. Johnson NP, Matsuo H, Nakayama M, Eftekhari A, Kakuta T, Tanaka N, et al. Combined pressure and flow measurements to guide treatment of coronary stenoses. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1904–13. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.07.041>
357. van de Hoef TP, Lee JM, Boerhout CKM, de Waard GA, Jung J-H, Lee SH, et al. Combined assessment of FFR and CFR for decision making in coronary revascularization: from the multicenter international ILIAS registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:1047–56. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.03.016>
358. van de Hoef TP, Stegehuis VE, Madera-Cambero MI, van Royen N, van der Hoeven NW, de Waard GA, et al. Impact of core laboratory assessment on treatment decisions and clinical outcomes using combined fractional flow reserve and coronary flow reserve measurements—DEFINE-FLOW core laboratory sub-study. *Int J Cardiol* 2023;377:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.01.009>
359. Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SA, van Eck-Smit BLF, Koch KT, de Winter RJ, et al. Hyperemic stenosis resistance

- index for evaluation of functional coronary lesion severity. *Circulation* 2002;106:441–6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.000023041.26199.29>
360. Boerhout CKM, Echavarría-Pinto M, de Waard GA, et al. Impact of hyperemic stenosis resistance (HSR) on long-term outcomes of stable angina. *Eurointervention* 2024;20:e699–706. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00713>
361. De Bruyne B, Pijls NHJ, Gallinoro E, Candrea A, Fournier S, Keulards DCJ, et al. Microvascular resistance reserve for assessment of coronary microvascular function: JACC technology corner. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1541–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.017>
362. Candrea A, Gallinoro E, Fernández Peregrina E, Sonck J, Keulards DCJ, van't Veer M, et al. Automation of intracoronary continuous thermodilution for absolute coronary flow and microvascular resistance measurements. *Catheter Cardiovasc Interv* 2022;100:199–206. <https://doi.org/10.1002/ccd.30244>
363. De Bruyne B, Belmonte M, Jabbour JR, Curzen N. Invasive functional testing in the cath lab as a routine investigation in INOCA: pros and cons. *EuroIntervention* 2023;19:23–5. <https://doi.org/10.4244/EIJ-E-23-00008>
364. de Vos A, Jansen TPJ, van't Veer M, Dimitriu-Leen A, Konst RE, Elias-Smale S, et al. Microvascular resistance reserve to assess microvascular dysfunction in ANOCA patients. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:470–81. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.12.012>
365. Johnson NP, Gould KL. Integrating noninvasive absolute flow, coronary flow reserve, and ischemic thresholds into a comprehensive map of physiological severity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:430–40. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.12.014>
366. van de Hoef TP, Echavarría-Pinto M, van Lavieren MA, Meuwissen M, Serruys PWJC, Tijssen JGP, et al. Diagnostic and prognostic implications of coronary flow capacity: a comprehensive cross-modality physiological concept in ischemic heart disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1670–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.05.032>
367. Murai T, Stegehuis VE, van de Hoef TP, Wijntjens GWM, Hoshino M, Kanaji Y, et al. Coronary flow capacity to identify stenosis associated with coronary flow improvement after revascularization: a combined analysis from DEFINE FLOW and IDEAL. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016130. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016130>
368. de Winter RW, Jukema RA, van Diemen PA, Schumacher SP, Driessen RS, Stuijzand WJ, et al. The impact of coronary revascularization on vessel-specific coronary flow capacity and long-term outcomes: a serial [¹⁵O]H₂O positron emission tomography perfusion imaging study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;23:743–52. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab263>
369. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, Yoon S-H, Koo B-K, Lee J-Y, et al. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:868–74. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.02.015>
370. Ziedses des Plantes AC, Scoccia A, Gijzen F, van Soest G, Daemen J. Intravascular imaging-derived physiology-basic principles and clinical application. *Interv Cardiol Clin* 2023;12:83–94. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2022.09.008>
371. Noguchi M, Gkargoulas F, Matsumura M, Kotinkaduwa LN, Hu X, Usui E, et al. Impact of nonobstructive left main coronary artery atherosclerosis on long-term mortality. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:2206–17. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.08.024>
372. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J-W, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.087>
373. Van Belle E, Cosenza A, Baptista SB, Vincent F, Henderson J, Santos L, et al. Usefulness of routine fractional flow reserve for clinical management of coronary artery disease in patients with diabetes. *JAMA Cardiol* 2020;5:272–81. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5097>
374. Xu B, Tu S, Qiao S, Qu X, Chen Y, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:3077–87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.035>
375. Westra J, Andersen BK, Campo G, Matsuo H, Koltowski L, Eftekhari A, et al. Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: the FAVOR II Europe-Japan study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009603. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009603>
376. Johnson NP, Gould KL, De Bruyne B. Autoregulation of coronary blood supply in response to demand: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2335–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.293>
377. Masdjedi K, van Zandvoort LJC, Balbi MM, Gijzen FJH, Ligthart JMR, Rutten MCM, et al. Validation of a three-dimensional quantitative coronary angiography-based software to calculate fractional flow reserve: the FAST study. *EuroIntervention* 2020;16:591–9. <https://doi.org/10.4244/eij-d-19-00466>
378. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 2002;105:2482–6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.000017199.09457.3d>
379. Barbato E, Aarnoudse W, Aengevaeren WR, Werner G, Klauss V, Bojara W, et al. Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice. *Eur Heart J* 2004;25:219–23. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.11.009>
380. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, Robbins RC, Fitzgerald PJ, Yock PG, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation* 2003;107:3129–32. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000080700.98607.D1>
381. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive assessment of the coronary microvasculature: the index of microcirculatory resistance. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005361. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.117.005361>
382. Gallinoro E, Bertolone DT, Fernández-Peregrina E, Paolisso P, Bermpeis K, Esposito G, et al. Reproducibility of bolus versus continuous thermodilution for assessment of coronary microvascular function in patients with ANOCA. *EuroIntervention* 2023;19:e155–66. <https://doi.org/10.4244/eij-d-22-00772>

383. Mejía-Rentería H, Wang L, Chipayo-Gonzales D, van de Hoef TP, Travieso A, Espejo C, et al. Angiography-derived assessment of coronary microcirculatory resistance in patients with suspected myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries. *EuroIntervention* 2023;18:e1348–56. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00579>
384. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, Beltrame J, Camici PG, Crea F, et al. Assessment of vascular dysfunction in patients without obstructive coronary artery disease: why, how, and when. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1847–64. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.052>
385. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:453–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.157>
386. Boerhout CKM, Feenstra RGT, Somsen GA, Appelman Y, Ong P, Beijik MAM, et al. Coronary computed tomographic angiography as gatekeeper for new-onset stable angina. *Neth Heart J* 2021;29:551–6. <https://doi.org/10.1007/s12471-021-01639-7>
387. Jukema R, Maaniitty T, van Diemen P, Berkhof H, Raijmakers PG, Sprengers R, et al. Warranty period of coronary computed tomography angiography and [¹⁵O]H₂O positron emission tomography in symptomatic patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2022;24:304–11. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac258>
388. Haberkorn SM, Haberkorn SI, Bonner F, Kelm M, Hopkin G, Petersen SE. Vasodilator myocardial perfusion cardiac magnetic resonance imaging is superior to dobutamine stress echocardiography in the detection of relevant coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis on their diagnostic accuracy. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:630846. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.630846>
389. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin M-F, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury—Part 1: definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28:2845–55. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5246-5>
390. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL, Cheezum M, Rochitte CE, Carli MFD, et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004419. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004419>
391. Reis JF, Ramos RB, Marques H, Daniel PM, Aguiar SR, Morais LA, et al. Cardiac computed tomographic angiography after abnormal ischemia test as a gatekeeper to invasive coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2022;38:883–93. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02426-6>
392. Maaniitty T, Stenstrom I, Bax JJ, Uusitalo V, Ukkonen H, Kajander S, et al. Prognostic value of coronary CT angiography with selective PET perfusion imaging in coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:1361–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.10.025>
393. Pezel T, Hovasse T, Lefevre T, Sanguineti F, Unterseech T, Champagne S, et al. Prognostic value of stress CMR in symptomatic patients with coronary stenosis on CCTA. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1408–22. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.008>
394. Winther S, Andersen IT, Gormsen LC, Steffensen FH, Nielsen LH, Grove EL, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging after first-line coronary computed tomography angiography: a multi-center cohort study. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2022;16:34–40. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2021.08.001>
395. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo B-K, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012;308:1237–45. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11274>
396. Douglas PS, De Bruyne B, Pontone G, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, et al. 1-Year outcomes of FFRCT-guided care in patients with suspected coronary disease: the PLATFORM study. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:435–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.057>
397. Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Nørgaard BL, Berman DS, Raff G, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE registry. *Eur Heart J* 2018;39:3701–11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy530>
398. Andreini D, Modolo R, Katagiri Y, Mushtaq S, Sonck J, Collet C, et al. Impact of fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography on heart team treatment decision-making in patients with multivessel coronary artery disease: insights from the SYNTAX III REVOLUTION trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e007607. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007607>
399. Patel MR, Norgaard BL, Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Berman DS, et al. 1-year impact on medical practice and clinical outcomes of FFR(CT): the ADVANCE registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:97–105. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.003>
400. Riedl KA, Jensen JM, Ko BS, Leipsic J, Grove EL, Mathiassen ON, et al. Coronary CT angiography derived FFR in patients with left main disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021;37:3299–308. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02371-4>
401. Nørgaard BL, Gaur S, Fairbairn TA, Douglas PS, Jensen JM, Patel MR, et al. Prognostic value of coronary computed tomography angiographic derived fractional flow reserve: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2022;108:194–202. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319773>
402. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9)
403. Foley M, Rajkumar CA, Shun-Shin M, Ganesanathan S, Seligman H, Howard J, et al. Achieving optimal medical therapy: insights from the ORBITA trial. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e017381. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017381>
404. Mesnier J, Ducrocq G, Danchin N, Ferrari R, Ford I, Tardif J-C, et al. International observational analysis of evolution and outcomes of chronic stable angina: the multi-national CLARIFY study. *Circulation* 2021;144:512–23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054567>
405. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>
406. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, Denaxas S, George J, Nicholas O, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J* 2014;35:844–52. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz533>
407. Barbero U, D'Ascenzo F, Nijhoff F, Moretti C, Biondi-Zoccai G, Mennuni M, et al. Assessing risk in patients with stable coronary disease: when should we intensify care and follow-up? Results from a meta-analysis of observational studies of the COURAGE and FAME era. *Scientifica (Cairo)* 2016;2016:3769152. <https://doi.org/10.1155/2016/3769152>
408. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2020;41:347–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz660>
409. Liu Y, Song J, Wang W, Zhang K, Qi Y, Yang J, et al. Association of ejection fraction with mortality and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *ESC Heart Fail* 2022;9:3461–8. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14063>
410. Thuijs D, Milojevic M, Stone GW, Puskas JD, Serruys PW, Sabik JF, et al. Impact of left ventricular ejection fraction on clinical outcomes after left main coronary artery revascularization: results from the randomized EXCEL trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:871–9. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1681>
411. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, et al. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 2005;353:1889–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042741>
412. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793–801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011858>
413. Sipilä K, Tikkakoski A, Alanko S, Haarala A, Hernesniemi J, Lyytikäinen L-P, et al. Combination of low blood pressure response, low exercise capacity and slow heart rate recovery during an exercise test significantly increases mortality risk. *Ann Med* 2019;51:390–6. <https://doi.org/10.1080/07853890.2019.1684550>
414. Salokari E, Laukkanen JA, Lehtimäki T, Kurl S, Kunutsor S, Zaccardi F, et al. The Duke treadmill score with bicycle ergometer: exercise capacity is the most important predictor of cardiovascular mortality. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:199–207. <https://doi.org/10.1177/2047487318804618>
415. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M, McElhinney P, D'Souza MS, Cadet S, et al. Low-attenuation noncalcified plaque on coronary computed tomography angiography predicts myocardial infarction: results from the multicenter SCOT-HEART trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). *Circulation* 2020;141:1452–62. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044720>
416. Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH, Bøtker HE, Jensen JM, Rønnow Sand NP, et al. Impact of plaque burden versus stenosis on ischemic events in patients with coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2803–13. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.021>
417. van Rosendaal AR, Bax AM, Smit JM, van den Hoogen IJ, Ma X, Al'Aref S, et al. Clinical risk factors and atherosclerotic plaque extent to define risk for major events in patients without obstructive coronary artery disease: the long-term coronary computed tomography angiography CONFIRM registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21: 479–88. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez322>
418. Sharir T, Germano G, Kang X, Lewin HC, Miranda R, Cohen I, et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. *J Nucl Med* 2001;42:831–7.
419. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LEJ, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial re-vascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012–24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq500>
420. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.080>
421. Patel KK, Spertus JA, Chan PS, Sperry BW, Thompson RC, Al Badarin F, et al. Extent of myocardial ischemia on positron emission tomography and survival benefit with early revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1645–54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.055>
422. Azadani PN, Miller RJH, Sharir T, Diniz MA, Hu L-H, Otaki Y, et al. Impact of early re-vascularization on major adverse cardiovascular events in relation to automatically quantified ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:644–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.039>
423. Sharir T, Hollander I, Hemo B, Tsamir J, Yefremov N, Bojko A, et al. Survival benefit of coronary revascularization after myocardial perfusion SPECT: the role of ischemia. *J Nucl Cardiol* 2021;28:1676–87. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01932-4>
424. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Wierzbowska-Drabik K, Kasprzak JD, Haberka M, et al. Prognostic value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol. *Eur Heart J* 2021;42:3869–78. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab493>
425. Picano E, Pierard L, Peteiro J, Djordjevic-Dikic A, Sade LE, Cortigiani L, et al. The clinical use of stress echocardiography in chronic coronary syndromes and beyond coronary artery disease: a clinical consensus statement from the European Association of Cardiovascular Imaging of the ESC. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;25:e65–90. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead250>
426. Mancini GBJ, Hartigan PM, Shaw LJ, Berman DS, Hayes SW, Bates ER, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): coronary anatomy versus ischemia. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:195–201. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.10.017>
427. Weintraub WS, Hartigan PM, Mancini GBJ, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, et al. Effect of coronary anatomy and myocardial ischemia on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005079. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.118.005079>

428. Al-Mallah MH, Dilsizian V. The impact of revascularization on mortality: a debate on patient selection bias vs entry bias. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:216–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.051>
429. Adjedj J, De Bruyne B, Floré V, Di Gioia G, Ferrara A, Pellicano M, et al. Significance of intermediate values of fractional flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2016;133:502–8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.018747>
430. Fournier S, Collet C, Xaplanteris P, Zimmermann FM, Toth GG, Tonino PAL, et al. Global fractional flow reserve value predicts 5-year outcomes in patients with coronary atherosclerosis but without ischemia. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017729. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.017729>
431. Lee JM, Koo BK, Shin ES, Nam C-W, Doh J-H, Hwang D, et al. Clinical implications of three-vessel fractional flow reserve measurement in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:945–51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx458>
432. Collet C, Miyazaki Y, Ryan N, Asano T, Tenekecioglu E, Sonck J, et al. Fractional flow reserve derived from computed tomographic angiography in patients with multivessel CAD. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2756–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.053>
433. Asano T, Katagiri Y, Chang CC, Kogame N, Chichareon P, Takahashi K, et al. Angiography-derived fractional flow reserve in the SYNTAX II trial: feasibility, diagnostic performance of quantitative flow ratio, and clinical prognostic value of functional SYNTAX score derived from quantitative flow ratio in patients with 3-vessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:259–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.09.023>
434. Zhang R, Song C, Guan C, Liu Q, Wang C, Xie L, et al. Prognostic value of quantitative flow ratio based functional SYNTAX score in patients with left main or multivessel coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e009155. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.120.009155>
435. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Friedrich MG, Kwong RY, Stone GW, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:593–604. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.10.021>
436. Anderson L, Brown JP, Clark AM, Dalal H, Rossau HKK, Bridges C, et al. Patient education in the management of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6:CD008895. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008895.pub3>
437. Collado-Mateo D, Lavin-Perez AM, Penacoba C, Del Coso J, Leyton-Román M, Luque-Casado A, et al. Key factors associated with adherence to physical exercise in patients with chronic diseases and older adults: an umbrella review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:2023. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042023>
438. Kohler AK, Jaarsma T, Tingstrom P, Nilsson S. The effect of problem-based learning after coronary heart disease—a randomised study in primary health care (COR-PRIM). *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20:370. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01647-2>
439. Alzaman N, Wartak SA, Friderici J, Rothberg MB. Effect of patients' awareness of CVD risk factors on health-related behaviors. *South Med J* 2013;106:606–9. <https://doi.org/10.1097/SMJ.000000000000013>
440. Riegel B, Jaarsma T, Stromberg A. A middle-range theory of self-care of chronic illness. *ANS Adv Nurs Sci* 2012;35:194–204. <https://doi.org/10.1097/ANS.0b013e318261b1ba>
441. Astin F, Luccock M, Jennings CS. Heart and mind: behavioural cardiology demystified for the clinician. *Heart* 2019;105:881–8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310750>
442. Sheeran P, Harris PR, Epton T. Does heightening risk appraisals change people's intentions and behavior? A meta-analysis of experimental studies. *Psychol Bull* 2014;140: 511–43. <https://doi.org/10.1037/a0033065>
443. Zwack CC, Smith C, Poulsen V, Raffoul N, Redfern J. Information needs and communication strategies for people with coronary heart disease: a scoping review. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:1723. <https://doi.org/10.3390/ijerph20031723>
444. Navar AM, Wang TY, Mi X, Robinson JG, Virani SS, Roger VL, et al. Influence of cardiovascular risk communication tools and presentation formats on patient perceptions and preferences. *JAMA Cardiol* 2018;3:1192–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3680>
445. Whitmore K, Zhou Z, Chapman N, Huynh Q, Magnussen CG, Sharman JE, et al. Impact of patient visualization of cardiovascular images on modification of cardiovascular risk factors: systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16: 1069–81. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.03.007>
446. Rossello X, Dorresteijn JA, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1534–44. <https://doi.org/10.1177/2047487319846715>
447. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003041. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003041.pub2>
448. Barth J, Jacob T, Daha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7: CD006886. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006886.pub2>
449. Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med* 2016;67:467–86. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-111314-033712>
450. Suissa K, Lariviere J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, et al. Efficacy and safety of smoking cessation interventions in patients with cardiovascular disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10: e002458. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458>
451. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD013308. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013308>
452. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis.

- Circulation 2014;129:28–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961>
453. Kavousi M, Pisinger C, Barthelemy JC, De Smedt D, Koskinas K, Marques-Vidal P, et al. Electronic cigarettes and health with special focus on cardiovascular effects: position paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2020;28:1552–66. <https://doi.org/10.1177/2047487320941993>
454. Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006353. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006353>
455. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N, Bullen C, Begh R, Theodoulou A, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10: CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub4>
456. Abu Jad AA, Ravanavena A, Ravindra C, Igweonu-Nwakile EO, Ali S, Paul S, et al. Adverse effects of cannabinoids and tobacco consumption on the cardiovascular system: a systematic review. *Cureus* 2022;14:e29208. <https://doi.org/10.7759/cureus.29208>
457. Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of cocaine. *Circulation* 2010;122:2558–69. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.940569>
458. Singleton JH, Abner EL, Akpunonu PD, Kucharska-Newton AM. Association of nonacute opioid use and cardiovascular diseases: a scoping review of the literature. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e021260. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021260>
459. DeFilippis EM, Bajaj NS, Singh A, Malloy R, Givertz MM, Blankstein R, et al. Marijuana use in patients with cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:320–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.025>
460. McNeely J, Cleland CM, Strauss SM, Palamar JJ, Rotrosen J, Saitz R. Validation of self-administered single-item screening questions (SISQS) for unhealthy alcohol and drug use in primary care patients. *J Gen Intern Med* 2015;30:1757–64. <https://doi.org/10.1007/s11606-015-3391-6>
461. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol* 2018;3:280–7. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0022>
462. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, et al. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1368–77. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.04.033>
463. Strelitz J, Lawlor ER, Wu Y, Estlin A, Nandakumar G, Ahern AL, et al. Association between weight change and incidence of cardiovascular disease events and mortality among adults with type 2 diabetes: a systematic review of observational studies and behavioural intervention trials. *Diabetologia* 2022;65:424–39. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05605-1>
464. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327:138–50. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>
465. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>
466. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387: 205–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
467. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, le Roux CW, Sattar N, Aizenberg D, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402:613–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01200-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X)
468. Lopez-Jimenez F, Bhatia S, Collazo-Clavell ML, Sarr MG, Somers VK. Safety and efficacy of bariatric surgery in patients with coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 2005;80: 1157–62. <https://doi.org/10.4065/80.9.1157>
469. De Bacquer D, Jennings CS, Mirrahimov E, Lovic D, Bruthans J, De Smedt D, et al. Potential for optimizing management of obesity in the secondary prevention of coronary heart disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:568–76. <https://doi.org/10.1093/ehjqcc/qcab043>
470. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-X)
471. Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, Wang M, Hindy G, Ellinor PT, et al. Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease. *JAMA Netw Open* 2022;5: e223849. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.3849>
472. Tully PJ, Ang SY, Lee EJ, Bendig E, Bauereiß N, Bengel J, et al. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;12:CD008012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008012.pub4>
473. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, et al. Physical activity, all-cause and cardiovascular mortality, and cardiovascular disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1270–81. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001939>
474. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard J-C, Oriol M, Gaspoz J-M, et al. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49:1262–7. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094306>
475. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Viswanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;175:959–67. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0533>
476. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54:1451–62. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
477. O'Donovan G, Lee IM, Hamer M, Stamatakis E. Association of “weekend warrior” and other leisure time physical activity patterns with risks for all-cause, cardiovascular disease, and

- cancer mortality. *JAMA Intern Med* 2017;177:335–42. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.8014>
478. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, et al. Association between bout duration of physical activity and health: systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1213–9. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001933>
479. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, Hansen BH, Jefferis B, Fagerland MW, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ* 2019;366:l4570. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4570>
480. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3>
481. Santiago de Araujo Pio C, Marzolini S, Pakosh M, Grace SL. Effect of cardiac rehabilitation dose on mortality and morbidity: a systematic review and meta-regression analysis. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1644–59. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.07.019>
482. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, Doherty P, Metzendorf M-I, Hackbusch M, et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:1756–74. <https://doi.org/10.1177/2047487320905719>
483. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler A-D, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;11:CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub4>
484. Ambrosetti M, Abreu A, Corra U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020;28:460–95. <https://doi.org/10.1177/2047487320913379>
485. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:230–45. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab007>
486. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhäuserer D, Stettler C, et al. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT working group. *Sports Med* 2018;48:1781–97. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0930-4>
487. Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. The contribution of individual exercise training components to clinical outcomes in randomised controlled trials of cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-regression. *Sports Med Open* 2017;3:19. <https://doi.org/10.1186/s40798-017-0086-z>
488. Sanchez-Delgado JC, Camargo Sepulveda DC, Cardona Zapata A, Franco Pico MY, Santos Blanco LM, Jácome Hortúa AM, et al. The effects of maintenance cardiac re- habilitation: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2020;40:224–44. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000520>
489. Piepoli MF, Corra U, Dendale P, Frederix I, Prescott E, Schmid JP, et al. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: a call for action. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1994–2006. <https://doi.org/10.1177/2047487316663873>
490. Gomes-Neto M, Duraes AR, Reis H, Neves VR, Martinez BP, Carvalho VO. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1696–707. <https://doi.org/10.1177/2047487317728370>
491. Franssen WMA, Franssen G, Spaas J, Solmi F, Eijnde BO. Can consumer wearable activity tracker-based interventions improve physical activity and cardiometabolic health in patients with chronic diseases? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020;17:57. <https://doi.org/10.1186/s12966-020-00955-2>
492. Santiago de Araujo Pio C, Chaves GS, Davies P, Taylor RS, Grace SL. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2:CD007131. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007131.pub4>
493. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SC, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007130. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007130.pub4>
494. Jin K, Khonsari S, Gallagher R, Gallagher P, Clark AM, Freedman B, et al. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:260–71. <https://doi.org/10.1177/1474515119826510>
495. Cruz-Cobo C, Bernal-Jimenez MA, Vazquez-Garcia R, Santi-Cano MJ. Effectiveness of mHealth interventions in the control of lifestyle and cardiovascular risk factors in patients after a coronary event: systematic review and meta-analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* 2022;10:e39593. <https://doi.org/10.2196/39593>
496. Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:25. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0764-x>
497. Kissel CK, Nikolettou D. Cardiac rehabilitation and exercise prescription in symptomatic patients with non-obstructive coronary artery disease—a systematic review. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:78. <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0667-2>
498. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2008;156:292–300. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.03.017>
499. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86–97. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86>

- ⁵⁰⁰. Held C, Hadziosmanovic N, Aylward PE, Hagström E, Hochman JS, Stewart RAH, et al. Body mass index and association with cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease—a STABILITY substudy. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023667. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023667>
- ⁵⁰¹. Stewart RA, Wallentin L, Benatar J, Danchin N, Hagström E, Held C, et al. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease. *Eur Heart J* 2016;37:1993–2001. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw125>
- ⁵⁰². Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, et al. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1689–700. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.017>
- ⁵⁰³. 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. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e8edf1>
- ⁵⁰⁴. Ferrari R, Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Pinto F, et al. Anti-anginal drugs- beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J* 2019;40:190–4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy504>
- ⁵⁰⁵. 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. <https://doi.org/10.1177/2047487314533217>
- ⁵⁰⁶. Pavasini R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Manolis AJ, et al. Anti-anginal drugs: systematic review and clinical implications. *Int J Cardiol* 2019;283:55–63. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.12.008>
- ⁵⁰⁷. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I₁ inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–36. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi586>
- ⁵⁰⁸. Ruzylo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;67:393–405. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767030-00005>
- ⁵⁰⁹. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J-C, Tendera M, Ferrari R, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406430>
- ⁵¹⁰. Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I, et al. Beta-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:1399–407. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy811>
- ⁵¹¹. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif J-C, 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. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3773>
- ⁵¹². Ford TJ, Berry C. Angina: contemporary diagnosis and management. *Heart* 2020;106: 387–98. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314661>
- ⁵¹³. 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. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.131>
- ⁵¹⁴. 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. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44–164. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.013>
- ⁵¹⁵. Manolis AJ, Boden WE, Collins P, Dechend R, Kallistratos MS, Lopez Sendon J, et al. State of the art approach to managing angina and ischemia: tailoring treatment to the evidence. *Eur J Intern Med* 2021;92:40–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.08.003>
- ⁵¹⁶. Bertero E, Heusch G, Munzel T, Maack C. A pathophysiological compass to personalize antianginal drug treatment. *Nat Rev Cardiol* 2021;18:838–52. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00573-w>
- ⁵¹⁷. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043012>
- ⁵¹⁸. Shu DF, 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. <https://doi.org/10.1177/1741826711409325>
- ⁵¹⁹. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. β Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7200.1730>
- ⁵²⁰. Martínez-Milla J, Raposeiras-Roubín S, Pascual-Figal DA, Ibáñez B. Role of beta-blockers in cardiovascular disease in 2019. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72: 844–52. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.014>
- ⁵²¹. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, et al. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019;5:12–20. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy034>
- ⁵²². Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Latini R, Dominguez-Rodriguez A, Barrabés JA, Sánchez PL, et al. Rationale and design of the pragmatic clinical trial tREatment with Beta-blockers after myOcardial infarction withOut reduced ejection fracTion (REBOOT). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8:291–301. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab060>
- ⁵²³. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Redondo-Diéguez A, González-Ferreiro R, López-López A, Bouzas-Cruz N, et al. Prognostic benefit of beta-blockers after acute coronary

- syndrome with preserved systolic function. Still relevant today? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:585–91. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.07.028>
524. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, et al. β -Blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2710–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.578>
525. Kim J, Kang D, Park H, Kang M, Park TK, Lee JM, et al. Long-term β -blocker therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in patients without heart failure: nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2020;41:3521–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa376>
526. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:3599–726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
527. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, Shiomi H, Bingyuan B, Suwa S, et al. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *PLoS One* 2018;13:e0199347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199347>
528. Munkhaugen J, Ruddox V, Halvorsen S, Dammen T, Fagerland MW, Hernæs KH, et al. β -Blocker Treatment After acute Myocardial Infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETAMI): rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. *Am Heart J* 2019;208: 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.10.005>
529. Kristensen AMD, Bovin A, Zwisler AD, Cerqueira C, Torp-Pedersen C, Bøtker HE, et al. Design and rationale of the Danish trial of beta-blocker treatment after myocardial infarction without reduced ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020;21:415. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4214-6>
530. Yndigegn T, Lindahl B, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L, Erlinge D, et al. Design and rationale of randomized evaluation of decreased usage of beta-blockers after acute myocardial infarction (REDUCE-AMI). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023;9: 192–7. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac070>
531. Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-term use of cardiovascular drugs: challenges for research and for patient care. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1273–85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.018>
532. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq C, Coste P, et al. β Blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4801>
533. Ishak D, Aktaa S, Lindhagen L, Alfredsson J, Dondo TB, Held C, et al. Association of beta-blockers beyond 1 year after myocardial infarction and cardiovascular outcomes. *Heart* 2023;109:1159–65. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-322115>
534. Neumann A, Maura G, Weill A, Alla F, Danchin N. Clinical events after discontinuation of beta-blockers in patients without heart failure optimally treated after acute myocardial infarction: a cohort study on the French healthcare databases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004356. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004356>
535. Zeitouni M, Kerneis M, Lattuca B, Guedeney P, Cayla G, Collet J-P, et al. Do patients need lifelong β -blockers after an uncomplicated myocardial infarction? *Am J Cardiovasc Drugs* 2019;19:431–8. <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00338-4>
536. van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, Tans AC, Liem KL, Lageweg NC, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol* 1995;47:217–23. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(94\)02194-n](https://doi.org/10.1016/0167-5273(94)02194-n)
537. Ueberbacher HJ, Patyna WD, Krepp P, Poespoek J, Neuhaus R, Hilbich K, et al. [Randomized, double-blind comparison of isosorbide-5-mononitrate and delayed-action nifedipine in patients with stable exertional angina. Multicenter Study Group]. *Schweiz Med Wochenschr* 1991;121:1836–40.
538. Davies RF, Habibi H, Klinke WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, et al. Effect of am- lodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/ Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:619–25. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00436-t](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00436-t)
539. Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron Artery Dis* 2002;13:427–36. <https://doi.org/10.1097/00019501-200212000-00008>
540. Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2011;146:4–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.05.019>
541. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817–21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61171-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61171-x)
542. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp358>
543. Jiang J, Li Y, Zhou Y, Li X, Li H, Tang B, et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: a prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol* 2016;224:183–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.305>
544. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, Ishimitsu T, Yamazaki T, Suzuki S, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010;74:503–9. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0649>
545. Zhu WL, Shan YD, Guo JX, Wei J-P, Yang X-C, Li T-D, et al. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally ad-

- ministered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. *Circ J* 2007;71: 826–33. <https://doi.org/10.1253/circj.71.826>
546. IONA study group. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08265-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08265-x)
547. Di Somma S, Liguori V, Petitto M, Carotenuto A, Bokor D, de Divitiis O, et al. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7:119–23. <https://doi.org/10.1007/BF00878320>
548. Döring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20 Suppl 3:S74–81. <https://doi.org/10.1097/00005344-199206203-00013>
549. Zhao Y, Peng L, Luo Y, Li S, Zheng Z, Dong R, et al. Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease: a meta-analysis. *Herz* 2016;41: 514–22. <https://doi.org/10.1007/s00059-015-4392-2>
550. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.149>
551. Beltrame JF. Ivabradine and the SIGNIFY conundrum. *Eur Heart J* 2015;36:3297–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv368>
552. Dittrich H, Henneke KH, Pohlmann M, Pongratz G, Bachmann K. Provocation of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Comparison of orthostasis testing and nitrate application. *Int J Card Imaging* 1996;12: 249–55. <https://doi.org/10.1007/BF01797738>
553. Stauffer JC, Ruiz V, Morard JD. Subaortic obstruction after sildenafil in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1999;341:700–1. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410916>
554. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427–520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
555. Davies A, Fox K, Galassi AR, Banai S, Ylä-Herttuala S, Lüscher TF. Management of refractory angina: an update. *Eur Heart J* 2021;42:269–83. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa820>
556. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jørgensen A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213–60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
557. Juul-Møller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosén A, Sørensen S, Ombus 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. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92619-q](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92619-q)
558. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1)
559. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
560. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052717>
561. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, Pencina MJ, Kripalani S, Muñoz D, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;384: 1981–90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137>
562. Gragnano F, Cao D, Pirondini L, Franzone A, Kim H-S, von Scheidt M, et al. P2Y₁₂ inhibitor or aspirin monotherapy for secondary prevention of coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:89–105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.051>
563. Chiarito M, Sanz-Sanchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, et al. Monotherapy with a P2Y₁₂ inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1487–95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30315-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30315-9)
564. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3)
565. Koo BK, Kang J, Park KW, Rhee T-M, Yang H-M, Won K-B, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2021;397:2487–96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01063-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01063-1)
566. Kang J, Park KW, Lee H, Hwang D, Yang H-M, Rha S-W, et al. Aspirin versus clopidogrel for long-term maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention: the HOST-EXAM Extended study. *Circulation* 2023;147:108–17. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.062770>
567. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577–85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912550>
568. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1456–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.100>
569. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 1045–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
570. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor

- monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0)
571. Franzone A, McFadden E, Leonardi S, Piccolo R, Vranckx P, Serruys PW, et al. Ticagrelor alone versus dual antiplatelet therapy from 1 month after drug-eluting coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2223–34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1038>
572. Ono M, Hara H, Kawashima H, Gao C, Wang R, Wykrzykowska JJ, et al. Ticagrelor monotherapy versus aspirin monotherapy at 12 months after percutaneous coronary intervention: a landmark analysis of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention* 2022;18:e377–88. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-21-00870>
573. Mehran R, Baber U, Sharma SK, Cohen DJ, Angiolillo DJ, Briguori C, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* 2019;381: 2032–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908419>
574. O'Donoghue ML, Murphy SA, Sabatine MS. The safety and efficacy of aspirin discontinuation on a background of a P2Y₁₂ inhibitor in patients after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2020;142:538–45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046251>
575. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Steg P, Hamm C, Jüni P, et al. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention* 2016;12:1239–45. https://doi.org/10.4244/EIJY15M11_07
576. Kogame N, Guimaraes PO, Modolo R, De Martino F, Tinoco J, Ribeiro EE, et al. Aspirin-free prasugrel monotherapy following coronary artery stenting in patients with stable CAD: the ASET Pilot study. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:2251–62. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.06.023>
577. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009;119:2553–60. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.851949>
578. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374: 989–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61525-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61525-7)
579. Teng R, Oliver S, Hayes MA, Butler K. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 2010;38:1514–21. <https://doi.org/10.1124/dmd.110.032250>
580. Giorgi MA, Cohen Arazi H, Gonzalez CD, Di Girolamo G. Beyond efficacy: pharmacokinetic differences between clopidogrel, prasugrel and ticagrelor. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1285–95. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.550573>
581. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2261–73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.101>
582. Parker WA, Storey RF. Antithrombotic therapy for patients with chronic coronary syndromes. *Heart* 2021;107:925–33. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316914>
583. Silvain J, Lattuca B, Beygui F, Rangé C, Motovska Z, Dillinger J-C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elective percutaneous coronary intervention (ALPHEUS): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2020;396:1737–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32236-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32236-4)
584. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1309–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908077>
585. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8146>
586. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8145>
587. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2021;385:1643–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108749>
588. Hong SJ, Kim JS, Hong SJ, Lim D-S, Lee S-Y, Yun KH, et al. 1-Month dual-antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy after polymer-free drug-coated stent implantation: one-month DAPT trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1801–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.06.003>
589. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017;389:1025–34. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30397-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5)
590. Urban P, Mehran R, Colleran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J* 2019;40:2632–53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz372>
591. Costa F, Montalto C, Branca M, Hong S-J, Watanabe H, Franzone A, et al. Dual anti-platelet therapy duration after percutaneous coronary intervention in high bleeding risk: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2023;44:954–68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac706>
592. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371:2155–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>

593. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>
594. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
595. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732–40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.529>
596. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719–28. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.524>
597. Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, Storey RF, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ticagrelor for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:489–96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.050>
598. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1)
599. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821–30. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1543>
600. Pereira NL, Rihal C, Lennon R, Marcus G, Shrivastava S, Bell MR, et al. Effect of CYP2C19 genotype on ischemic outcomes during oral P2Y₁₂ inhibitor therapy: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:739–50. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.01.024>
601. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;390:1747–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4)
602. Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y₁₂ inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med* 2019;381:1621–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907096>
603. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Lillie E, Manoukian SV, Berger PB, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with A VerifyNow P2Y₁₂ as-say: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011;124:1132–7. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.029165>
604. Collet JP, Silvain J, Barthélémy O, Rangé G, Cayla G, Van Belle E, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet* 2014;384:1577–85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60612-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60612-7)
605. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2016;388:2015–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31323-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31323-x)
606. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. A randomised trial on platelet function-guided de-escalation of antiplatelet treatment in ACS patients undergoing PCI. Rationale and design of the Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes (TROPICAL-ACS) Trial. *Thromb Haemost* 2017;117:188–95. <https://doi.org/10.1160/th16-07-0557>
607. Pereira NL, Farkouh ME, So D, Lennon R, Geller N, Mathew V, et al. Effect of genotype-guided oral P2Y₁₂ inhibitor selection vs conventional clopidogrel therapy on ischemic outcomes after percutaneous coronary intervention: the TAILOR-PCI randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:761–71. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12443>
608. Ingraham BS, Farkouh ME, Lennon RJ, So D, Goodman SG, Geller N, et al. Genetic-guided oral P2Y₁₂ inhibitor selection and cumulative ischemic events after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:816–25. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.01.356>
609. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020496>
610. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE; Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09409-6)
611. Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. *Lancet* 1980;2:989–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)92154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)92154-6)
612. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61751-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61751-7)
613. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>

- ^{614.} Valgimigli M, Costa F, Likhnygina Y, Clare RM, Wallentin L, Moliterno DJ, et al. Trade-off of myocardial infarction vs. bleeding types on mortality after acute coronary syndrome: lessons from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) randomized trial. *Eur Heart J* 2017;38:804–10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw525>
- ^{615.} Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1)
- ^{616.} Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>
- ^{617.} Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>
- ^{618.} Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0)
- ^{619.} Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>
- ^{620.} Galli M, Andreotti F, Porto I, Crea F. Intracranial haemorrhages vs. stent thromboses with direct oral anticoagulant plus single antiplatelet agent or triple antithrombotic therapy: a meta-analysis of randomized trials in atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention/acute coronary syndrome patients. *Europace* 2020;22:538–46. <https://doi.org/10.1093/europace/euz345>
- ^{621.} Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;40:3757–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz732>
- ^{622.} Alexander JH, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG, et al. Risk/benefit tradeoff of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation early and late after an acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention: insights from AUGUSTUS. *Circulation* 2020;141:1618–27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534>
- ^{623.} Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;21:192–3. <https://doi.org/10.1093/europace/euy174>
- ^{624.} Oldgren J, Steg PG, Hohnloser SH, Lip GYH, Kimura T, Nordaby M, et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. *Eur Heart J* 2019;40:1553–62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz059>
- ^{625.} Rubboli A. Oral anticoagulation alone for concomitant stable coronary artery disease and atrial fibrillation: a definitive strategy? *Int J Cardiol* 2018;264:95–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.023>
- ^{626.} Patti G, Pecun L, Lucerna M, Huber K, Rohla M, Renda G, et al. Outcomes of anticoagulated patients with atrial fibrillation treated with or without antiplatelet therapy—a pooled analysis from the PREFER in AF and PREFER in AF PROLONGATION registries. *Int J Cardiol* 2018;270:160–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.098>
- ^{627.} Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1103–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904143>
- ^{628.} Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- ^{629.} Björklund E, Nielsen SJ, Hansson EC, Karlsson M, Wallinder A, Martinsson A, et al. Secondary prevention medications after coronary artery bypass grafting and long-term survival: a population-based longitudinal study from the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J* 2020;41:1653–61. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz714>
- ^{630.} Mangano DT. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020798>
- ^{631.} Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira AF, Amour J, et al. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2014;35:1510–4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu158>
- ^{632.} Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet J-P, Landoni G, Castella M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;53:5–33. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314>
- ^{633.} Shaw JR, Li N, Vanassche T, Coppens M, Spyropoulos AC, Syed S, et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv* 2020;4:3520–7. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002335>
- ^{634.} Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haesler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide

- on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:1612–76. <https://doi.org/10.1093/europace/euab065>
635. Sandner S, Redfors B, Angiolillo DJ, Audisio K, Fremes SE, Janssen PWA, et al. Association of dual antiplatelet therapy with ticagrelor with vein graft failure after coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2022; 328:554–62. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.11966>
636. Kulik A, Le May MR, Voisine P, Tardif J-C, DeLarochelliere R, Naidoo S, et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) trial. *Circulation* 2010;122: 2680–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978007>
637. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, et al. Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1677–86. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3197>
638. Filardo G, Damiano RJ Jr, Ailawadi G, Thourani VH, Pollock BD, Sass DM, et al. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Heart* 2018;104:985–92. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312150>
639. Benedetto U, Gaudino MF, Dimagli A, Gerry S, Gray A, Lees B, et al. Postoperative atrial fibrillation and long-term risk of stroke after isolated coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2020;142:1320–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046940>
640. Taha A, Nielsen SJ, Franzen S, Rezk M, Ahlsson A, Friberg L, et al. Stroke risk stratification in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024703. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024703>
641. Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rørth R, Gundlund A, et al. Long-term thromboembolic risk in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery and patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2018;3:417–24. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0405>
642. Taha A, Nielsen SJ, Bergfeldt L, Ahlsson A, Friberg L, Björck S, et al. New-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting and long-term outcome: a population-based nationwide study from the SWEDEHEART registry. *J Am Heart Assoc* 2021;10: e017966. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017966>
643. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122:2619–33. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318202f701>
644. Abraham NS, Noseworthy PA, Inselman J, Herrin J, Yao X, Sangaralingham LR, et al. Risk of gastrointestinal bleeding increases with combinations of antithrombotic agents
645. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM, on behalf of the Oxford Vascular Study. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term anti-platelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *Lancet* 2017;390:490–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30770-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30770-5)
646. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019;157:682–91.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>
647. Ahn HJ, Lee SR, Choi EK, Rhee TM, Kwon S, Oh S, et al. Protective effect of proton-pump inhibitor against gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88:4676–87. <https://doi.org/10.1111/bcp.15478>
648. Shang YS, Zhong PY, Ma Y, Bai N, Niu Y, Wang Z-L. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in patients with coronary artery diseases receiving oral antiplatelet agents and/or anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022;80:1–12. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000001284>
649. Lin Y, Cai Z, Dong S, Liu H, Pang X, Chen Q, et al. Comparative efficacy and safety of antiplatelet or anticoagulant therapy in patients with chronic coronary syndromes after percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2022;13:992376. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.992376>
650. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589>
651. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505–13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022>
652. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;36:1252–63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu523>
653. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, et al. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVE-IT 2 trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003145. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003145>
654. Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, et al. 6-Month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1438–46. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.036>
655. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual

- antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.043>
656. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013;310:2510–22. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.282183>
657. Valgimigli M, Gragnano F, Branca M, Franzone A, Baber U, Jang Y, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after coronary revascularisation: individual patient level meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;373:n1332. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1332>
658. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383: 955–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
659. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dargès N, Hindricks G, Collet JP, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace* 2020;22:33–46. <https://doi.org/10.1093/europace/eu2259>
660. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975–83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61194-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61194-4)
661. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1619–29. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.050>
662. Proietti M, Airaksinen KEJ, Rubboli A, Schlitt A, Kiviniemi T, Karjalainen PP, et al. Time in therapeutic range and major adverse outcomes in atrial fibrillation patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Artery Stenting (AFCAS) registry. *Am Heart J* 2017;190:86–93. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.05.016>
663. McDowell TY, Lawrence J, Florian J, Southworth MR, Grant S, Stockbridge N. Relationship between international normalized ratio and outcomes in modern trials with warfarin controls. *Pharmacotherapy* 2018;38:899–906. <https://doi.org/10.1002/phar.2161>
664. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanan A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363: 1909–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007964>
665. Lanan A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731–8. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754>
666. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3: 231–41. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2)
667. Cea Soriano L, Fowkes FGR, Allum AM, Johansson S, Garcia Rodriguez LA. Predictors of bleeding in patients with symptomatic peripheral artery disease: a cohort study using the health improvement network in the United Kingdom. *Thromb Haemost* 2018;118:1101–12. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1646923>
668. Han Y, Liao Z, Li Y, Zhao X, Ma S, Bao D, et al. Magnetically controlled capsule endoscopy for assessment of antiplatelet therapy-induced gastrointestinal injury. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:116–28. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.028>
669. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
670. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
671. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
672. Ridker PM, Mora S, Rose L; Jupiter Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016;37:1373–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw046>
673. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279–89. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>
674. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
675. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
676. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379: 2097–107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
677. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*

- 2022;146:1109–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620>
678. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:593–603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>
679. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
680. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *New Engl J Med* 2023;388:1353–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
681. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
682. Patti G, Cannon CP, Murphy SA, Mega S, Pasceri V, Briguori C, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011;123:1622–32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002451>
683. SOLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>
684. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction — results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–77. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001>
685. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02212-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02212-1)
686. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–53. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420301>
687. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14286-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14286-9)
688. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
689. Patel A; ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61303-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61303-8)
690. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042739>
691. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2017;356:j4. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4>
692. Prosser HC, Peck KY, Dinh D, Roberts L, Chandrasekhar J, Brennan A, et al. Role of renin-angiotensin system antagonists on long-term mortality post-percutaneous coronary intervention in reduced and preserved ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 2022;111:776–86. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01985-x>
693. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
694. Mogensen UM, Kober L, Kristensen SL, Jhund PS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF. *Am Heart J* 2017;188:35–41. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.02.034>
695. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
696. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study—Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:387–93. <https://doi.org/10.1111/dom.12829>
697. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
698. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148–58. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
699. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial car-diorenal outcomes in the EMPAREG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115–22. <https://doi.org/10.2337/dc16-0542>
700. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>

701. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia* 2018;61: 722–6. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4509-7>
702. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci* 2020; 5:632–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.02.004>
703. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776–85. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
704. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
705. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383: 1413–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
706. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
707. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
708. Razuk V, Chiarito M, Cao D, Nicolas J, Pivato CA, Camaj A, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with and without a history of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8:557–67. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaco01>
709. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2023;44:3627–39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
710. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and renal outcomes with epeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:896–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>
711. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:653–62. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\) 00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21) 00203-5)
712. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
713. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019;380:752–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809798>
714. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381: 2497–505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
715. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
716. Andreis A, Imazio M, Piroli F, Avondo S, Casula M, Paneva E, et al. Efficacy and safety of colchicine for the prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis on 12 869 patients. *Eur J Prev Cardiol* 2022;28:1916–25. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab045>
717. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.031>
718. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SLT; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation* 2013;127: 2177–85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000646>
719. Yusuf S, Zucker D, Passamani E, Peduzzi P, Takaro T, Fisher LD, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91963-1)
720. Takaro T, Peduzzi P, Detre KM, Hultgren HN, Murphy ML, van der Bel-Kahn J, et al. Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease. Veterans Administration Cooperative Study of surgery for coronary arterial occlusive disease. *Circulation* 1982;66:14–22. <https://doi.org/10.1161/01.cir.66.1.14>
721. Talano JV, Scanlon PJ, Meadows WR, Kahn M, Pifarre R, Gunnar RM. Influence of surgery on survival in 145 patients with left main coronary artery disease. *Circulation* 1975; 52:1105–111.
722. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet* 1982;320:1173–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)91200-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)91200-4)
723. Coronary artery surgery study (CASS). A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983;68:939–50. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.68.5.939>
724. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. *New Engl J Med* 1984;311:1333–9. <https://doi.org/10.1056/nejm198411223112102>

725. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, daCosta 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3859>
726. Miller RJH, Bonow RO, Gransar H, Park R, Slomka PJ, Friedman JD, et al. Percutaneous or surgical revascularization is associated with survival benefit in stable coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21:961–70. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa083>
727. Doenst T, Bonow RO, Bhatt DL, Falk V, Gaudino M. Improving terminology to describe coronary artery procedures: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:180–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.010>
728. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30423-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30423-9)
729. Perera D, Clayton T, O’Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, et al. Percutaneous revascularization for ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2022;387:1351–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206606>
730. Sabatine MS, Bergmark BA, Murphy SA, O’Gara PT, Smith PK, Serruys PW, et al. Percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:2247–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02334-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02334-5)
731. Serruys PW, Ono M, Garg S, Hara H, Kawashima H, Pompilio G, et al. Percutaneous coronary revascularization: JACC historical breakthroughs in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:384–407. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.024>
732. Bangalore S, Maron David J, Stone Gregg W, Hochman Judith S. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease. *Circulation* 2020;142:841–57. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048194>
733. Soares A, Boden WE, Hueb W, Brooks MM, Vlachos HEA, O’Fee K, et al. Death and myocardial infarction following initial revascularization versus optimal medical therapy in chronic coronary syndromes with myocardial ischemia: a systematic review and meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019114. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019114>
734. Kumar A, Doshi R, Khan SU, Shariff M, Baby J, Majmundar M, et al. Revascularization or optimal medical therapy for stable ischemic heart disease: a Bayesian meta-analysis of contemporary trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2022;40:42–7. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.12.005>
735. Wang HY, Xu B, Dou K, Guan C, Song L, Huang Y, et al. Implications of periprocedural myocardial biomarker elevations and commonly used MI definitions after left main PCI. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1623–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.05.006>
736. Bulluck H, Paradies V, Barbato E, Baumbach A, Bøtker HE, Capodanno D, et al. Prognostically relevant periprocedural myocardial injury and infarction associated with percutaneous coronary interventions: a Consensus Document of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2021;42:2630–42. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab271>
737. Chaitman BR, Alexander KP, Cyr DD, Berger JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al. Myocardial infarction in the ISCHEMIA Trial: impact of different definitions on incidence, prognosis, and treatment comparisons. *Circulation* 2021;143:790–804. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047987>
738. Redfors B, Stone GW, Alexander JH, Bates ER, Bhatt DL, Biondi-Zoccai G, et al. Outcomes according to coronary revascularization modality in the ISCHEMIA trial. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:549–58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.002>
739. Navarese EP, Lansky AJ, Farkouh ME, Grzelakowska K, Bonaca MP, Gorog DA, et al. Effects of elective coronary revascularization vs medical therapy alone on noncardiac mortality: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:1144–56. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.02.030>
740. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003875. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.117.003875>
741. Panza JA, Chrzanowski L, Bonow RO. Myocardial viability assessment before surgical revascularization in ischemic cardiomyopathy: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1068–77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.004>
742. Rahimtoola SH, Dilsizian V, Kramer CM, Marwick TH, Vanoverschelde JL. Chronic ischemic left ventricular dysfunction: from pathophysiology to imaging and its integration into clinical practice. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:536–55. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.05.009>
743. Kunadian V, Zaman A, Qiu W. Revascularization among patients with severe left ventricular dysfunction: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Heart Fail* 2011;13:773–84. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr037>
744. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151–8. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01726-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01726-6)
745. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.006>
746. McArdle B, Shukla T, Nichol G, deKemp RA, Bernick J, Guo A, et al. Long-term follow-up of outcomes with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction secondary to coronary disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004331. <https://doi.org/10.1161/circimaging.115.004331>
747. D’Egidio G, Nichol G, Williams KA, Guo A, Garrard L, deKemp R, et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a

- substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1060–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2009.02.017>
748. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:363–72. <https://doi.org/10.1161/circimaging.112.000138>
749. Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doenst T, Panza JA, et al. Ten-year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: an analysis of the extended follow-up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation* 2016;134:1314–24. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024800>
750. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, Holly TA, Berman DS, Oh JK, et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2019;381: 739–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807365>
751. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, Kołodziejczak M, Jung C, Scicchitano P, et al. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003255. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.116.003255>
752. Sun LY, Gaudino M, Chen RJ, Bader Eddeen A, Ruel M. Long-term outcomes in patients with severely reduced left ventricular ejection fraction undergoing percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting. *JAMA Cardiol* 2020;5:631–41. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0239>
753. Völz S, Redfors B, Angerås O, Ioanes D, Odenstedt J, Koul S, et al. Long-term mortality in patients with ischaemic heart failure revascularized with coronary artery bypass grafting or percutaneous coronary intervention: insights from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2021;42: 2657–64. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab273>
754. Ono M, Garg S, Onuma Y, Serruys PW. Coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in ischaemic heart failure. Can reliable treatment decisions in high-risk patients be based on non-randomized data? *Eur Heart J* 2021;42: 2665–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab349>
755. Perera D, Ryan M, Morgan HP, Greenwood JP, Petrie MC, Dodd M, et al. Viability and outcomes with revascularization or medical therapy in ischemic ventricular dysfunction: a prespecified secondary analysis of the REVIVED-BCIS2 trial. *JAMA Cardiol* 2023;8:1154–61. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3803>
756. Ryan M, Morgan H, Chiribiri A, Nagel E, Cleland J, Perera D. Myocardial viability testing: all STICHed up, or about to be REVIVED? *Eur Heart J* 2022;43:118–26. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab729>
757. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GBJ, 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. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.743963>
758. Gaudino M, Andreotti F, Kimura T. Current concepts in coronary artery revascularisation. *Lancet* 2023;401:1611–28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00459-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00459-2)
759. Kim T, Kang DY, Kim S, Lee JH, Kim AR, Lee YJ, et al. Impact of complete or incomplete revascularization for left main coronary disease: the extended PRECOMBAT study. *JACC Asia* 2023;3:65–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2022.10.007>
760. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation* 2013;128:141–51. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001803>
761. Gallinoro E, Paolisso P, Di Gioia G, Bermpes K, Fernandez-Peregrina E, Candreva A, et al. Deferral of coronary revascularization in patients with reduced ejection fraction based on physiological assessment: impact on long-term survival. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e026656. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026656>
762. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.04.037>
763. Girerd N, Magne J, Rabilloud M, Charbonneau E, Mohamadi S, Pibarot P, et al. The impact of complete revascularization on long-term survival is strongly dependent on age. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1166–72. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.05.023>
764. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Boudou N, Sianos G, Gelev V, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J* 2018;39: 2484–93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy220>
765. Lee SW, Lee PH, Ahn JM, Park DW, Yun SC, Han S, et al. Randomized trial evaluating percutaneous coronary intervention for the treatment of chronic total occlusion. *Circulation* 2019;139:1674–83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031313>
766. Simsek B, Kostantinis S, Karacsonyi J, Alaswad K, Megaly M, Karpaliotis D, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of patients undergoing chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2022; 34:E763–75.
767. Werner GS, Hildick-Smith D, Martin Yuste V, Boudou N, Sianos G, Gelev V, et al. Three-year outcomes of a randomized multicentre trial comparing revascularization and optimal medical therapy for chronic total coronary occlusions (EuroCTO). *EuroIntervention* 2023;19:571–9. <https://doi.org/10.4244/eij-d-23-00312>
768. Takahashi K, Serruys PW, Gao C, Ono M, Wang R, Thuijs DJFM, et al. Ten-year all-cause death according to completeness of revascularization in patients with three-vessel disease or left main coronary artery disease: insights from the SYNTAX Extended survival study. *Circulation* 2021;144:96–109. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046289>

769. Leviner DB, Torregrossa G, Puskas JD. Incomplete revascularization: what the surgeon needs to know. *Ann Cardiothorac Surg* 2018;7:463–9. <https://doi.org/10.21037/acs.2018.06.07>
770. Gaba P, Gersh BJ, Ali ZA, Moses JW, Stone GW. Complete versus incomplete coronary revascularization: definitions, assessment and outcomes. *Nat Rev Cardiol* 2021;18: 155–68. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00457-5>
771. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, Connolly S, Bosch J, Fox KAA, et al. Rivaroxaban, aspirin, or both to prevent early coronary bypass graft occlusion: the COMPASS-CABG study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:121–30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.048>
772. Xenogiannis I, Zenati M, Bhatt DL, Rao SV, Rodés-Cabau J, Goldman S, et al. Saphenous vein graft failure: from pathophysiology to prevention and treatment strategies. *Circulation* 2021;144:728–45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052163>
773. Han Z, Zhang G, Chen Y. Early asymptomatic graft failure in coronary artery bypass grafting: a study based on computed tomography angiography analysis. *J Cardiothorac Surg* 2023;18:98. <https://doi.org/10.1186/s13019-023-02199-0>
774. Head SJ, Borgermann J, Osnabrugge RL, Kieser TM, Falk V, Taggart DP, et al. Coronary artery bypass grafting: Part 2—optimizing outcomes and future prospects. *Eur Heart J* 2013;34:2873–86. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz284>
775. Stone GW. Multivessel PCI on its 40th anniversary: finally a match for CABG? *Eur Heart J* 2017;38:3135–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx528>
776. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:400–8; discussion 408. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu033>
777. Thuijs D, Habib RH, Head SJ, Puskas JD, Taggart DP, Stone GW, et al. Prognostic performance of the Society of Thoracic Surgeons risk score in patients with left main coronary artery disease undergoing revascularisation: a post hoc analysis of the EXCEL trial. *EuroIntervention* 2020;16:36–43. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00417>
778. Reichart D, Rosato S, Nammias W, Onorati F, Dalén M, Castro L, et al. Clinical frailty scale and outcome after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 54:1102–9. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy222>
779. Zhang YJ, Iqbal J, Campos CM, Klaveren DV, Bourantas CV, Dawkins KD, et al. Prognostic value of site SYNTAX score and rationale for combining anatomic and clinical factors in decision making: insights from the SYNTAX trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:423–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.022>
780. Bonaros N, Van Craenenbroeck E. A good operation is not enough, when it comes to frail patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2023;64:ezad205. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad205>
781. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219–27.
782. Byrne RA, Femes S, Capodanno D, Czerny M, Doenst T, Emberson JR, et al. 2022 Joint ESC/EACTS review of the 2018 guideline recommendations on the revascularization of left main coronary artery disease in patients at low surgical risk and anatomy suitable for PCI or CABG. *Eur Heart J* 2023;44:4310–20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad476>
783. Calborean PA, Grebenisan P, Nistor IA, Pal K, Vacariu V, Drincal RK, et al. Prediction of 3-year all-cause and cardiovascular cause mortality in a prospective percutaneous coronary intervention registry: machine learning model outperforms conventional clinical risk scores. *Atherosclerosis* 2022;350:33–40. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.028>
784. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60108-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60108-7)
785. Escaned J, Collet C, Ryan N, Luigi De Maria G, Walsh S, Sabate M, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J* 2017;38: 3124–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx512>
786. Cavalcante R, Sotomi Y, Mancione 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx138>
787. Hara H, Shiomi H, van Klaveren D, Kent DM, Steyerberg EW, Garg S, et al. External validation of the SYNTAX score II 2020. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1227–38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.027>
788. Modolo R, Chichareon P, van Klaveren D, Dressler O, Zhang Y, Sabik JF, et al. Impact of non-respect of SYNTAX score II recommendation for surgery in patients with left main coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: an EXCEL substudy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57:676–83. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz274>
789. Takahashi K, Serruys PW, Fuster V, Farkouh ME, Spertus JA, Cohen DJ, et al. Redevelopment and validation of the SYNTAX score II to individualise decision making between percutaneous and surgical revascularisation in patients with complex coronary artery disease: secondary analysis of the multicentre randomised controlled SYNTAXES trial with external cohort validation. *Lancet* 2020;396:1399–412. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32114-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32114-0)
790. De Silva K, Morton G, Sicard P, Chong E, Indermuehle A, Clapp B, et al. Prognostic utility of BCIS myocardial jeopardy score for classification of coronary disease burden and completeness of revascularization. *Am J Cardiol* 2013;111:172–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.09.012>
791. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:483–91. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.07.001>
792. Thiele H, Neumann-Schriedewind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr FW, et al. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left

- anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2324–31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.032>
793. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.09.008>
794. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.08.006>
795. Thuijs D, Kappetein AP, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial. *Lancet* 2019;394:1325–34. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31997-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31997-x)
796. Gianoli M, de Jong AR, Jacob KA, Namba HF, van der Kaaij NP, van der Harst P, et al. Minimally invasive surgery or stenting for left anterior descending artery disease—meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022;40:101046. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101046>
797. Patel NC, Hemli JM, Seetharam K, Singh VP, Scheinerman SJ, Pirelli L, et al. Minimally invasive coronary bypass versus percutaneous coronary intervention for isolated complex stenosis of the left anterior descending coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;163:1839–46.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.04.171>
798. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804626>
799. Giaccoppo 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. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2895>
800. Palmerini T, Serruys P, Kappetein AP, Genereux P, Riva DD, Reggiani LB, et al. Clinical outcomes with percutaneous coronary revascularization vs coronary artery bypass grafting surgery in patients with unprotected left main coronary artery disease: a meta-analysis of 6 randomized trials and 4,686 patients. *Am Heart J* 2017;190: 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.05.005>
801. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367: 2375–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211585>
802. Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, Cook CM, Prasad M, Ali ZA, et al. Mortality after drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2020;41:3228–35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa135>
803. Kuno T, Ueyama H, Rao SV, Cohen MC, Tamis-Holland JE, Thompson C, et al. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2020; 227:9–10. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.06.001>
804. D'Ascenzo F, De Filippo O, Elia E, Doronzo MP, Omedè P, Montefusco A, et al. Percutaneous vs. surgical revascularization for patients with unprotected left main stenosis: a meta-analysis of 5-year follow-up randomized controlled trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;7:476–85. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa041>
805. Hildick-Smith D, Egred M, Banning A, Brunel P, Ferenc M, Hovasse T, et al. The European bifurcation club Left Main Coronary Stent study: a randomized comparison of stepwise provisional vs. systematic dual stenting strategies (EBC MAIN). *Eur Heart J* 2021;42:3829–39. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab283>
806. Kandzari DE, Gershlick AH, Serruys PW, Leon MB, Morice MC, Simonton CA, et al. Outcomes among patients undergoing distal left main percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e007007. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007007>
807. Choi KH, Song YB, Lee JM, Park TK, Yang JH, Hahn JY, et al. Prognostic effects of treatment strategies for left main versus non-left main bifurcation percutaneous coronary intervention with current-generation drug-eluting stent. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13: e008543. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008543>
808. Ninomiya K, Serruys PW, Garg S, Gao C, Masuda S, Lunardi M, et al. Predicted and observed mortality at 10 years in patients with bifurcation lesions in the SYNTAX trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:1231–42. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.04.025>
809. Wang HY, Zhang R, Dou K, Huang Y, Xie L, Qiao Z, et al. Left main bifurcation stenting: impact of residual ischaemia on cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2023;44: 4324–36. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad318>
810. Holm NR, Andreasen LN, Neghabat O, Laanmets P, Kumsars I, Bennett J, et al. OCT or angiography guidance for PCI in complex bifurcation lesions. *N Engl J Med* 2023;389: 1477–87. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307770>
811. Xu B, Redfors B, Yang Y, Qiao S, Wu Y, Chen J, et al. Impact of operator experience and volume on outcomes after left main coronary artery percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2086–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.08.011>
812. Kinnaird T, Gallagher S, Anderson R, Sharp A, Farooq V, Ludman P, et al. Are higher operator volumes for unprotected left main stem percutaneous coronary intervention associated with improved patient outcomes? A survival analysis of 6724 procedures from the British Cardiovascular Intervention Society National Database. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e008782. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008782>
813. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and

- Cardiac Surgery Trial. *Circulation* 2014;129:2388–94. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006689>
- ^{814.} Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;364: 1718–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100452>
- ^{815.} Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-year outcomes of the PRECOMBAT study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2198–206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.033>
- ^{816.} Park DW, Ahn JM, Park H, Yun SC, Kang DY, Lee PH, et al. Ten-year outcomes after drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for left main coronary disease: extended follow-up of the PRECOMBAT trial. *Circulation* 2020;141:1437–46. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046039>
- ^{817.} Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010;121:2645–53. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.899211>
- ^{818.} Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Ståhle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32:2125–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr213>
- ^{819.} Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32052-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32052-9)
- ^{820.} Holm NR, Makikallio T, Lindsay MM, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. *Lancet* 2020;395:191–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32972-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32972-1)
- ^{821.} Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Généreux 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610227>
- ^{822.} Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. *N Engl J Med* 2019;381: 1820–30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909406>
- ^{823.} Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629–38. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60141-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60141-5)
- ^{824.} Farkouh ME, Domanski M, Dangas GD, Godoy LC, Mack MJ, Siami FS, et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM follow-on study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:629–38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.001>
- ^{825.} Parasca CA, Head SJ, Milojevic M, Mack MJ, Serruys PW, Morice MC, et al. Incidence, characteristics, predictors, and outcomes of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: the SYNTAX trial at 5 years. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2493–507. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.09.044>
- ^{826.} van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engstrøm 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00057-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00057-4)
- ^{827.} Zimmermann FM, Ding VY, Pijls NHJ, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, et al. Fractional flow reserve-guided PCI or coronary bypass surgery for 3-vessel coronary artery disease: 3-year follow-up of the FAME 3 trial. *Circulation* 2023;148:950–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065770>
- ^{828.} Piroth Z, Otsuki H, Zimmermann FM, Ferenci T, Keulards DCJ, Yeung AC, et al. Prognostic value of measuring fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention in patients with complex coronary artery disease: insights from the FAME 3 trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2022;15:884–91. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012542>
- ^{829.} Collison D, Didagelos M, Aetesam-Ur-Rahman M, Copt S, McDade R, McCartney P, et al. Post-stenting fractional flow reserve vs coronary angiography for optimization of percutaneous coronary intervention (TARGET-FFR). *Eur Heart J* 2021;42: 4656–68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab449>
- ^{830.} Patel MR, Jeremias A, Maehara A, Matsumura M, Zhang Z, Schneider J, et al. 1-Year outcomes of blinded physiological assessment of residual ischemia after successful PCI: DEFINE PCI trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:52–61. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.09.042>
- ^{831.} Hwang D, Koo BK, Zhang J, Park J, Yang S, Kim M, et al. Prognostic implications of fractional flow reserve after coronary stenting: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2232842. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.32842>
- ^{832.} Collet C, Johnson Nils P, Mizukami T, Fearon WF, Berry C, Sonck J, et al. Impact of post-PCI FFR stratified by coronary artery. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16: 2396–408. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2023.08.018>
- ^{833.} Dai N, Yuan S, Dou K, Zhang R, Hu N, He J, et al. Prognostic implications of pre-stent pullback pressure gradient and post-stent quantitative flow ratio in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e024903. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024903>
- ^{834.} Dai N, Tang X, Chen Z, Huang D, Duan S, Qian J, et al. Pre-stenting angiography-FFR based physiological map provides virtual intervention and predicts physiological and clinical outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv* 2023;101:1053–61. <https://doi.org/10.1002/ccd.30635>
- ^{835.} Kikuta Y, Cook CM, Sharp ASP, Salinas P, Kawase Y, Shiono Y, et al. Pre-angioplasty instantaneous wave-free ratio pullback predicts hemodynamic outcome in humans with coronary artery disease: primary results of the international multicenter iFR GRADIENT registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:757–67. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.03.005>

- ⁸³⁶. Biscaglia S, Verardi FM, Tebaldi M, Guiducci V, Cagliosi S, Campana R, et al. QFR-based virtual PCI or conventional angiography to guide PCI: the AQVA trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2023;16:783–94. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.10.054>
- ⁸³⁷. Bouisset F, Ohashi H, Andreini D, Collet C. (September 19, 2023) Role of coronary computed tomography angiography to optimise percutaneous coronary intervention outcomes. *Heart* 2024;110:1056–1062
- ⁸³⁸. Sonck J, Nagumo S, Norgaard BL, Otake H, Ko B, Zhang J, et al. Clinical validation of a virtual planner for coronary interventions based on coronary CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1242–55. doi: doi:10.1016/j.jcmg.2022.02.003
- ⁸³⁹. Van Belle E, Raposo L, Bravo Baptista S, Vincent F, Porouchani S, Cosenza A, et al. Impact of an interactive CT/FFR(CT) interventional planner on coronary artery disease management decision making. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1068–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.040>
- ⁸⁴⁰. Lee JM, Choi KH, Song YB, Lee JY, Lee SJ, Lee SY, et al. Intravascular imaging-guided or angiography-guided complex PCI. *N Engl J Med* 2023;388:1668–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216607>
- ⁸⁴¹. Ali ZA, Landmesser U, Maehara A, Matsumura M, Shlofmitz RA, Guagliumi G, et al. Optical coherence tomography-guided versus angiography-guided PCI. *N Engl J Med* 2023;389:1466–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305861>
- ⁸⁴². Sabik JF III, Blackstone EH, Gillinov AM, Banbury MK, Smedira NG, Lytle BW. Influence of patient characteristics and arterial grafts on freedom from coronary reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:90–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.05.024>
- ⁸⁴³. Locker C, Schaff HV, Dearani JA, Joyce LD, Park SJ, Burkhart HM, et al. Multiple arterial grafts improve late survival of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: analysis of 8622 patients with multivessel disease. *Circulation* 2012;126:1023–30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084624>
- ⁸⁴⁴. Lowenstern A, Wu J, Bradley SM, Fanaroff AC, Tcheng JE, Wang TY. Current landscape of hybrid revascularization: a report from the NCDR CathPCI Registry. *Am Heart J* 2019;215:167–77. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.014>
- ⁸⁴⁵. Ganyukov VI, Kochergin NA, Shilov AA, Tarasov RS, Skupien J, Kozyrin KA, et al. Randomized clinical trial of surgical versus percutaneous versus hybrid multivessel coronary revascularization: 3 years' follow-up. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1163–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.02.037>
- ⁸⁴⁶. Makoul G, Clayman ML. An integrative model of shared decision making in medical encounters. *Patient Educ Couns* 2006;60:301–12. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.06.010>
- ⁸⁴⁷. Mulley AG, Trimble C, Elwyn G. Stop the silent misdiagnosis: patients' preferences matter. *BMJ* 2012;345:e6572. <https://doi.org/10.1136/bmj.e6572>
- ⁸⁴⁸. Hughes TM, Merath K, Chen Q, Sun S, Palmer E, Idrees JJ, et al. Association of shared decision-making on patient-reported health outcomes and healthcare utilization. *Am J Surg* 2018;216:7–12. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.01.011>
- ⁸⁴⁹. Nuis RJ, Jadoon A, van Dalen BM, Dulfer K, Snelder SM, Yazdi MT, et al. Patient perspectives on left main stem revascularization strategies, the OPINION-2 study. *J Cardiol* 2021;77:271–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2020.09.009>
- ⁸⁵⁰. Oudkerk Pool MD, Hooglugt JQ, Schijven MP, Mulder BJM, Bouma BJ, de Winter RJ, et al. Review of digitalized patient education in cardiology: a future ahead? *Cardiology* 2021;146:263–71. <https://doi.org/10.1159/000512778>
- ⁸⁵¹. Lincoln TE, Buddadhumaruk P, Arnold RM, Scheunemann LP, Ernecoff NC, Chang CCH, et al. Association between shared decision-making during family meetings and surrogates' trust in their ICU physician. *Chest* 2023;163:1214–24. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.10.028>
- ⁸⁵². Ayton DR, Barker AL, Peeters G, Berkovic DE, Lefkovits J, Brennan A, et al. Exploring patient-reported outcomes following percutaneous coronary intervention: a qualitative study. *Health Expect* 2018;21:457–65. <https://doi.org/10.1111/hex.12636>
- ⁸⁵³. Kipp R, Lehman J, Israel J, Edwards N, Becker T, Raval AN. Patient preferences for coronary artery bypass graft surgery or percutaneous intervention in multivessel coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:212–8. <https://doi.org/10.1002/ccd.24399>
- ⁸⁵⁴. Witberg G, Segev A, Barac YD, Raanani E, Assali A, Finkelstein A, et al. Heart team/ guidelines discordance is associated with increased mortality: data from a national survey of revascularization in patients with complex coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2021;14:e009686. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.120.009686>
- ⁸⁵⁵. Patterson T, McConkey HZR, Ahmed-Jushuf F, Moschonas K, Nguyen H, Karamasis GV, et al. Long-term outcomes following heart team revascularization recommendations in complex coronary artery disease. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011279. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.011279>
- ⁸⁵⁶. Jonik S, Marchel M, Huczek Z, Kochman J, Wilimski R, Kuśmierczyk M, et al. An individualized approach of multidisciplinary heart team for myocardial revascularization and valvular heart disease—state of art. *J Pers Med* 2022;12:705. <https://doi.org/10.3390/jpm12050705>
- ⁸⁵⁷. McKeown L, Hong YA, Kreps GL, Xue H. Trends and differences in perceptions of patient-centered communication among adults in the US. *Patient Educ Couns* 2023;106:128–34. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2022.10.010>
- ⁸⁵⁸. Tsang MB, Schwalm JD, Gandhi S, Sibbald MG, Gafni A, Mercuri M, et al. Comparison of heart team vs interventional cardiologist recommendations for the treatment of patients with multivessel coronary artery disease. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2012749. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12749>
- ⁸⁵⁹. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, et al. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) investigators. *Am Heart J* 2001;142:119–26. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.116072>
- ⁸⁶⁰. Lee PH, Ahn JM, Chang M, Baek S, Yoon SH, Kang SJ, et al. Left main coronary artery disease: secular trends in patient characteristics, treatments, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1233–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.089>
- ⁸⁶¹. Panza JA, Velazquez EJ, She L, Smith PK, Nicolau JC, Favaloro RR, et al. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in ischemic LV

- dysfunction [Corrected]. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:553–61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.064>
- ^{862.} Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JP. Meta-analysis comparing established risk prediction models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for perioperative mortality during cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2016;118:1574–82. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.08.024>
- ^{863.} Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, original EuroSCORE, and the Society of Thoracic Surgeons Risk Score in cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 2016;102:573–9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.105>
- ^{864.} Sinha S, Dimagli A, Dixon L, Gaudino M, Caputo M, Vohra HA, et al. Systematic review and meta-analysis of mortality risk prediction models in adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2021;33:673–86. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivab151>
- ^{865.} Scudeler TL, Farkouh ME, Hueb W, Rezende PC, Campolina AG, Martins EB, et al. Coronary atherosclerotic burden assessed by SYNTAX scores and outcomes in surgical, percutaneous or medical strategies: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2022;12:e062378. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062378>
- ^{866.} Kuno T, Kiyohara Y, Maehara A, Ueyama HA, Kampaktsis PN, Takagi H, et al. Comparison of intravascular imaging, functional, or angiographically guided coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2167–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.823>
- ^{867.} Chen H, Hong L, Xi G, Wang H, Hu J, Liu Q, et al. Prognostic value of quantitative flow ratio in patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention therapy: a meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1164290. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1164290>
- ^{868.} Agarwal SK, Kasula S, Hacıoglu Y, Ahmed Z, Uretsky BF, Hakeem A. Utilizing post-intervention fractional flow reserve to optimize acute results and the relationship to long-term outcomes. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1022–31. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.01.046>
- ^{869.} Milojevic M, Serruys PW, Sabik JF, Kandzari DE, Schampaert E, van Boven AJ, et al. Bypass surgery or stenting for left main coronary artery disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1616–28. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.037>
- ^{870.} Gaudino M, Audisio K, Hueb WA, Stone GW, Farkouh ME, Di Franco A, et al. Coronary artery bypass grafting versus medical therapy in patients with stable coronary artery disease: an individual patient data pooled meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2024;167:1022–32.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.06.003>
- ^{871.} Bari 2D Study Group; Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796>
- ^{872.} Park DW, Kim YH, Song HG, Ahn JM, Kim WJ, Lee JY, et al. Long-term outcome of stents versus bypass surgery in diabetic and nondiabetic patients with multivessel or left main coronary artery disease: a pooled analysis of 5775 individual patient data. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:467–75. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.112.969915>
- ^{873.} Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:808–16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.044>
- ^{874.} 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. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt017>
- ^{875.} Booth J, Clayton T, Pepper J, Nugara F, Flather M, Sigwart U, et al. Randomized, controlled trial of coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: six-year follow-up from the Stent or Surgery Trial (SoS). *Circulation* 2008;118:381–8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.739144>
- ^{876.} 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415447>
- ^{877.} Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600–5. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00384-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00384-3)
- ^{878.} Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ* 2007;334:617. <https://doi.org/10.1136/bmj.39106.476215.BE>
- ^{879.} Deppe A-C, Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Scherner M, Choi YH, et al. Minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for single-vessel disease: a meta-analysis of 2885 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:397–406. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu285>
- ^{880.} Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613–25. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.566>
- ^{881.} Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228–36. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2289>
- ^{882.} Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1342–56. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1858>
- ^{883.} Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan RS, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J* 2018;39:3439–50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy531>
- ^{884.} Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, Redfield MM, Lerman A, Borlaug BA. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:432–41. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1671>

- ⁸⁸⁵. Sinha A, Rahman H, Webb A, Shah AM, Perera D. Untangling the pathophysiologic link between coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021;42:4431–41. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab653>
- ⁸⁸⁶. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift. *Eur Heart J* 2017;38:473–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw461>
- ⁸⁸⁷. Rush CJ, Berry C, Oldroyd KG, Rocchiccioli JP, Lindsay MM, Touyz RM, et al. Prevalence of coronary artery disease and coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2021;6:1130–43. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.1825>
- ⁸⁸⁸. Arnold JR, Kanagala P, Budgeon CA, Jerosch-Herold M, Gulsin G, Singh A, et al. Prevalence and prognostic significance of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1001–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.11.022>
- ⁸⁸⁹. Lin X, Wu G, Wang S, Huang J. The prevalence of coronary microvascular dysfunction (CMD) in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2024;29:405–16. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10362-x>
- ⁸⁹⁰. Paolisso P, Gallinoro E, Belmonte M, Bertolone DT, Bermpeis K, De Colle C, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure: characterization of patterns in HFrEF versus HFpEF. *Circ Heart Fail* 2023;17:e010805. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.123.010805>
- ⁸⁹¹. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, Desai AS, Groarke JD, Osborne MT, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018;39:840–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx721>
- ⁸⁹². Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263–71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
- ⁸⁹³. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement—executive summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278–89. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn492>
- ⁸⁹⁴. Garbi M, McDonagh T, Cosyns B, Bucciarelli-Ducci C, Edvardsen T, Kitsiou A, et al. Appropriateness criteria for cardiovascular imaging use in heart failure: report of literature review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:147–53. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu299>
- ⁸⁹⁵. Ghostine S, Caussin C, Habis M, Habib Y, Clement C, Sigal-Cinqualbre A, et al. Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography. *Eur Heart J* 2008;29:2133–40. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn072>
- ⁸⁹⁶. Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL, Agostoni P, Mushtaq S, Bertella E, et al. Sixty-four-slice multidetector computed tomography: an accurate imaging modality for the evaluation of coronary arteries in dilated cardiomyopathy of unknown etiology. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:199–205. <https://doi.org/10.1161/circimaging.108.822809>
- ⁸⁹⁷. van den Boogert TPW, Claessen B, van Randen A, van Schuppen J, Boekholdt SM, Beijik MAM, et al. Implementation of CT coronary angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the diagnostic work-up of non-coronary cardiac surgery, cardiomyopathy, heart failure and ventricular arrhythmias. *J Clin Med* 2021;10:2374. <https://doi.org/10.3390/jcm10112374>
- ⁸⁹⁸. Chow BJW, Coyle D, Hossain A, Laine M, Hanninen H, Ukkonen H, et al. Computed tomography coronary angiography for patients with heart failure (CTA-HF): a randomized controlled trial (IMAGE-HF1C). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22:1083–90. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa109>
- ⁸⁹⁹. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61170-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61170-8)
- ⁹⁰⁰. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:1814–21. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.034>
- ⁹⁰¹. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, Buros JL, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina: observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes) 36 trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1510–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.01.037>
- ⁹⁰². Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril. *Circulation* 1997;96:856–63. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.96.3.856>
- ⁹⁰³. Branch KR, Probstfield JL, Eikelboom JW, Bosch J, Maggioni AP, Cheng RK, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease. *Circulation* 2019;140:529–37. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.039609>
- ⁹⁰⁴. Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JGF, et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *Eur Heart J* 2019;40:3593–602. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz427>
- ⁹⁰⁵. Chieffo A, Dudek D, Hassager C, Combes A, Gramegna M, Halvorsen S, et al. Joint EAPCI/ACVC expert consensus document on percutaneous ventricular assist devices. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:570–83. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab015>
- ⁹⁰⁶. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JPS, Dixon S, Massaro J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation* 2012;126:1717–27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098194>

- ⁹⁰⁷. O'Neill WW, Anderson M, Burkhoff D, Grines CL, Kapur NK, Lansky AJ, et al. Improved outcomes in patients with severely depressed LVEF undergoing percutaneous coronary intervention with contemporary practices. *Am Heart J* 2022;248: 139–49. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.02.006>
- ⁹⁰⁸. Morgan H, Ryan M, Briceno N, Modi B, Rahman H, Arnold S, et al. Coronary jeopardy score predicts ischemic etiology in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Invasive Cardiol* 2022;34:E683–5.
- ⁹⁰⁹. Taylor RS, Walker S, Smart NA, Piepoli MF, Warren FC, Ciani O, et al. Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1430–43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.072>
- ⁹¹⁰. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, Morgan TM, Stewart KP, Hundley WC, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:584–92. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.033>
- ⁹¹¹. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:36–46. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.17346>
- ⁹¹². Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14282-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14282-1)
- ⁹¹³. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–906. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032292>
- ⁹¹⁴. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5)
- ⁹¹⁵. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–58. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00600-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00600-3)
- ⁹¹⁶. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013474>
- ⁹¹⁷. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;337:1576–84. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711273372202>
- ⁹¹⁸. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071–8. <https://doi.org/10.1053/euhj.2000.2476>
- ⁹¹⁹. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748–54. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.7.748>
- ⁹²⁰. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043399>
- ⁹²¹. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431>
- ⁹²². Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J* 2013;34:3547–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz290>
- ⁹²³. Brignole M, Botto G, Mont L, Iacopino S, De Marchi G, Oddone D, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J* 2011;32:2420–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz162>
- ⁹²⁴. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace* 2012;14:1490–7. <https://doi.org/10.1093/europace/eus193>
- ⁹²⁵. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfese L, et al. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013;368: 1585–93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210356>
- ⁹²⁶. Rahman H, Ryan M, Lumley M, Modi B, McConkey H, Ellis H, et al. Coronary micro-vascular dysfunction is associated with myocardial ischemia and abnormal coronary perfusion during exercise. *Circulation* 2019;140:1805–16. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.041595>
- ⁹²⁷. Lee SH, Shin D, Lee JM, van de Hoef TP, Hong D, Choi KH, et al. Clinical relevance of ischemia with nonobstructive coronary arteries according to coronary microvascular dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e025171. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.025171>
- ⁹²⁸. Reynolds HR, Diaz A, Cyr DD, Shaw LJ, Mancini GB, Leipsic J, et al. Ischemia with non-obstructive coronary arteries: insights from the ISCHEMIA trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:63–74. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.06.015>
- ⁹²⁹. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33: 734–44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz331>
- ⁹³⁰. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, Prescott E, Ong P. Sex-related differences in vaso-motor function in patients with angina

- and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2349–58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.016>
931. Boerhout CKM, de Waard GA, Lee JM, Mejia-Renteria H, Lee SH, Jung JH, et al. Prognostic value of structural and functional coronary microvascular dysfunction in patients with non-obstructive coronary artery disease; from the multicentre international ILIAS registry. *EuroIntervention* 2022;18:719–28. <https://doi.org/10.4244/eij-d-22-00043>
932. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:16–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
933. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A, et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1041–59. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1136-9>
934. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003064. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003064>
935. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825–32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.054>
936. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer J, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014;129:2518–27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507>
937. Demir OM, Boerhout CKM, de Waard GA, van de Hoef TP, Patel N, Beijik MAM, et al. Comparison of doppler flow velocity and thermodilution derived indexes of coronary physiology. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:1060–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.03.015>
938. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995;92:1094–100. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.5.1094>
939. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1445–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.06.017>
940. Chhabra L, Kowlgi NG. Low incidence of diabetes mellitus in coronary microvascular dysfunction: an intriguing association. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:395–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.11.017>
941. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykhman P, Shaw LJ, Shufelt C, et al. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:27–33. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.09.019>
942. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:660–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.12.011>
943. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8:49–59. <https://doi.org/10.4137/CMC.S17068>
944. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:1837–43. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp205>
945. Konst RE, Elias-Smale SE, Lier A, Bode C, Maas AH. Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:657–9. <https://doi.org/10.1177/2047487318814298>
946. van der Meer RE, Maas AH. The role of mental stress in ischaemia with no obstructive coronary artery disease and coronary vasomotor disorders. *Eur Cardiol* 2021;16:e37. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.20>
947. Suda A, Takahashi J, Hao K, Kikuchi Y, Shindo T, Ikeda S, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2350–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1056>
948. Vrints CJ, Bult H, Hitter E, Herman AG, Snoeck JP. Impaired endothelium-dependent cholinergic coronary vasodilation in patients with angina and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:21–31. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90046-p](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90046-p)
949. Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1442–52. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00073-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00073-x)
950. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, et al. Frequency of provoked coronary spasms in patients undergoing coronary arteriography using a spasm provocation test via intracoronary administration of ergonovine. *Angiology* 2004;55:403–11. <https://doi.org/10.1177/000331970405500407>
951. Hung MY, Hsu KH, Hung MJ, Cheng CW, Cherng WJ. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest* 2010;40:1094–103. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x>
952. Gulati M, Khan N, George M, Berry C, Chieffo A, Camici PG, et al. Ischemia with no obstructive coronary artery disease (INOCA): a patient self-report quality of life survey from INOCA international. *Int J Cardiol* 2023;371:28–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.09.047>
953. Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kip KE, et al. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute–sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 2006;114:894–904. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.609990>
954. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2008;117:1787–801. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726562>

955. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the StJames Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169:843–50. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.50>
956. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex- related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:849–60. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.02.074>
957. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Madsen JK, Galatius S, Pedersen F, et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. *PLoS One* 2014;9:e93170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093170>
958. Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, Ricci F, Di Nicola M, Jespersen L, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39: 2135–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy185>
959. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2014;312:1754–63. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.14681>
960. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, Rahman H, Foley M, Nowbar AN, et al. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2022;43:1582–93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab775>
961. Boerhout CKM, Lee JM, de Waard GA, Mejjia-Renteria H, Lee SH, Jung JH, et al. Microvascular resistance reserve: diagnostic and prognostic performance in the ILIAS registry. *Eur Heart J* 2023;44:2862–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad378>
962. Zhou W, Lee Jonan Chun Y, Leung Siu T, Lai A, Lee TF, Chiang JB, et al. Long-term prognosis of patients with coronary microvascular disease using stress perfusion cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:602–11. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.034>
963. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.06.016>
964. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>
965. Sidik NP, Stanley B, Sykes R, Morrow AJ, Bradley CP, McDermott M, et al. Invasive endotyping in patients with angina and no obstructive coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Circulation* 2024;149:7–23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064751>
966. Rahman H, Demir OM, Khan F, Ryan M, Ellis H, Mills MT, et al. Physiological stratification of patients with angina due to coronary microvascular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2538–49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.051>
967. Belmonte M, Pijls NHJ, Bertolone DT, Bertolone DT, Keulards DCJ, Viscusi MM, et al. Measuring absolute coronary flow and microvascular resistance by thermodilution. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:699–709. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.014>
968. Feenstra RGT, Woudstra J, Bijloo I, Vink CEM, Boerhout CKM, de Waard GA, et al. Post-spastic flow recovery time to document vasospasm induced ischemia during acetylcholine provocation testing. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2023;47:101220. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2023.101220>
969. Sueda S, Kohno H, Fukuda H, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, et al. Induction of coronary artery spasm by two pharmacological agents: comparison between intracoronary injection of acetylcholine and ergonovine. *Coron Artery Dis* 2003;14:451–7. <https://doi.org/10.1097/00019501-200309000-00006>
970. Montone RA, Rinaldi R, Del Buono MG, Gurgoglione F, La Vecchia G, Russo M, et al. Safety and prognostic relevance of acetylcholine testing in patients with stable myocardial ischaemia or myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *EuroIntervention* 2022;18:e666–76. <https://doi.org/10.4244/eij-d-21-00971>
971. Takahashi T, Samuels BA, Li W, Parikh MA, Wei J, Moses JW, et al. Safety of provocative testing with intracoronary acetylcholine and implications for standard protocols. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:2367–78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.385>
972. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;39: 91–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx667>
973. Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:581–91. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.02.009>
974. Mizukami T, Sonck J, Gallinoro E, Kodeboina M, Canvedra A, Nagumo S, et al. Duration of hyperemia with intracoronary administration of papaverine. *J Am Heart Assoc* 2021; 10:e018562. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018562>
975. Kern MJ, Deligonul U, Serota H, Gudipati C, Buckingham T. Ventricular arrhythmia due to intracoronary papaverine: analysis of QT intervals and coronary vasodilatory reserve. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990;19:229–36. <https://doi.org/10.1002/ccd.1810190402>
976. Nakayama M, Tanaka N, Sakoda K, Hokama Y, Hoshino K, Kimura Y, et al. Papaverine-induced polymorphic ventricular tachycardia during coronary flow reserve study of patients with moderate coronary artery disease—analysis of ECG data. *Circ J* 2015;79:530–6. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1118>
977. Beltrame JF, Tavella R, Jones D, Zeitz C. Management of ischaemia with non-obstructive coronary arteries (INOCA). *BMJ* 2021;375:e060602. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-060602>
978. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, et al. 1-Year outcomes of angina management guided by invasive coronary function testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:33–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.11.001>

979. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of ischemic heart disease. *Circulation* 2018;138:1463–80. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373>
980. Sinha A, Rahman H, Douiri A, Demir OM, De Silva K, Clapp B, et al. ChaMP-CMD: a phenotype-blinded, randomized controlled, cross-over trial. *Circulation* 2024;149: 36–47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066680>
981. Jansen TPJ, Konst RE, de Vos A, Paradies V, Teerenstra S, van den Oord SCH, et al. Efficacy of diltiazem to improve coronary vasomotor dysfunction in ANOCA: the EDIT-CMD randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1473–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.012>
982. Guarini G, Huqi A, Morrone D, Capozza P, Todiere G, Marzilli M. Pharmacological approaches to coronary microvascular dysfunction. *Pharmacol Ther* 2014;144:283–302. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.06.008>
983. Cattaneo M, Porretta AP, Gallino A. Ranolazine: drug overview and possible role in primary microvascular angina management. *Int J Cardiol* 2015;181:376–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.12.055>
984. Imran TF, Malapero R, Qavi AH, Hasan Z, de la Torre B, Patel YR, et al. Efficacy of spinal cord stimulation as an adjunct therapy for chronic refractory angina pectoris. *Int J Cardiol* 2017;227:535–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.105>
985. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, Yong AS, Yamada R, Tanaka S, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2015;131:1054–60. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012636>
986. Shufelt CL, Thomson LE, Goykhman P, Agarwal M, Mehta PK, Sedlak T, et al. Cardiac magnetic resonance imaging myocardial perfusion reserve index assessment in women with microvascular coronary dysfunction and reference controls. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013;3:153–60. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2013.08.02>
987. Echavarria-Pinto M, Escaned J, Macias E, Medina M, Gonzalo N, Petraco R, et al. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation* 2013;128:2557–66. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001345>
988. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:652–7. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90750-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90750-1)
989. Erdamar H, Sen N, Tavil Y, Yazc HU, Turfan M, Poyraz F, et al. The effect of nebivolol treatment on oxidative stress and antioxidant status in patients with cardiac syndrome-X. *Coron Artery Dis* 2009;20:238–44. <https://doi.org/10.1097/mca.0b013e32830936bb>
990. Kayaalti F, Kalay N, Basar E, Mavili E, Duran M, Ozdogru I, et al. Effects of nebivolol therapy on endothelial functions in cardiac syndrome X. *Heart Vessels* 2010;25: 92–6. <https://doi.org/10.1007/s00380-009-1170-1>
991. Antman E, Muller J, Goldberg S, MacAlpin R, Rubenfire M, Tabatznik B, et al. Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. Experience in 127 patients. *N Engl J Med* 1980; 302:1269–73. <https://doi.org/10.1056/nejm198006053022301>
992. Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson JT, Hillis LD. A controlled trial of verapamil for Prinzmetal's variant angina. *N Engl J Med* 1981;304:862–6. <https://doi.org/10.1056/nejm198104093041502>
993. Ginsburg R, Lamb IH, Schroeder JS, Hu M, Harrison DC. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. *Am Heart J* 1982;103:44–8. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(82\)90527-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90527-0)
994. Pesola A, Lauro A, Gallo R, Madeo A, Cosentino G. Efficacy of diltiazem in variant angina. Results of a double-blind crossover study in CCU by Holter monitoring. The possible occurrence of a withdrawal syndrome. *G Ital Cardiol* 1987;17:329–39.
995. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, Nicod P, Raizner AE, Weiss RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1365–70. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90310-w](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90310-w)
996. Oikawa Y, Matsuno S, Yajima J, Nakamura M, Ono T, Ishiwata S, et al. Effects of treatment with once-daily nifedipine CR and twice-daily benidipine on prevention of symptomatic attacks in patients with coronary spastic angina pectoris—Adalat Trial vs Coniel in Tokyo against Coronary Spastic Angina (ATTACK CSA). *J Cardiol* 2010; 55:238–47. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2009.11.005>
997. Aschermann M, Bultas J, Karetová D, Kölbl F, Kozáková M, Simper D. Randomized double-blind comparison of isosorbide dinitrate and nifedipine in variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990;65:J46–9. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)91312-t](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)91312-t)
998. Seitz A, Feenstra R, Konst RE, Martínez Pereyra V, Beck S, Beijik MAM, et al. Acetylcholine rechallenge: a first step toward tailored treatment in patients with coronary artery spasm. *JACC Cardiovasc Interv* 2022;15:65–75. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.10.003>
999. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, Fukumoto Y, Yasuda S, Sueda S, et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina—a meta-analysis. *Circ J* 2010;74:1943–50. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0292>
1000. Winniford MD, Gabliani G, Johnson SM, Mauritsen DR, Fulton KL, Hillis LD. Concomitant calcium antagonist plus isosorbide dinitrate therapy for markedly active variant angina. *Am Heart J* 1984;108:1269–73. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90752-x](https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90752-x)
1001. Gu SZ, Beska B, Chan D, Neely D, Batty JA, Adams-Hall J, et al. Cognitive decline in older patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011218. <https://doi.org/10.1161/jaha.118.011218>
1002. Beska B, Coakley D, MacGowan G, Adams-Hall J, Wilkinson C, Kunadian V. Frailty and quality of life after invasive management for non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2022;108:203–11. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319064>
1003. Beska B, Mills GB, Ratcovich H, Wilkinson C, Damluji AA, Kunadian V. Impact of multimorbidity on long-term outcomes in older adults with non-ST elevation acute coronary syndrome in the North East of England: a multi-centre cohort study of patients undergoing invasive

- care. *BMJ Open* 2022;12:e061830. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061830>
- ¹⁰⁰⁴ Mills GB, Ratcovich H, Adams-Hall J, Beska B, Kirkup E, Raharjo DE, et al. Is the con- temporary care of the older persons with acute coronary syndrome evidence-based? *Eur Heart J Open* 2022;2:oeabo44. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeabo44>
- ¹⁰⁰⁵ Ratcovich H, Beska B, Mills G, Holmvang L, Adams-Hall J, Stevenson H, et al. Five-year clinical outcomes in patients with frailty aged ≥ 75 years with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing invasive management. *Eur Heart J Open* 2022;2: oeac035. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeac035>
- ¹⁰⁰⁶ Sinclair H, Batty JA, Qiu W, Kunadian V. Engaging older patients in cardiovascular re- search: observational analysis of the ICON-1 study. *Open Heart* 2016;3:e000436. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2016-000436>
- ¹⁰⁰⁷ Mas-Llado C, Gonzalez-Del-Hoyo M, Siquier-Padilla J, Blaya-Peña L, Coughlan JJ, García de la Villa B, et al. Representativeness in randomised clinical trials supporting acute coronary syndrome guidelines. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2023;9: 796–805. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcad007>
- ¹⁰⁰⁸ Rossello X, Ferreira JP, Caimari F, Lamiral Z, Sharma A, Mehta C, et al. Influence of sex, age and race on coronary and heart failure events in patients with diabetes and post-acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol* 2021;110:1612–24. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01859-2>
- ¹⁰⁰⁹ Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrié D, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018;391:41–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32713-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32713-7)
- ¹⁰¹⁰ Chung K, Wilkinson C, Veerasamy M, Kunadian V. Frailty scores and their utility in older patients with cardiovascular disease. *Interv Cardiol* 2021;16:e05. <https://doi.org/10.15420/icr.2020.18>
- ¹⁰¹¹ Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet* 2021;397:2385–438. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00684-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00684-x)
- ¹⁰¹² Gaudino M, Di Franco A, Cao D, Giustino G, Bairey Merz CN, Fremes SE, et al. Sex-related outcomes of medical, percutaneous, and surgical interventions for coronary artery disease: JACC focus seminar 3/7. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1407–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.066>
- ¹⁰¹³ Jackson J, Alkhalil M, Ratcovich H, Wilkinson C, Mehran R, Kunadian V. Evidence base for the management of women with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2022;108:1682–9. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320533>
- ¹⁰¹⁴ Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1815–22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.529>
- ¹⁰¹⁵ Maas A, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J* 2021;42:967–84. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1044>
- ¹⁰¹⁶ Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;4:e553–64. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30155-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30155-0)
- ¹⁰¹⁷ Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e902–16. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000961>
- ¹⁰¹⁸ Rossello X, Mas-Lladó C, Pocock S, Vicent L, van de Werf F, Chin CT, et al. Sex differences in mortality after an acute coronary syndrome increase with lower country wealth and higher income inequality. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2022;75:392–400. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.05.006>
- ¹⁰¹⁹ Sims M, Kershaw KN, Brethett K, Jackson EA, Lewis LM, Mujahid MS, et al. Importance of housing and cardiovascular health and well-being: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; 13:e000089. <https://doi.org/10.1161/hcq.0000000000000089>
- ¹⁰²⁰ Wilkinson C, Bebb O, Dondo TB, Munyombwe T, Casadei B, Clarke S, et al. Sex differences in quality indicator attainment for myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Heart* 2019;105:516–23. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313959>
- ¹⁰²¹ Kosmidou I, Leon MB, Zhang Y, Serruys PW, von Birgelen C, Smits PC, et al. Long-term outcomes in women and men following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1631–40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.056>
- ¹⁰²² Angraal S, Khera R, Wang Y, Lu Y, Jean R, Dreyer RP, et al. Sex and race differences in the utilization and outcomes of coronary artery bypass grafting among medicare beneficiaries, 1999–2014. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009014. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009014>
- ¹⁰²³ arma AA, Braunwald E, Cannon CP, Guo J, Im KA, Antman EM, et al. Outcomes of women compared with men after non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3013–22. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.065>
- ¹⁰²⁴ Chichareon P, Modolo R, Kerkmeijer L, Tomaniak M, Kogame N, Takahashi K, et al. Association of sex with outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the GLOBAL LEADERS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2020;5:21–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.4296>
- ¹⁰²⁵ Ratcovich H, Alkhalil M, Beska B, Holmvang L, Lawless M, Gede Dennis Sukadana I, et al. Sex differences in long-term outcomes in older adults undergoing invasive treatment for non-ST elevation acute coronary syndrome: an ICON-1 sub-study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2022;42:101118. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101118>
- ¹⁰²⁶ Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>

- ¹⁰²⁷. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015; 373:2038–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503943>
- ¹⁰²⁸. Windecker S, Latib A, Kedhi E, Kirtane AJ, Kandzari DE, Mehran R, et al. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2020;382:1208–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910021>
- ¹⁰²⁹. Angiolillo DJ, Cao D, Baber U, Sartori S, Zhang Z, Dangas G, et al. Impact of age on the safety and efficacy of ticagrelor monotherapy in patients undergoing PCI. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1434–46. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.04.043>
- ¹⁰³⁰. Escaned J, Cao D, Baber U, Nicolas J, Sartori S, Zhang Z, et al. Ticagrelor monotherapy in patients at high bleeding risk undergoing percutaneous coronary intervention: TWILIGHT-HBR. *Eur Heart J* 2021;42:4624–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab702>
- ¹⁰³¹. Mehran R, Cao D, Angiolillo DJ, Bangalore S, Bhatt DL, Ge J, et al. 3- or 1-month DAPT in patients at high bleeding risk undergoing everolimus-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1870–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.07.016>
- ¹⁰³². Valgimigli M, Cao D, Angiolillo DJ, Bangalore S, Bhatt DL, Ge J, et al. Duration of dual antiplatelet therapy for patients at high bleeding risk undergoing PCI. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:2060–72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.074>
- ¹⁰³³. Restivo V, Candiloro S, Daidone M, Norrito R, Cataldi M, Minutolo G, et al. Systematic review and meta-analysis of cardiovascular risk in rheumatological disease: symptomatic and non-symptomatic events in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2022;21:102925. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102925>
- ¹⁰³⁴. Kerola AM, Kazemi A, Rollefstad S, Lillegraven S, Sexton J, Wibetoe G, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a nationwide registry study. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:4656–66. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac210>
- ¹⁰³⁵. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *BMC Neurol* 2012;12:41. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-41>
- ¹⁰³⁶. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. *PLoS One* 2012;7:e33442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033442>
- ¹⁰³⁷. Kuo CF, Yu KH, See LC, Chou IJ, Ko YS, Chang HC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:111–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes169>
- ¹⁰³⁸. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74: 1011–8. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204838>
- ¹⁰³⁹. Alenghat FJ. The prevalence of atherosclerosis in those with inflammatory connective tissue disease by race, age, and traditional risk factors. *Sci Rep* 2016;6:20303. <https://doi.org/10.1038/srep20303>
- ¹⁰⁴⁰. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis* 2017;76:2009–16. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211663>
- ¹⁰⁴¹. Aouba A, Gonzalez Chiappe S, Eb M, Delmas C, de Boysson H, Bienvenu B, et al. Mortality causes and trends associated with giant cell arteritis: analysis of the French national death certificate database (1980–2011). *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1047–55. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key028>
- ¹⁰⁴². Houben E, Penne EL, Voskuyl AE, van der Heijden JW, Otten RHJ, Boers M, et al. Cardiovascular events in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:555–62. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex338>
- ¹⁰⁴³. Houben E, Mendel A, van der Heijden JW, Simsek S, Bax WA, Cayette S, et al. Prevalence and management of cardiovascular risk factors in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:2333–5. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez229>
- ¹⁰⁴⁴. Cen X, Feng S, Wei S, Yan L, Sun L. Systemic sclerosis and risk of cardiovascular disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e23009. <https://doi.org/10.1097/md.000000000023009>
- ¹⁰⁴⁵. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;52:3045–53. <https://doi.org/10.1002/art.21288>
- ¹⁰⁴⁶. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006; 144:249–56. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-4-200602210-00006>
- ¹⁰⁴⁷. Kobayashi H, Giles JT, Polak JF, Blumenthal RS, Leffell MS, Szklo M, et al. Increased prevalence of carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis is artery-specific. *J Rheumatol* 2010;37:730–9. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090670>
- ¹⁰⁴⁸. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak J, Petri M, Gelber AC, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:3216–25. <https://doi.org/10.1002/art.30542>
- ¹⁰⁴⁹. Ajeganova S, de Faire U, Jogestrand T, Frostegård J, Hafström I. Carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins, and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis—an inception cohort study. *J Rheumatol* 2012;39:1146–54. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111334>
- ¹⁰⁵⁰. Lucke M, Messner W, Kim ES, Husni ME. The impact of identifying carotid plaque on addressing cardiovascular risk in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016;18:178. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1074-2>
- ¹⁰⁵¹. Fischer K, Przepiera-Będzak H, Brzosko I, Sawicki M, Walecka A, Brzosko M. Anti-phosphatidylethanolamine and anti-

- phosphatidylserine antibodies—association with renal involvement, atherosclerosis, cardiovascular manifestations, Raynaud phenomenon and disease activity in Polish patients with systemic lupus erythematosus. *Biomolecules* 2022;12:1328. <https://doi.org/10.3390/biom12101328>
- ¹⁰⁵² Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:366–71. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.01.012>
- ¹⁰⁵³ Evans MR, Escalante A, Batafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1211–20. <https://doi.org/10.1002/art.30265>
- ¹⁰⁵⁴ Lam SHM, Cheng IT, Li EK, Wong P, Lee J, Yip RML, et al. DAPSA, carotid plaque and cardiovascular events in psoriatic arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:1320–6. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217595>
- ¹⁰⁵⁵ Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic re-view and meta-analysis. *Stroke* 2015;46:91–7. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.006091>
- ¹⁰⁵⁶ Semb AG, Ik Dahl E, Hisdal J, Olsen IC, Rollefstad S. Exploring cardiovascular disease risk evaluation in patients with inflammatory joint diseases. *Int J Cardiol* 2016;223: 331–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.129>
- ¹⁰⁵⁷ Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Colunga-Pedraza J, Guajardo-Jauregui N, Rodriguez-Romero AB, Lugo-Perez S, et al. Cardiovascular risk reclassification according to six cardiovascular risk algorithms and carotid ultrasound in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2022;41:1413–20. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-06002-0>
- ¹⁰⁵⁸ Semb AG, Kvien TK, DeMicco DA, Fayyad R, Wun CC, LaRosa JC, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular outcome in patients with and those without inflammatory joint disease. *Arthritis Rheum* 2012;64:2836–46. <https://doi.org/10.1002/art.34524>
- ¹⁰⁵⁹ Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 up-date. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17–28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>
- ¹⁰⁶⁰ Xie W, Huang H, Xiao S, Yang X, Zhang Z. Effect of statin use on cardiovascular events and all-cause mortality in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis involving 148,722 participants. *Pharmacol Res* 2020;160: 105057. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105057>
- ¹⁰⁶¹ Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022;81:768–79. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221733>
- ¹⁰⁶² Rahmadi AR, Pranata R, Raffaello WM, Yonas E, Ramadhian MP, Natadikarta MRR, et al. The effect of statin on major adverse cardiovascular events and mortality in patients with rheumatoid arthritis—a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26:3171–8. https://doi.org/10.26355/eurrev_202205_28734
- ¹⁰⁶³ Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
- ¹⁰⁶⁴ McEvoy JW, Touyz RM, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, et al. ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
- ¹⁰⁶⁵ Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39: 3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- ¹⁰⁶⁶ Suwalski P, Kowalewski M, Jasiński M, Staromłyński J, Zembala M, Widenka K, et al. Surgical ablation for atrial fibrillation during isolated coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57:691–700. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz298>
- ¹⁰⁶⁷ 1067. Van Gelder IC, Kotecha D, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
- ¹⁰⁶⁸ Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/ EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43: 561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
- ¹⁰⁶⁹ Thompson S, James M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns B, Klarenbach S, et al. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2504–11. <https://doi.org/10.1681/asn.2014070714>
- ¹⁰⁷⁰ Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1823–38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1017>
- ¹⁰⁷¹ Konstantinidis I, Nadkarni GN, Yacoub R, Saha A, Simoes P, Parikh CR, et al. Representation of patients with kidney disease in trials of cardiovascular interventions: an updated systematic review. *JAMA Intern Med* 2016;176:121–4. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6102>
- ¹⁰⁷² Morales J, Handelsman Y. Cardiovascular outcomes in patients with diabetes and kidney disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:161–70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.052>
- ¹⁰⁷³ Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-associated acute kidney injury. *N Engl J Med* 2019;380:2146–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1805256>
- ¹⁰⁷⁴ Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med* 2020;382: 1608–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915925>
- ¹⁰⁷⁵ Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1209–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1334>
- ¹⁰⁷⁶ Wang Y, Zhu S, Gao P, Zhang Q. Comparison of coronary artery bypass grafting and drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease and multivessel disease: a

- meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2017;43:28–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.04.002>
- ¹⁰⁷⁷ Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Munoz-Pousa I, Rossello X, Cespón-Fernández M, Melendo Viu M, et al. Usefulness of bleeding after acute coronary syndromes for unmasking silent cancer. *Am J Cardiol* 2020;125:1801–8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.03.023>
- ¹⁰⁷⁸ Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229–361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- ¹⁰⁷⁹ Falanga A, Leader A, Ambaglio C, Bagoly Z, Castaman G, Elalamy I, et al. EHA guidelines on management of antithrombotic treatments in thrombocytopenic patients with cancer. *Hemasphere* 2022;6:e750. <https://doi.org/10.1097/h9.0000000000000750>
- ¹⁰⁸⁰ Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people living with HIV: systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2018;138:1100–12. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.033369>
- ¹⁰⁸¹ Lee D. HIV: how to manage dyslipidaemia in HIV. *Drugs Context* 2022;11:2021-8-7. <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-7>
- ¹⁰⁸² Dekkers CC, Westerink J, Hoepelman AIM, Arends JE. Overcoming obstacles in lipid-lowering therapy in patients with HIV—a systematic review of current evidence. *AIDS Rev* 2018;20:205–19. <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.18000016>
- ¹⁰⁸³ Feinstein MJ, Hsue PY, Benjamin LA, Bloomfield GS, Currier JS, Freiberg MS, et al. Characteristics, prevention, and management of cardiovascular disease in people living with HIV: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e98–124. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000695>
- ¹⁰⁸⁴ Foster HME, Celis-Morales CA, Nicholl BI, Petermann-Rocha F, Pell JP, Gill JMR, et al. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort. *Lancet Public Health* 2018;3:e576–85. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(18\)30200-7](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(18)30200-7)
- ¹⁰⁸⁵ Floud S, Balkwill A, Moser K, Reeves GK, Green J, Beral V, et al. The role of health-related behavioural factors in accounting for inequalities in coronary heart disease risk by education and area deprivation: prospective study of 1.2 million UK women. *BMC Med* 2016;14:145. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0687-2>
- ¹⁰⁸⁶ Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *Lancet* 2017;389:1229–37. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32380-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32380-7)
- ¹⁰⁸⁷ Di Girolamo C, Nusselder WJ, Bopp M, Brønnum-Hansen H, Costa C, Kovács K, et al. Progress in reducing inequalities in cardiovascular disease mortality in Europe. *Heart* 2020;106:40–9. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315129>
- ¹⁰⁸⁸ Leyland AH, Dundas R. Declining cardiovascular mortality masks unpalatable inequalities. *Heart* 2020;106:6–7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315708>
- ¹⁰⁸⁹ Sidhu GS, Ward C, Ferdinand KC. Racial disparity in atherosclerotic cardiovascular disease in hospitalized patients with diabetes 2005–2015: potential warning signs for future U.S. public health. *Am J Prev Cardiol* 2020;4:100095. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100095>
- ¹⁰⁹⁰ Pursnani S, Merchant M. South Asian ethnicity as a risk factor for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2020;315:126–30. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.007>
- ¹⁰⁹¹ Patel AP, Wang M, Kartoun U, Ng K, Khera AV. Quantifying and understanding the higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease among South Asian individuals: results from the UK Biobank Prospective Cohort Study. *Circulation* 2021;144: 410–22. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.052430>
- ¹⁰⁹² Hosseini F, Malhi N, Sellers SL, Khan N, Li CK, Taylor CM, et al. The morphology of coronary artery disease in South Asians vs white Caucasians and its implications. *Can J Cardiol* 2022;38:1570–9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.05.005>
- ¹⁰⁹³ Magavern EF, Jacobs B, Warren H, Finocchiaro G, Finer S, van Heel DA, et al. CYP2C19 genotype prevalence and association with recurrent myocardial infarction in British-South Asians treated with clopidogrel. *JACC Adv* 2023;2:100573. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100573>
- ¹⁰⁹⁴ Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002;360:942–4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11032-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11032-4)
- ¹⁰⁹⁵ Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD002229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
- ¹⁰⁹⁶ Gili S, Grosso Marra W, D'Ascenzo F, Lonni E, Calcagno A, Cannillo M, et al. Comparative safety and efficacy of statins for primary prevention in human immunodeficiency virus-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:3600–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv734>
- ¹⁰⁹⁷ Bergström G, Persson M, Adiels M, Björnson E, Bonander C, Ahlström H, et al. Prevalence of subclinical coronary artery atherosclerosis in the general population. *Circulation* 2021;144:916–29. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.055340>
- ¹⁰⁹⁸ Nasir K, Cainzos-Achirica M, Valero-Elizondo J, Ali SS, Havistin R, Lakshman S, et al. Coronary atherosclerosis in an asymptomatic U.S. population: Miami Heart Study at Baptist Health South Florida. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15:1604–18. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.010>
- ¹⁰⁹⁹ Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1065–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.017>
- ¹¹⁰⁰ McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

- (MESA). *Circulation* 2006;113:30–7. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.580696>
1101. SCORE2 working group, ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42:2439–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
1102. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD009009. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009009.pub3>
1103. Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2014;64: e47–53. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X676456>
1104. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012;98:177–184. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300747>
1105. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 166–72. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.089>
1106. Lindholt JS, Sogaard R, Rasmussen LM, Mejldal A, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. Five-year outcomes of the Danish cardiovascular screening (DANCAVAS) trial. *N Engl J Med* 2022;387:1385–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208681>
1107. Ajufo E, Ayers CR, Vigen R, Joshi PH, Rohatgi A, de Lemos JA, et al. Value of coronary artery calcium scanning in association with the net benefit of aspirin in primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2021;6:179–87. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4939>
1108. Chiles C, Duan F, Gladish GW, Ravenel JG, Baginski SG, Snyder BS, et al. Association of coronary artery calcification and mortality in the National Lung Screening Trial: a comparison of three scoring methods. *Radiology* 2015;276:82–90. <https://doi.org/10.1148/radiol.15142062>
1109. Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, Budoff MJ, Kazerooni EA, Narula J, et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11:74–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2016.11.003>
1110. Williams MC, Abbas A, Tirr E, Alam S, Nicol E, Shambrook J, et al. Reporting incidental coronary, aortic valve and cardiac calcification on non-gated thoracic computed tomography, a consensus statement from the BSCI/BSCCT and BSTI. *Br J Radiol* 2021;94:20200894. <https://doi.org/10.1259/bjr.20200894>
1111. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1042–50. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex239>
1112. SCORE2-OP working group, ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42:2455–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
1113. Backman WD, Levine SA, Wenger NK, Harold JG. Shared decision-making for older adults with cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 2020;43:196–204. <https://doi.org/10.1002/clc.23267>
1114. Street RL Jr, Makoul G, Arora NK, Epstein RM. How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes. *Patient Educ Couns* 2009;74:295–301. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.11.015>
1115. Zolnieriek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care* 2009;47:826–34. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31819a5acc>
1116. Thomas M, Jones PG, Arnold SV, Spertus JA. Interpretation of the Seattle angina questionnaire as an outcome measure in clinical trials and clinical care: a review. *JAMA Cardiol* 2021;6:593–9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7478>
1117. Saxon JT, Chan PS, Tran AT, Angraal S, Jones PG, Grantham JA, et al. Comparison of patient-reported vs physician-estimated angina in patients undergoing elective and urgent percutaneous coronary intervention. *JAMA Netw Open* 2020;3:e207406. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.7406>
1118. Moore PM, Rivera Mercado S, Grez Artigues M, Lawrie TA. Communication skills training for healthcare professionals working with people who have cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD003751. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003751.pub3>
1119. Yao M, Zhou XY, Xu ZJ, Lehman R, Haroon S, Jackson D, et al. The impact of training healthcare professionals' communication skills on the clinical care of diabetes and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2021;22:152. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01504-x>
1120. Austin CA, Mohottige D, Sudore RL, Smith AK, Hanson LC. Tools to promote shared decision making in serious illness: a systematic review. *JAMA Intern Med* 2015;175: 1213–21. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1679>
1121. Hoffrage U, Lindsey S, Hertwig R, Gigerenzer G. Communicating statistical information. *Science* 2000;290:2261–2. <https://doi.org/10.1126/science.290.5500.2261>
1122. Akl EA, Oxman AD, Herrin J, Vist GE, Terrenato I, Sperati F, et al. Using alternative statistical formats for presenting risks and risk reductions. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD006776. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006776.pub2>
1123. Navar AM, Stone NJ, Martin SS. What to say and how to say it: effective communication for cardiovascular disease prevention. *Curr Opin Cardiol* 2016;31:537–44. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000322>
1124. French DP, Cameron E, Benton JS, Deaton C, Harvie M. Can communicating personalised disease risk promote healthy behaviour change? A systematic review of systematic reviews. *Ann Behav Med* 2017;51:718–29. <https://doi.org/10.1007/s12160-017-9895-z>
1125. Schulberg SD, Ferry AV, Jin K, Marshall L, Neubeck L, Strachan FE, et al. Cardiovascular risk communication strategies in primary prevention. A systematic review with narrative

- synthesis. *J Adv Nurs* 2022;78:3116–40. <https://doi.org/10.1111/jan.15327>
1126. Hedberg B, Malm D, Karlsson JE, Arestedt K, Brostrom A. Factors associated with confidence in decision making and satisfaction with risk communication among patients with atrial fibrillation. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2018;17:446–55. <https://doi.org/10.1177/1474515117741891>
1127. Frieling T. Non-cardiac chest pain. *Visc Med* 2018;34:92–6. <https://doi.org/10.1159/000486440>
1128. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:e187–285. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.053>
1129. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, Charney DS, Murrugh JW. Screening and management of depression in patients with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1827–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.041>
1130. Wen Y, Yang Y, Shen J, Luo S. Anxiety and prognosis of patients with myocardial infarction: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2021;44:761–70. <https://doi.org/10.1002/clc.23605>
1131. Peter RS, Meyer ML, Mons U, Schöttker B, Keller F, Schmucker R, et al. Long-term trajectories of anxiety and depression in patients with stable coronary heart disease and risk of subsequent cardiovascular events. *Depress Anxiety* 2020;37:784–92. <https://doi.org/10.1002/da.23011>
1132. Fernandes N, Prada L, Rosa MM, Ferreira JJ, Costa J, Pinto FJ, et al. The impact of SSRIs on mortality and cardiovascular events in patients with coronary artery disease and depression: systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2021;110:183–93. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01697-8>
1133. Parker EL, Banfield M, Fassnacht DB, Hatfield T, Kyrios M. Contemporary treatment of anxiety in primary care: a systematic review and meta-analysis of outcomes in countries with universal healthcare. *BMC Fam Pract* 2021;22:92. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01445-5>
1134. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svärdsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;171:134–40. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.510>
1135. Doyle F, Freedland KE, Carney RM, de Jonge P, Dickens C, Pedersen SS, et al. Hybrid systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials of interventions for depressive symptoms in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 2021;83:423–31. <https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000944>
1136. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. 2003. <https://iris.who.int/handle/10665/42682>
1137. Foley L, Larkin J, Lombard-Vance R, Murphy AW, Hynes L, Galvin E, et al. Prevalence and predictors of medication non-adherence among people living with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11:e044987. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044987>
1138. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:824–35. <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>
1139. Pedretti RFE, Hansen D, Ambrosetti M, Back M, Berger T, Ferreira MC, et al. How to optimize the adherence to a guideline-directed medical therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:149–66. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac204>
1140. Gardner B, Lally P, Wardle J. Making health habitual: the psychology of 'habit-formation' and general practice. *Br J Gen Pract* 2012;62:664–6. <https://doi.org/10.3399/bjgp12X659466>
1141. Brørs G, Dalen H, Allore H, Deaton C, Fridlund B, Osborne RH, et al. Health literacy and risk factors for coronary artery disease (from the CONCARD^{PCI} study). *Am J Cardiol* 2022;179:22–30. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.06.016>
1142. Jennings CS, Astin F, Prescott E, Hansen T, Gale Chris P, De Bacquer D. Illness perceptions and health literacy are strongly associated with health-related quality of life anxiety and depression in patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE V cross-sectional survey. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2023;22:719–29. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvac105>
1143. Chiang CY, Choi KC, Ho KM, Yu SF. Effectiveness of nurse-led patient-centered care behavioral risk modification on secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review. *Int J Nurs Stud* 2018;84:28–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.04.012>
1144. O'Connor EA, Evans CV, Rushkin MC, Redmond N, Lin JS. Behavioral counseling to promote a healthy diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020;324:2076–94. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17108>
1145. Garcia-Lunar I, van der Ploeg HP, Fernandez Alvira JM, van Nassau F, Castellano Vázquez JM, van der Beek AJ, et al. Effects of a comprehensive lifestyle intervention on cardiovascular health: the TANSNIP-PESA trial. *Eur Heart J* 2022;43:3732–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac378>
1146. Gandhi S, Chen S, Hong L, Sun K, Gong E, Li C, et al. Effect of mobile health interventions on the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2017;33:219–31. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.08.017>
1147. Akinosun AS, Polson R, Diaz-Skeete Y, De Kock JH, Carragher L, Leslie S, et al. Digital technology interventions for risk factor modification in patients with cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* 2021;9:e21061. <https://doi.org/10.2196/21061>
1148. Kaihara T, Intan-Goey V, Scherrenberg M, Falter M, Frederix I, Dendale P. Impact of activity trackers on secondary prevention in patients with coronary artery disease: a systematic review

- and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1047–56. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab146>
- ¹¹⁴⁹ Patterson K, Davey R, Keegan R, Freene N. Smartphone applications for physical activity and sedentary behaviour change in people with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0258460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258460>
- ¹¹⁵⁰ Du L, Cheng Z, Zhang Y, Li Y, Mei D. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24: 962–70. <https://doi.org/10.1177/2047487317695628>
- ¹¹⁵¹ Sanfeliix-Gimeno G, Peiró S, Ferreros I, Pérez-Vicente R, Librero J, Catalá-López F, et al. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information systems in Valencia, Spain. *J Manag Care Pharm* 2013;19: 247–57. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2013.19.3.247>
- ¹¹⁵² Garcia RA, Spertus JA, Benton MC, Jones PG, Mark DB, Newman JD, et al. Association of medication adherence with health outcomes in the ISCHEMIA trial. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:755–65. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.045>
- ¹¹⁵³ Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD000011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4>
- ¹¹⁵⁴ Conn VS, Ruppert TM. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2017;99:269–76. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.03.008>
- ¹¹⁵⁵ Fuller RH, Perel P, Navarro-Ruan T, Nieuwlaat R, Haynes RB, Huffman MD. Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2018;104:1238–43. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312571>
- ¹¹⁵⁶ Cross AJ, Elliott RA, Petrie K, Kuruvilla L, George J. Interventions for improving medication-taking ability and adherence in older adults prescribed multiple medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:CD012419. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012419.pub2>
- ¹¹⁵⁷ Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD005025. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005025.pub3>
- ¹¹⁵⁸ Lapa ME, Swabe GM, Rollman BL, Muldoon MF, Thurston RC, Magnani JW. Assessment of depression and adherence to guideline-directed medical therapies following percutaneous coronary intervention. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2246317. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.46317>
- ¹¹⁵⁹ Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, Weisser B, Blettenberg J, Gillissen A, et al. Improved persistence to medication, decreased cardiovascular events and reduced all-cause mortality in hypertensive patients with use of single-pill combinations: results from the START-study. *Hypertension* 2023;80:1127–35. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810>
- ¹¹⁶⁰ Simon ST, Kini V, Levy AE, Ho PM. Medication adherence in cardiovascular medicine. *BMJ* 2021;374:n1493. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1493>
- ¹¹⁶¹ Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918–29. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.277064>
- ¹¹⁶² Jeong SM, Kim S, Wook Shin D, Han K, Hyun Park S, Hyuk Kim S, et al. Persistence and adherence to antihypertensive drugs in newly treated hypertensive patients according to initial prescription. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:e1–4. <https://doi.org/10.1177/2047487319900326>
- ¹¹⁶³ Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022;387: 967–77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>
- ¹¹⁶⁴ Adler AJ, Martin N, Mariani J, Tajer CD, Owolabi OO, Free C, et al. Mobile phone text messaging to improve medication adherence in secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011851. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011851.pub2>
- ¹¹⁶⁵ Kassavou A, Mirzaei V, Brimicombe J, Edwards S, Massou E, Prevost AT, et al. A highly tailored text and voice messaging intervention to improve medication adherence in patients with either or both hypertension and type 2 diabetes in a UK primary care setting: feasibility randomized controlled trial of clinical effectiveness. *J Med Internet Res* 2020;22:e16629. <https://doi.org/10.2196/16629>
- ¹¹⁶⁶ Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2071–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.08.021>
- ¹¹⁶⁷ Wilson PW, D'Agostino R Sr, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med* 2012;125: 695–703.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.014>
- ¹¹⁶⁸ De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D, et al. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE risk model. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:328–39. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa128>
- ¹¹⁶⁹ De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, De Sutter J, De Smedt D, Lovic D, et al. EUROASPIRE Risk Calculator. <https://www.calconic.com/calculator-widgets/euroaspire-risk-factor-%20calculator/5f6223fab75b14001e1f3c67?layouts=true>
- ¹¹⁷⁰ Cho SMJ, Koyama S, Honigberg MC, Surakka I, Haidermota S, Ganesh S, et al. Genetic, sociodemographic, lifestyle, and clinical risk factors of recurrent coronary artery disease events: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2023;44:3456–65. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad380>
- ¹¹⁷¹ Iribarren C, Lu M, Jorgenson E, Martínez M, Lluís-Ganella C, Subirana I, et al. Clinical utility of multimarker genetic risk scores for prediction of incident coronary heart disease: a cohort study among over 51 000 individuals of European ancestry. *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:531–40. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001522>
- ¹¹⁷² Weintraub WS, Boden WE. Can we measurably improve the prediction of recurrent coronary artery disease events? *Eur Heart J* 2023;44:3466–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad464>
- ¹¹⁷³ Park D-W, Kang D-Y, Ahn J-M, Yun S-C, Yoon Y-H, Hur S-H, et al. Routine functional testing or standard care in high-risk

- patients after PCI. *New Engl J Med* 2022;387: 905–15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208335>
1174. Chan M, Ridley L, Dunn DJ, Tian DH, Liou K, Ozdirik J, et al. A systematic review and meta-analysis of multidetector computed tomography in the assessment of coronary artery bypass grafts. *Int J Cardiol* 2016;221:898–905. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.264>
1175. Li Y, Yu M, Li W, Lu Z, Wei M, Zhang J. Third generation dual-source CT enables accurate diagnosis of coronary restenosis in all size stents with low radiation dose and preserved image quality. *Eur Radiol* 2018;28:2647–54. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5256-3>
1176. Mansour HH, Alajerami YS, Abushab KM, Quffa KM. The diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography in patients with and without previous coronary interventions. *J Med Imaging Radiat Sci* 2022;53:81–6. <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2021.10.005>
1177. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary by-pass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996;28: 616–26. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00206-9](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00206-9)
1178. Barbero U, Iannaccone M, d'Ascenzo F, Barbero C, Mohamed A, Annone U, et al. 64 Slice-coronary computed tomography sensitivity and specificity in the evaluation of coronary artery bypass graft stenosis: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;216:52–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.156>
1179. de Winter RW, Rahman MS, van Diemen PA, Schumacher SP, Jukema RA, Somsen YBO, et al. Diagnostic and management strategies in patients with late recurrent angina after coronary artery bypass grafting. *Curr Cardiol Rep* 2022;24:1309–25. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01746-w>
1180. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, et al. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2009;16:193–200. <https://doi.org/10.1007/s12350-008-9016-2>
1181. Al-Lamee RK, Shun-Shin MJ, Howard JP, Nowbar AN, Rajkumar C, Thompson D, et al. Dobutamine stress echocardiography ischemia as a predictor of the placebo-controlled efficacy of percutaneous coronary intervention in stable coronary artery disease: the stress echocardiography-stratified analysis of ORBITA. *Circulation* 2019; 140:1971–80. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042918>
1182. Stefanini GG, Alfonso F, Barbato E, Byrne R, Capodanno D, Colleran R, et al. Management of myocardial revascularisation failure: an expert consensus document of the EAPCI. *EuroIntervention* 2020;16:e875–90. <https://doi.org/10.4244/eij-d-20->
1183. Taniwaki M, Windecker S, Zaugg S, Stefanini GG, Baumgartner S, Zanchin T, et al. The association between in-stent neoatherosclerosis and native coronary artery disease progression: a long-term angiographic and optical coherence tomography cohort study. *Eur Heart J* 2015;36:2167–76. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv227>
1184. Pereg D, Fefer P, Samuel M, Wolff R, Czarnecki A, Deb S, et al. Native coronary artery patency after coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7: 761–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.164>
1185. Adriaenssens T, Joner M, Godschalk TC, Malik N, Alfonso F, Xhepa E, et al. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: a report of the PRESTIGE consortium (prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort). *Circulation* 2017;136:1007–21. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.026788>
1186. Giacoppo D, Alfonso F, Xu B, Claessen BEPM, Adriaenssens T, Jensen C, et al. Drug-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stent implantation in patients with coronary stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2664–78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.006>
1187. 1187. Giacoppo D, Alvarez-Covarrubias HA, Koch T, Cassese S, Xhepa E, Kessler T, et al. Coronary artery restenosis treatment with plain balloon, drug-coated balloon, or drug-eluting stent: 10-year outcomes of the ISAR-DESIRE 3 trial. *Eur Heart J* 2023; 44:1343–57. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad026>
1188. Elgendy IY, Mahmoud AN, Elgendy AY, Mojadidi MK, Elbadawi A, Eshtehardi P, et al. Drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents for in-stent restenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20:612–8. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.08.010>
1189. Doenst T, Sousa-Uva M. How to deal with nonsevere stenoses in coronary artery bypass grafting—a critical perspective on competitive flow and surgical precision. *Curr Opin Cardiol* 2022;37:468–73. <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000000993>
1190. 1190. Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, Boudoulas KD, Damp JA, Greelish JP, et al. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:232–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.011>
1191. 1191. Mehta RH, Ferguson TB, Lopes RD, Hafley GE, Mack MJ, Kouchoukos NT, et al. Saphenous vein grafts with multiple versus single distal targets in patients undergoing coronary artery bypass surgery: one-year graft failure and five-year outcomes from the Project of Ex-Vivo Vein Graft Engineering via Transfection (PREVENT) IV trial. *Circulation* 2011;124:280–8. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.991299>
1192. 1192. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, et al. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1951–4. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02560-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02560-3)
1193. 1193. Xenogiannis I, Tajti P, Hall AB, Alaswad K, Rinfret S, Nicholson W, et al. Update on cardiac catheterization in patients with prior coronary artery bypass graft surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1635–49. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.04.051>
1194. 1194. Doenst T, Haverich A, Serruys P, Bonow RO, Kappetein P, Falk V, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:964–76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.053>
1195. 1195. Sabik JF 3rd, Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, Lytle BW. Value of internal thoracic artery grafting to the left anterior descending coronary artery at coronary reoperation.

- J Am Coll Cardiol 2013;61:302–10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.045>
- ^{1196.} Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Predictors of revascularization method and long-term outcome of percutaneous coronary intervention or repeat coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary disease and previous coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 2006;27:413–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi646>
- ^{1197.} Brilakis ES, O'Donnell CI, Penny W, Armstrong EJ, Tsai T, Maddox TM, et al. Percutaneous coronary intervention in native coronary arteries versus bypass grafts in patients with prior coronary artery bypass graft surgery: insights from the Veterans Affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:884–93. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.01.034>
- ^{1198.} Caceres J, Atal P, Arora R, Yee D. Enhanced external counterpulsation: a unique treatment for the “No-Option” refractory angina patient. *J Clin Pharm Ther* 2021; 46:295–303. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13330>
- ^{1199.} Verheye S, Jolicoeur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med* 2015;372: 519–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402556>
- ^{1200.} Hochstadt A, Itach T, Merdler I, Chantous E, Ziv-Baran T, Leshno M, et al. Effectiveness of coronary sinus reducer for treatment of refractory angina: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2022;38:376–83. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.12.009>
- ^{1201.} Foley MJ, Rajkumar CA, Ahmed-Jushuf F, Simader FA, Chotai S, Pathimagaraj RH, et al. Coronary sinus reducer for the treatment of refractory angina (ORBITA-COSMIC): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2024;403: 1543–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00256-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00256-3)
- ^{1202.} Velagapudi P, Turagam M, Kolte D, Khera S, Hyder O, Gordon P, et al. Intramyocardial autologous CD34+ cell therapy for refractory angina: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2019;20:215–9. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.05.018>
- ^{1203.} Jones DA, Weeraman D, Colicchia M, Hussain MA, Veerapen D, Andiapen M, et al. The impact of cell therapy on cardiovascular outcomes in patients with refractory angina. *Circ Res* 2019;124:1786–95. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.314118>
- ^{1204.} Giannini F, Baldetti L, Konigstein M, Rosseel L, Ruparella N, Gallone G, et al. Safety and efficacy of the reducer: a multi-center clinical registry—REDUCE study. *Int J Cardiol* 2018;269:40–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.116>
- ^{1205.} Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1505–35. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1236>
- ^{1206.} Adamo M, Grasso C, Capodanno D, Rubbio AP, Scandura S, Giannini C, et al. Five-year clinical outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: insights from the multicenter GRASP-IT registry. *Am Heart J* 2019;217:32–41. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.015>
- ^{1207.} Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022;43:3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
- ^{1208.} Praz F, Muraru D, Kreidel F, Lurz P, Hahn RT, Delgado V, et al. Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. *EuroIntervention* 2021;17:791–808. <https://doi.org/10.4244/eij-d-21-00695>
- ^{1209.} Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, Naik H, Makkar R, Tadros P, et al. Transcatheter repair for patients with tricuspid regurgitation. *New Engl J Med* 2023;388:1833–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300525>
- ^{1210.} Sogaard R, Diederichsen ACP, Rasmussen LM, Lambrechtsen J, Steffensen FH, Frost L, et al. Cost effectiveness of population screening vs. no screening for cardiovascular disease: the Danish Cardiovascular Screening trial (DANCAVAS). *Eur Heart J* 2022; 43:4392–402. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac488>
- ^{1211.} Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:375–410. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2007.04.001>