



# Revista Argentina de Cardiología

# Argentine Journal of Cardiology

Enero 2026

Vol. 94 SUPL. 1

ISSN 0034-7000

[www.rac.sac.org.ar](http://www.rac.sac.org.ar)

## Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos

### Actualización 2025

**SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA**



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ORGANO CIENTIFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

## COMITÉ EDITOR

**Director**  
JORGE THIERER  
Instituto Universitario CEMIC, CABA

**Director Adjunto**  
CLAUDIO C. HIGA  
Hospital Alemán, CABA

**Directores Asociados**  
ERNESTO DURONTO  
Fundación Favaloro, CABA  
JUAN PABLO COSTABEL  
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA  
WALTER M. MASSON  
Instituto Universitario Hospital Italiano, CABA  
JAVIER GUETTA  
Instituto Universitario CEMIC, CABA  
GASTÓN RODRIGUEZ GRANILLO  
Instituto Médico ENERI, Clínica La Sagrada Familia (CABA)  
SANDRA SWIESZKOWSKI  
Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA

**Delegado por la SAC**  
CHRISTIAN SMITH  
Hospital Felipe Arnedo, Clorinda Formosa

**Editor de Ciencias básicas**  
BRUNO BUCHHOLZ  
Universidad de Buenos Aires

**Vocales**  
MARIANO FALCONI  
Instituto Universitario Hospital Italiano, CABA  
LUCRECIA BURGOS  
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA  
JOSÉ LUIS BARISANI  
Hospital Presidente Perón, Avellaneda, Buenos Aires  
JORGE CARLOS TRAININI  
Hospital Presidente Perón, Avellaneda, Buenos Aires  
GUILLERMO ERNESTO LINIADO  
Hospital Argerich, CABA  
ELIÁN GIORDANINO  
Clínica Las Condes, Santiago de Chile  
MARIANO TREVÍSÁN  
Sanatorio San Carlos, Bariloche, Río Negro  
BIBIANA MARÍA DE LA VEGA  
Hospital Zenón Santillán, Universidad Nacional de Tucumán

**Consultor en Estadística, Buenos Aires**  
JAVIER MARIANI  
Hospital El Cruce, Buenos Aires

**Coordinación Editorial**  
PATRICIA LÓPEZ DOWLING

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARG)  
GUILLERMO KREUTZER (ARG)

JOSÉ NAVIA (ARG)

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)  
University of Perugia School of Medicine, Perugia  
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU)  
Masonic Medical Research Laboratory  
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU)  
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of Medicine  
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)  
Queen's University, Kingston  
BAZÁN, MANUEL (CUBA)  
INCOR, La Habana  
BLANKSTEIN, RON  
Harvard Medical School (EEUU)  
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)  
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona  
CABO SALVADOR, JAVIER  
Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)  
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autónoma de Barcelona  
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)  
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, Paris  
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU)  
UCSD Medical Center, San Diego, California  
DI CARLI, MARCELO (EE.UU)  
Harvard Medical School, Boston, MA  
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)  
Instituto Cardiológico. Quirónsalud-Teknon, Barcelona  
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU)  
Lankenau Medical Center, Medical Science Building, Wynnewood, PA  
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis  
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)  
University of Alberta, Edmonton, Alberta  
FERRARIO, CARLOS (EE.UU)  
Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem  
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)  
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London  
FUSTER, VALENTIN (EE.UU)  
The Mount Sinai Medical Center, New York  
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)  
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina  
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)  
Department of Cardiology, A Coruña University Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)  
St George's University of London, Cardiovascular Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London  
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU)  
Aurora Cardiovascular Services  
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU)  
Duke University Medical Center, Durham  
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)  
Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación La Paz, Madrid  
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)  
European Heart Journal, Zurich Heart House, Zürich, Switzerland  
MARZILLI, MARIO (ITALIA)  
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology, University Hospital of Pisa  
MAURER, GERALD (AUSTRIA)  
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg  
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)  
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig  
NANDA, NAVIN (EE.UU)  
University of Alabama at Birmingham, Birmingham  
NEUBAUER, STEFAN  
University of Oxford and John Radcliffe Hospital (GRAN BRETAÑA)  
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)  
Department of Cardiology, Stavanger University Hospital, Stavanger  
PALACIOS, IGOR (EE.UU)  
Massachusetts General Hospital  
PANZA, JULIO (EE.UU)  
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC  
PICANO, EUGENIO (ITALIA)  
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa  
PINSKI, SERGIO (EE.UU)  
Cleveland Clinic Florida  
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)  
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen  
SERRUYS, PATRICK W.  
Imperial College (GRAN BRETAÑA)  
SICOURI, SERGE (EE.UU)  
Masonic Medical Research Laboratory, Utica  
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)  
University of Toronto, Ontario  
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)  
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti  
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU)  
Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans  
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)  
University of Calgary, Calgary, Alberta  
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU)  
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

### COMISIÓN DIRECTIVA

**Presidente**  
PABLO G. STUTZBACH

**Presidente Electo**  
SERGIO J. BARATTA

**Vicepresidente 1º**  
MIRTA DÍEZ

**Vicepresidente 2º**  
RICARDO LEÓN DE LA FUENTE

**Secretario**  
SANDRA SWIESZKOWSKI

**Tesorero**  
JUAN PABLO COSTABEL

**Prosecretario**  
IVÁN CONSTANTIN

**Protesorero**  
YANINA CASTILLO COSTA

**Vocales Titulares**  
GABRIELA SONIA ZEBALLOS  
KAREN WAISTEN

MARIANA CORNELLI

**Vocal Suplentes**  
MIRIAM GEORGINA DÍAZ  
CLAUDIA GABRIELA BUCAY  
FEDERICO JOSÉ LANDETA  
JORGE GUSTAVO ALLIN

**Presidente Anterior**  
VÍCTOR M. MAURO

## Revista Argentina de Cardiología

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

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

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

**VOL 94 SUPLEMENTO 1 2026**

## Dirección Científica y Administración

Acuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: (+5411) 5031-5884 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

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

# Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

### Director

Juan A. Gagliardi<sup>MTSAC</sup>

### Secretarios

María Laura Estrella  
Giuliana Tresenza

### Coordinadores

Alejandro Meretta<sup>MTSAC</sup>  
Susana Llois<sup>MTSAC</sup>  
Fabián Ferroni  
Germán Cestari  
Guillermo Suárez  
Fernando José Sokn<sup>MTSAC</sup>  
Hernán Cohen Arazi<sup>MTSAC</sup>  
Andrés Ahuad Guerrero<sup>MTSAC</sup>

### Miembros

Roxana Campisi<sup>MTSAC</sup>  
María Victoria Carvelli<sup>MTSAC</sup>  
Gustavo Castiello<sup>MTSAC</sup>  
Mariana Cornelí<sup>MTSAC</sup>  
Alejandro Deviggiano<sup>MTSAC</sup>  
María Laura Estrella  
Fernando Guardiani<sup>MTSAC</sup>  
Guillermo Jaimovich<sup>MTSAC</sup>  
Silvia Makhoul<sup>MTSAC</sup>  
María Jorgelina Medus  
María Fernanda Merani<sup>MTSAC</sup>  
Sebastián Peralta<sup>MTSAC</sup>  
Gabriel Perea<sup>MTSAC</sup>  
María Paz Ricapito<sup>MTSAC</sup>  
Pablo Schygiel  
Giuliana Tresenza

### Coordinación ACN:

Guadalupe Pagano

Los autores recomiendan citar este documento de esta forma:

Gagliardi JA, Meretta A, Llois S, Ferroni F, Cestari G, Suárez G y cols. Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos. Rev Argent Cardiol 2026;94:1-60. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.s1>

# SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## ÁREA DE CONSENSOS Y NORMAS

### Director

Mario Spennato<sup>MTSAC</sup>

### Subdirector

Santiago Lynch<sup>MTSAC</sup>

### Secretaria

Guadalupe Pagano

### Vocales

Gustavo Castiello<sup>MTSAC</sup>

Ana Mallio

Ramiro García Manghi

Paola Rojas

### Comité Asesor

Sebastián Peralta<sup>MTSAC</sup>

Maximiliano de Abreu<sup>MTSAC</sup>

Gustavo Giunta<sup>MTSAC</sup>

*Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta.*

*La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.*



# Índice

---

Introducción.....	1
Consideraciones generales.....	2
Nomenclatura.....	3
Clase de recomendación.....	3
Nivel de evidencia.....	3
Epidemiología.....	3
Diagnóstico y Evaluación.....	3
Interrogatorio.....	3
Cualidades del dolor anginoso.....	4
Exámenes complementarios.....	5
Electrocardiograma en reposo.....	5
Laboratorio.....	5
Radiografía de tórax.....	6
Holter Electrocardiográfico 24 hs.....	7
Ecocardiograma en reposo.....	7
Resonancia Magnética Cardiaca en Reposo.....	7
Estudios funcionales con estrés.....	8
Angiografía Coronaria por Tomografía Computarizada.....	11
Angiografía Coronaria Invasiva.....	12
Estratificación de riesgo en enfermedad coronaria crónica.....	13
Algoritmo propuesto para estratificación de riesgo en SCC.....	14
Conclusión.....	15
Tratamiento médico no farmacológico.....	15
Rehabilitación cardiovascular.....	15
Tratamiento Farmacológico para el Alivio Sintomático.....	17
Consideraciones Generales.....	17
Nitratos.....	18
Nitratos de acción prolongada.....	18
BetaBloqueantes.....	18
Antagonistas Cálcicos.....	21
Ivabradina.....	22
Trimetazidina.....	23
Ranolazina.....	24
Nicorandil.....	25
Fármacos antiinflamatorios para prevención de eventos.....	25
Colchicina.....	25
Alopurinol.....	26

---

Revascularización en los Síndromes Coronarios Crónicos.....	27
Introducción.....	27
Indicación apropiada de la revascularización miocárdica.....	27
La isquemia en el centro de la discusión.....	27
Los síntomas también en la discusión.....	28
Modalidad de revascularización, viabilidad miocárdica y función sistólica ventricular izquierda deteriorada.....	28
Revascularización completa versus revascularización incompleta.....	30
Evaluación clínica del riesgo y de la complejidad anatómica.....	30
Elección de la modalidad de revascularización miocárdica.....	31
Enfermedad coronaria de uno o dos vasos.....	31
Enfermedad coronaria del tronco de coronaria izquierda no protegido.....	31
Pacientes con enfermedad coronaria multivaso (con o sin TCI).....	32
Impacto de la guía de presión en intervenciones coronarias multivaso.....	33
Adherencia, Cumplimiento y Seguimiento.....	35
Concepto de adherencia y cumplimiento para el seguimiento de SCC.....	35
¿Qué es Seguimiento?.....	36
Objetivos.....	36
Esquema de manejo global centrado en el paciente.....	36
Manejo de los factores de riesgo cardiovascular y sus tratamientos.....	36
Recomendaciones en el Seguimiento.....	36
Desarrollo del Seguimiento.....	37
Seguimiento en pacientes sintomáticos y/o con progresión.....	37
Seguimiento en pacientes asintomáticos.....	37
Examen físico en el seguimiento.....	37
Electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo.....	37
Re-estratificación pronóstica y diagnóstica complementaria.....	37
Terapia farmacológica.....	39
Educación, evaluación socioambiental y adherencia.....	39
Seguimiento de pacientes con enfermedad renal crónica y en diálisis.....	40
Cesación tabáquica.....	41
Indicación de cesación tabáquica.....	41
Consejo breve y entrevista motivacional.....	41
Grupos de autoayuda.....	42
Fármacos.....	42
SCC en Personas Mayores.....	43
Introducción.....	43
Fisiopatología.....	43
Epidemiología y presentación clínica.....	43
Evaluación y diagnóstico.....	43
Tratamiento.....	44
Conclusiones.....	46
Bibliografía.....	47

## Introducción

En el Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos publicado por la Sociedad Argentina de Cardiología en 2020 (1) adoptamos el concepto propuesto por la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) de síndromes coronarios crónicos (SCC) en contraposición con los síndromes coronarios agudos para denominar una serie de escenarios de la cardiopatía isquémica crónica estable. (2) Recientemente y basado en un mejor conocimiento de la fisiopatología se ha propuesto una nueva definición de SCC estableciendo que: “son una gama de presentaciones clínicas o síndromes que surgen debido a alteraciones estructurales o funcionales relacionadas con enfermedades crónicas de las arterias coronarias y/o la microcirculación. Estas alteraciones pueden provocar un desequilibrio transitorio y reversible entre la demanda miocárdica y el aporte sanguíneo de oxígeno, lo que resulta en hipoperfusión (isquemia), generalmente (pero no siempre) provocada por el esfuerzo, las emociones u otras situaciones de estrés, y pueden manifestarse como angina de pecho, otras molestias torácicas o disnea, o ser asintomáticas. Aunque estables durante largos períodos, las enfermedades coronarias crónicas suelen ser progresivas y pueden desestabilizarse en cualquier momento con el desarrollo de un síndrome coronario agudo (SCA). (3)

Nuestra comprensión de la fisiopatología del SCC ha cambiado significativamente, pasando de un modelo simple a uno más complejo y dinámico. Los conceptos antiguos definían a la estenosis aterosclerótica fija, focal y limitante del flujo en una arteria coronaria de tamaño grande o mediano como un requisito indispensable para inducir isquemia miocárdica y dolor torácico isquémico (angina de pecho). Sin embargo, los conceptos actuales han ampliado esta visión, reconociendo que tanto las alteraciones estructurales como funcionales en las coronarias, tanto a nivel macrovascular como microvascular, pueden contribuir a la isquemia transitoria del miocardio.

A nivel macrovascular, no solo las estenosis fijas que limitan el flujo, sino también las lesiones ateroscleróticas difusas sin estrechamiento luminal identificable pueden causar isquemia bajo condiciones de estrés. (4) Además, anormalidades estructurales como el puente muscular y anomalías arteriales congénitas, o incluso el vasoespasmo epicárdico, pueden ser responsables de la isquemia transitoria. (5,6) A nivel microvascular, la disfunción coronaria ha sido reconocida como un factor prevalente en el espectro completo de los SCC. (7)

Las anormalidades tanto funcionales como estructurales en la microcirculación pueden causar angina e isquemia, incluso en pacientes con enfermedades no obstructivas en las arterias coronarias epicárdicas, lo que da lugar al diagnóstico de angina con arterias coronarias no obstructivas (ANOCA - del inglés: *angina with non obstructive coronary artery disease*-) o isquemia con arterias coronarias no obstructivas (INOCA - del inglés: *ischemia with non obstructive coronary artery disease*-).

Por último, se reconoce que condiciones sistémicas o extracoronarias, como la anemia, taquicardia, cambios en la presión arterial, hipertrofia miocárdica y fibrosis, pueden contribuir a la compleja fisiopatología de la isquemia miocárdica no aguda. (8) Los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de la aterosclerosis coronaria epicárdica también promueven la disfunción endotelial y alteraciones en la vasomotilidad de todo el árbol coronario, incluidas las arteriolas que regulan el flujo y la resistencia coronaria, y afectan negativamente los capilares miocárdicos. Como consecuencia, se puede generar una falta de vasodilatación mediada por flujo en las arterias conductivas epicárdicas, así como vasoconstricción en la macro y microcirculación coronaria. Es importante destacar que diferentes mecanismos de isquemia pueden ocurrir simultáneamente en un mismo paciente, lo que contribuye a la complejidad de la enfermedad.

Este enfoque ampliado refleja la realidad de que la isquemia miocárdica crónica no siempre está asociada con una obstrucción fija de las arterias coronarias, sino que puede implicar una combinación de factores macro y microvasculares.

En la práctica se consideran los siguientes escenarios clínicos:

1. Pacientes sintomáticos con angina estable y/o disnea de esfuerzo o estrés reproducible o isquemia causada por obstrucciones coronarias epicárdicas.
2. Pacientes con angina o isquemia causada por alteraciones vasomotoras epicárdicas o alteraciones microvasculares funcionales o estructurales en ausencia de enfermedad coronaria epicárdica obstructiva (ANOCA / INOCA).
3. Pacientes estabilizados pos SCA o luego de una revascularización.
4. Pacientes estables con insuficiencia cardíaca de origen isquémico o cardiometabólico.
5. Sujetos asintomáticos en quienes se detecta enfermedad coronaria en estudios de control o screening.

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

En este Consenso no nos referiremos a aquellos pacientes ANOCA/INOCA ni aquellos con insuficiencia cardíaca de origen isquémico, ya que se incluyen dentro de las guías de diagnóstico y tratamiento específicas. (9,10) Si bien no hemos realizado un apartado especial para cada uno de los escenarios restantes, a lo largo del Consenso se presentan consideraciones específicas cuando corresponden.

### Consideraciones generales

La prevención primaria contemporánea, que incluye tanto cambios en el estilo de vida como terapia médica dirigida por guías, ha provocado una disminución en la prevalencia estandarizada por edad de la aterosclerosis coronaria epicárdica obstructiva en pacientes con sospecha de SCC. (11,12) Esta mejora ha llevado a una revisión y actualización de los modelos de predicción de riesgo diagnóstico y pronóstico previamente utilizados para identificar la enfermedad arterial coronaria obstructiva en pacientes con sospecha de angina de pecho, debido a que la aterosclerosis coronaria ahora es menos prevalente. (13,14) Como consecuencia de estos avances, las herramientas diagnósticas también han tenido que adaptarse.

Vaya como ejemplo algunos de los temas que se desarrollan en este consenso. La angiografía por tomografía computarizada coronaria (ACTC) ha emergido como una herramienta cada vez más adoptada para detectar y evaluar la aterosclerosis coronaria epicárdica. La angiografía coronaria invasiva, no solo permite la evaluación de las estenosis significativas en las arterias coronarias, si no que se ha transformado en una prueba funcional. Actualmente, incluye evaluaciones hemodinámicas de las estenosis epicárdicas, pruebas provocativas para detectar espasmo epicárdico o microvascular, y una evaluación funcional de la disfunción microvascular coronaria.

A nivel diagnóstico, se ha incrementado el interés por métodos de imagen no invasivos como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética cardiaca (RMC) con estrés y las cámaras gamma con detectores CZT, que permiten una evaluación precisa y cuantitativa de la microcirculación coronaria, lo que mejora la capacidad para detectar alteraciones funcionales en la circulación coronaria, especialmente a nivel microvascular.

En cuanto al tratamiento médico, el enfoque ha cambiado sustancialmente con avances que han mejorado considerablemente la supervivencia en pacientes con SCC, y al mismo tiempo ha significado una dificultad en la demostración de los beneficios de la terapia invasiva temprana. No obstante, la revascularización sigue siendo beneficiosa para los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva de alto riesgo, no solo para aliviar los síntomas, sino también para prevenir eventos graves como el infarto y la muerte cardíaca. En algunos pacientes, la revascularización puede incluso mejorar la sobrevida general a largo plazo. La intervención coronaria percutánea ofrece un mayor alivio de la angina en pacientes con angina estable y evidencia de isquemia, incluso cuando están recibiendo una terapia antianginosa mínima o nula, lo que confirma los efectos beneficiosos de la revascularización en estos pacientes.

Esta guía ha sido diseñada, redactada y supervisada con el objetivo de establecer un consenso actualizado sobre el nivel de recomendación y evidencia en las conductas diagnósticas y terapéuticas aplicables a los SCC, a partir de las evidencias científicas más recientes, el análisis exhaustivo de la bibliografía actualizada, la experiencia clínica en el manejo de esta patología y las condiciones locales que influyen en su implementación en el contexto nacional.

El objetivo principal de esta guía de práctica clínica sigue siendo proporcionar apoyo a médicos asistenciales y a sus pacientes, ayudándoles a tomar las mejores decisiones diagnósticas y terapéuticas en relación con las entidades clínicas que componen los SCC. A través de un enfoque educativo-asistencial, las guías buscan promover un impacto positivo en la salud de la población, favoreciendo la implementación de estrategias que se fundamentan en la evidencia científica más actual.

Es importante resaltar que, aunque ninguna guía debe ser considerada como un mandato rígido, su aplicación está orientada a ser un soporte decisional que complementa, pero no reemplaza, el juicio clínico del médico. Las guías de práctica clínica son herramientas que también se emplean con fines educativos en la formación profesional, en la evaluación de tratamientos por parte de financiadores y como marco de referencia para la implementación de políticas de salud, dado que su desarrollo sigue criterios sistematizados para seleccionar la mejor evidencia disponible. Sin embargo, es esencial reconocer que su uso debe estar alineado con los contextos clínicos particulares, las características del paciente y el entorno sanitario, cultural, social y económico de cada situación.

Por lo tanto, las recomendaciones contenidas en este documento deben ser vistas como lineamientos generales, fundamentados en la mejor evidencia científica disponible hasta el momento, pero adaptables a la práctica clínica individual. En ningún caso deben considerarse como reglas estrictas o verdades absolutas, sino como una herramienta flexible que permite personalizar el manejo de los pacientes según las circunstancias específicas de cada uno.

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

Los integrantes del Comité de Redacción de este Consenso fueron seleccionados conjuntamente por el Director del documento y el ACN, teniendo en cuenta su experiencia y conocimiento en el tema, e incluyen representantes de los consejos científicos relacionados con la temática abordada. Las recomendaciones brindadas en

este Consenso fueron evaluadas y aprobadas por el Director y los miembros del Comité de Redacción siguiendo la normativa del reglamento.

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

### Nomenclatura

#### Clase de recomendación

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

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

#### Nivel de evidencia

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

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

### Epidemiología

La enfermedad coronaria crónica constituye un grupo heterogéneo de patologías, lo que dificulta hacer afirmaciones generales desde el punto de vista epidemiológico. Por tal motivo, nos centraremos en los pacientes con angina crónica estable, que representa el subgrupo con mayor evidencia epidemiológica disponible en la actualidad. (1)

En muchas regiones del mundo, la prevalencia de la enfermedad coronaria crónica ha disminuido, y esto puede atribuirse en gran parte, a los avances en la prevención primaria, el control de los factores de riesgo y las mejoras en el tratamiento. Según datos recientes de diferentes registros, la proporción de personas con angina crónica estable en población general ha disminuido significativamente en las últimas décadas en países desarrollados. (15,16)

La angina crónica estable afecta aproximadamente al 1,5–3 % de la población adulta a nivel mundial, alcanzando el 5 % o más en determinadas regiones como Europa del Este y Asia Central. (12) La prevalencia se incrementa con la edad, observando que en personas menores de 40 años es inferior al 1 %, y en la población mayor de 65 años puede alcanzar entre el 10 y el 15 %. (17) Si bien los hombres presentan una mayor incidencia de eventos coronarios, se observa una leve predominancia de la angina crónica estable en mujeres, con una razón aproximada de 1,2 a 1. (18) Dentro del grupo de pacientes con enfermedad coronaria estable, alrededor del 40 % presenta episodios anginosos, aunque en muchos casos estos síntomas tienden a remitir bajo tratamiento médico conservador. (19)

En conclusión, se observa una tendencia general, incluso en nuestro país, que sugiere una disminución en la incidencia y prevalencia global, reflejando los efectos del mejor control de los factores de riesgo y la implementación de estrategias preventivas más efectivas, aunque continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en regiones con menor acceso a cuidado de salud.

### Diagnóstico y Evaluación

El diagnóstico y la evaluación de los síndromes coronarios crónicos incluyen, el interrogatorio y examen médico, para identificar características del dolor torácico y presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes tipo II, tabaquismo, sobrepeso, etc), antecedentes de enfermedad vascular periférica, infarto o revascularización coronaria previa, pruebas de laboratorio (factores bioquímicos de riesgo) y pruebas cardíacas específicas que pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico. (2,20,21)

### Interrogatorio

El objetivo principal del interrogatorio es el diagnóstico y detección del SCC, así como evaluar el perfil clínico de riesgo mediante la identificación de factores de riesgo cardiovascular (Clase I – Nivel de Evidencia C).

Los pacientes con dolor torácico deben ser evaluados a través de la historia clínica y examen físico para establecer el diagnóstico probable de SCC (Clase I - Nivel de Evidencia C).

#### Cualidades del dolor anginoso

##### Características

La historia clínica sigue siendo la piedra angular del diagnóstico del dolor torácico, es fundamental el interrogatorio sobre las características del dolor, si bien normalmente se necesitan otras pruebas objetivas para confirmar el diagnóstico, descartar otros posibles y evaluar la gravedad de la enfermedad subyacente. (22) Debe enfatizarse que actualmente muchos pacientes no presentan los síntomas característicos de angina y que estos pueden variar con la edad, el sexo, la clase socioeconómica y el lugar de residencia. Actualmente, alrededor del 70% de los pacientes con sospecha de SCC tienen síntomas menos característicos y 10-15% disnea de esfuerzo. (23,24)

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

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

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

#### Localización – irradiación

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

#### Duración – frecuencia

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

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

La exacerbación de los síntomas después de una comida copiosa o al levantarse por la mañana es típico de la angina.

La angina puede disminuir al continuar el ejercicio o al realizar un segundo esfuerzo (angina de calentamiento). (25)

La angina atípica consiste frecuentemente en dolor torácico que se asemeja a la angina típica en cuanto a la localización y características, responde a nitritos, pero no tiene factor precipitante. Normalmente el dolor aparece en reposo con baja intensidad, aumenta de intensidad lentamente al máximo y desaparece lentamente. La causa más probable se asocia con vasoespasmo coronario. (26,27)

Otra presentación atípica es el dolor de localización y características anginoso que se desencadena con el esfuerzo, pero aparece algún tiempo después de éste y responde mal a los nitritos (angina microvascular). (28)

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

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

**Tabla 1.** Cualidades del dolor anginoso.

ANGINA TÍPICA	Cumple con las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor opresivo retroesternal o precordial</li> <li>• Provocado por los esfuerzos o estrés</li> <li>• Cede con el reposo o nitritos</li> </ul>
ANGINA ATÍPICA O PROBABLE	Cumple con solo 2 de las características
DOLOR NO ANGINOSO	Cumple con una o ninguna de las características

**Tabla 2.** Clasificación de la gravedad de la angina según la Canadian Canadian Cardiovascular Society (CCS). (29)

Clase I	<i>La actividad física habitual, como caminar y subir escaleras, no produce angina. Aparece angina con ejercicio extenuante, rápido o prolongado durante el trabajo o el ocio.</i>
Clase II	<i>Ligera limitación de la actividad física habitual. Aparece angina al caminar o subir escaleras rápidamente, caminar o subir escaleras después de las comidas, con frío, viento o estrés emocional o solo a primera hora de la mañana; al caminar más de dos manzanas (equivale 100-200 mts) en terreno llano o subir más de un piso de escaleras a paso normal y en condiciones normales.</i>
Clase III	<i>Marcada limitación de la actividad física habitual. Aparece la angina al caminar 100 – 200 mts en terreno llano o subir un piso por escaleras en condiciones y paso normal.</i>
Clase IV	<i>Incapacidad para desarrollar cualquier actividad física sin angina. El síndrome anginoso puede estar presente en reposo.</i>

### Perfil de riesgo

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

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

### Exámenes complementarios

Si bien existen numerosas pruebas que se podrían utilizar, es necesario determinar en primer lugar las probabilidades pre-test para lograr un óptimo uso de los recursos y poder interpretar adecuadamente los resultados de los mismos. (3,30,31)

La evaluación inicial del paciente debe incluir el electrocardiograma en reposo, análisis básicos de laboratorio y en casos seleccionados radiografía de tórax y evaluación de la función pulmonar, para luego avanzar con la evaluación de la función ventricular izquierda y el compromiso valvular.

### Electrocardiograma en reposo

El ECG de 12 derivaciones en reposo debe realizarse en:

- Todos los pacientes en la evaluación inicial (Clase I, Nivel de Evidencia C) (32-34).
- Todo paciente con dolor precordial (Clase I, Nivel de Evidencia C).
- Pacientes sin causa obvia de dolor torácico no cardíaco (Clase I, Nivel de Evidencia B).

Puede ser normal incluso en angina estable, pero no descarta isquemia. Puede mostrar signos de enfermedad coronaria previa (infarto, alteraciones de repolarización).

El ECG basal sirve como referencia para comparaciones futuras.

Puede detectar otras patologías relevantes: miocardiopatía hipertrófica, bloqueos, arritmias, preexcitación.

Es útil para estratificación de riesgo cuando se realiza durante dolor torácico, identificando cambios dinámicos isquémicos (Tabla 3).

**Tabla 3.** Recomendaciones para la realización de electrocardiograma

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda realizar un ECG reposo en el momento de la presentación inicial	I	C
Se recomienda realizar a todos los pacientes un ECG durante o inmediatamente después de un episodio de dolor torácico	I	C

### Laboratorio

Las pruebas de laboratorio son útiles para identificar las posibles causas de isquemia, establecer factores de riesgo cardiovascular y enfermedades asociadas, y para determinar el pronóstico.

Se recomienda la realización de hemograma, perfil lipídico, glucemia y creatininemia en pacientes con SCC (Clase I - Nivel de Evidencia B).

La hemoglobina y la hormona tiroidea pueden dar información relacionada con posibles causas de isquemia. (35)

En todos los pacientes con sospecha de enfermedad coronaria se debe determinar la glucemia en ayunas y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y si no son concluyentes se debe realizar curva de tolerancia oral a la glucosa. (36,37)

La HbA1c predice resultados en paciente diabéticos y no diabéticos(38,39) y el manejo de los pacientes con diabetes mellitus debe realizarse según las guías específicas (Clase I - Nivel de Evidencia B).

Evaluar el perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos) para determinar el perfil de riesgo y adecuar el tratamiento (Clase I - Nivel de Evidencia C). (40)

Se recomienda la realización de perfil lipídico cada 3 a 12 meses dado que aumenta la adherencia al tratamiento de los pacientes y permite evaluar si el paciente se encuentra con valores de acuerdo con las metas según su riesgo cardiovascular. (41,42)

Se recomienda realizar un hepatograma antes de iniciar estatinas y controlar a los 3 meses. De no presentar alteraciones en el hepatograma, se controlará a los 12 meses salvo que por aparición de síntomas haya que solicitarlo.

No se recomienda la medición sistemática de creatin-fosfoquinasa (CPK) salvo ante la aparición de síntomas musculares.

Se debe evaluar la función renal, pues la misma puede estar asociada a hipertensión arterial, diabetes o enfermedad renovascular y tener impacto negativo en el pronóstico (43-45) (Clase I - Nivel de Evidencia B).

Los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva y el fibrinógeno tienen un valor limitado más allá de los factores tradicionales de riesgo. 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. Estos pacientes podrían beneficiarse de una reducción adicional del cLDL mediante tratamientos hipolipemiantes adicionales.

Se debe realizar marcadores de daño miocárdico en pacientes con sospecha de inestabilidad. Si en este caso se obtienen resultados elevados se debe continuar según las guías de síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) (46) (Clase I - Nivel de Evidencia A).

No se recomienda la evaluación sistemática de los niveles de troponina en pacientes con SCC.

No hay suficiente evidencia para recomendar la determinación sistemática de BNP, marcadores de hemostasia o pruebas genéticas. (47-49)

**Tabla 4.** Recomendaciones para las determinaciones de laboratorio en SCC

Determinación	Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Hemograma, perfil lipídico, glucemia, cretininemia	Realizar en todos los pacientes	I	B
Glucemia en ayunas + HbA1c	En todos los pacientes con sospecha de enfermedad coronaria	I	B
Curva de tolerancia oral a la glucosa	Si la glucemia y/o HbA1c no son concluyentes	I	B
HbA1c	Predice evolución (utilizar guías específicas de diabetes)	I	B
Perfil lipídico	Para evaluar el riesgo y tratamiento; control cada 3-12 meses	I	C
Función renal	En todos los pacientes; impacto pronóstico	I	B
Marcadores de inflamación, proteína C reactiva y el fibrinógeno	En pacientes ya tratados con estatinas como marcadores de riesgo	IIa	B
Marcadores de daño miocárdico	Solo si hay sospecha de inestabilidad (continuar según guías de SCASEST)	I	A
Troponinas de rutina	No recomendadas en SCC estable	III	C
BNP, hemostasia, pruebas genéticas	No recomendadas sistemáticamente	III	C

#### Radiografía de tórax

La radiografía de tórax se utiliza frecuentemente para examinar a los pacientes con dolor torácico: sin embargo, en los SCC no proporciona información específica para el diagnóstico ni la estratificación de riesgo.

Es útil en la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar o para descartar causa de dolor torácico en presentaciones atípicas.

**Tabla 5.** Recomendaciones para la indicación de radiografía de tórax en los pacientes con SCC

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Puede realizarse como estudio complementario en la evaluación inicial del paciente con SCC	IIa	B
Realizar radiografía de tórax en pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca (detección de signos de congestión pulmonar, derrame pleural, etc)(50)	I	C
Puede ser útil en la evaluación de síntomas torácicos atípicos, diagnóstico diferencial con patología pulmonar, pleural, mediastinal)	IIa	C
Es opcional en el seguimiento para comparación con estudios previos (dependiente del cuadro clínico)	IIb	C

### Holter Electrocardiográfico 24 hs

El registro ambulatorio de ECG de 24 hs puede revelar la presencia de isquemia miocárdica, pero en raras ocasiones ofrece información adicional a las pruebas funcionales. (51) Tampoco hay evidencia suficiente para su utilización sistemática para evaluar el pronóstico.

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

**Tabla 6.** Recomendaciones para la indicación de Holter en SCC

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Debe realizarse un Holter de 24 hs en pacientes con SCC y sospecha de arritmia	I	C
Podría ser útil en pacientes con sospecha de angina por vasoespasmo coronario (requiere equipo especial)	IIa	B

### Ecocardiograma en reposo

La ecocardiografía, tanto en reposo como bajo estrés inducido por ejercicio o mediante fármacos inotrópicos o vasodilatadores, es una herramienta diagnóstica fundamental para evaluar diversos aspectos de la enfermedad coronaria (EC). Permite detectar anomalías en la motilidad parietal en reposo, alteraciones en la respuesta contrátil, así como evaluar la perfusión microvascular y el flujo en las arterias coronarias epicárdicas. Además, la ecocardiografía en reposo resulta útil para identificar otras causas de dolor torácico, como derrame pericárdico, disección aórtica o embolia pulmonar. (3,52,53)

La medición estándar de la función global ventricular izquierda es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), obtenida mediante ecocardiografía bidimensional (2D) o tridimensional (3D). En modalidad 2D, se emplea el método biplano de discos (Simpson modificado). Sin embargo, en presencia de alteraciones regionales del movimiento de la pared ventricular, se prefiere la modalidad 3D, ya que permite medir los volúmenes y la fracción de eyección (FEy) sin hacer suposiciones geométricas, siendo más precisa y reproducible cuando la calidad de imagen es adecuada. (1) A pesar de sus ventajas, la ecocardiografía 3D presenta limitaciones, como menor resolución temporal, disponibilidad limitada y necesidad de mayor experiencia técnica en su realización e interpretación. Además, el análisis visual de la contractilidad regional presenta limitaciones, por lo que técnicas avanzadas como el análisis de la deformación miocárdica (*strain*) permiten detectar alteraciones más sutiles. Asimismo, parámetros emergentes como el trabajo miocárdico global también pueden aportar valor diagnóstico en pacientes con función ventricular aparentemente conservada, pero con sospecha clínica de SCC. (54,55)

Con el fin de perfeccionar la estratificación del riesgo y guiar el tratamiento se recomienda realizar un ecocardiograma transtorácico en reposo en todos los pacientes con SCC (Tabla 7).

**Tabla 7.** Recomendaciones para la realización de un ecocardiograma en reposo

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda realizar un ecocardiograma en reposo para: 1) Excluir otras causas de dolor torácico 2) Identificar trastornos de la motilidad parietal regional que sugieren compromiso isquémico 3) Determinar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo para estratificación de riesgo 4) Evaluar la función diastólica 5) Evaluar la función ventricular derecha y estimar las presiones arteriales pulmonares.	I	C

### Resonancia Magnética Cardiaca en Reposo

La resonancia magnética cardiaca (RMC) es considerada el estándar de oro para la evaluación funcional del corazón, permitiendo la valoración precisa de la función ventricular, la viabilidad miocárdica, y la caracterización tisular. Además, la RMC aporta información pronóstica adicional sobre la función ventricular izquierda, la presencia de fibrosis y viabilidad, aspectos clave para la toma de decisiones terapéuticas y la selección de pacientes candidatos a revascularización. (3,56-59)

Con el realce tardío y las técnicas de T1/T2 mapping permiten diferenciar isquemia de miocardiopatías no isquémicas (por ejemplo: miocarditis, cardiopatía infiltrativa). Es útil para descartar enfermedades que simulan angina (miocardiopatía hipertrófica, pericarditis, miocarditis, amiloidosis).

**Tabla 8.** Recomendaciones para la realización de resonancia magnética cardiaca en reposo

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda la evaluación de la función ventricular y la viabilidad miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria candidatos a revascularización	I	B
Puede considerarse en la valoración de la función ventricular cuando otros métodos presentan dificultad técnica o resultados discordantes	IIb	B
No se recomienda en pacientes en quienes la información relevante ya fue obtenida con estudios de mayor disponibilidad y menor costo	III	C

#### Estudios funcionales con estrés

Los síndromes coronarios crónicos (SCC) representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovascular en el mundo. Su diagnóstico preciso y la adecuada estratificación del riesgo son fundamentales para definir estrategias terapéuticas que optimicen el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

El principio fisiopatológico de la enfermedad coronaria se basa en el desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno al miocardio, lo que provoca isquemia en territorios con perfusión comprometida.

En este contexto, las técnicas de imagen funcional desempeñan un papel central, ya que permiten detectar isquemia miocárdica, estimar su extensión y gravedad, y orientar la toma de decisiones terapéuticas. (60) Tradicionalmente, el enfoque diagnóstico se centró en la anatomía coronaria epicárdica, pero en los últimos años ha cobrado relevancia el escenario de los SCC sin lesiones coronarias significativas, donde la disfunción microvascular y la ateromatosis difusa emergen como mecanismos fisiopatológicos relevantes. Por ello, se recomienda incorporar en los algoritmos diagnósticos técnicas de imagen capaces de evaluar la circulación coronaria de manera integral.

Las modalidades de estrés empleadas para incrementar la demanda de oxígeno miocárdico incluyen (61):

- Ejercicio físico en cinta o bicicleta (método preferido por su carácter fisiológico y su mejor correlación con síntomas y capacidad funcional).
- Fármacos inotrópicos y vasodilatadores como dobutamina, dipiridamol y adenosina, a menudo combinados con atropina en ecocardiografía de estrés para alcanzar la frecuencia cardíaca objetivo.
- Marcapaseo programado, en pacientes con dispositivos, ajustando la estimulación hasta la frecuencia teórica máxima.

Es importante señalar que las anomalías regionales del engrosamiento parietal, utilizadas como marcador de isquemia, pueden no manifestarse si el incremento de la demanda es insuficiente o si el área afectada es pequeña (<10% del miocardio). En este sentido, el compromiso microvascular que no afecta el subendocardio, como ocurre en la angina con arterias coronarias no obstructivas (ANOCA/INOCA), puede ser subestimado si no se emplean técnicas adecuadas de evaluación funcional. (62)

#### Reserva de flujo coronario

Dentro del espectro de los síndromes coronarios crónicos (SCC), el síndrome INOCA/ANOCA (isquemia o angor con arterias coronarias no obstructivas) ha cobrado gran relevancia por su alta prevalencia, su asociación con eventos cardiovasculares adversos, la mala calidad de vida y el pronóstico desfavorable. (63,64)

Los mecanismos fisiopatológicos principales son (9):

- Vasoespasmo epicárdico
- Disfunción microvascular

En este contexto, la cuantificación de la reserva coronaria (RC) se ha consolidado como herramienta clave (*Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia B*), ya que permite evaluar de forma integral la macro y microcirculación(3,65,66). La RC se define como la relación entre el flujo miocárdico en hiperemia y el flujo en reposo, y refleja el impacto hemodinámico de estenosis epicárdicas, ateromatosis difusa, remodelado vascular y alteraciones microvasculares. (67-69)

En pacientes con síntomas de isquemia, pero arterias coronarias no obstructivas en angio-TC o coronariografía, debe sospecharse angina de origen microvascular. Para su evaluación, tecnologías como PET (“gold standard”, *Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia B*), la RMN y SPECT con detectores CZT permiten cuantificar el flujo sanguíneo miocárdico absoluto y la RC. (70,71)

También es posible obtener la reserva coronaria utilizando eco Doppler color, mayormente a nivel de la arteria DA utilizando vasodilatadores (74) (*Recomendación Clase IIb, Evidencia C*). (1,61)

Durante estas pruebas se aplican diferentes estímulos para identificar mecanismos de disfunción microvascular:

- Mecanismo dependiente del músculo liso: se evalúa utilizando un agente vasodilatador como el dipiridamol. Una respuesta anormal, con una RC menor a 2, sugiere disfunción microvascular mediada por alteraciones en el componente vasomotor (músculo liso vascular). (67)
- Mecanismo endotelio-dependiente: se explora mediante el test del frío. Una respuesta positiva, reflejada en una RC menor a 1,5, indica una disfunción microvascular de origen endotelial.

La elección de la técnica depende de la disponibilidad y experiencia del centro.

Estudios multicéntricos demostraron que una RFC reducida se asocia con anomalías en la contractilidad, menor reserva contráctil y signos de congestión inducida por estrés, constituyendo un parámetro pronóstico independiente de las alteraciones de la motilidad parietal. (72)

La reserva del flujo coronario por técnicas no invasivas también provee de una valiosa información para la toma de decisiones en la estratificación del riesgo coronario (ver estratificación del riesgo).

#### **Prueba ergométrica graduada**

La prueba ergométrica graduada (PEG) continúa siendo una prueba ampliamente disponible de bajo costo. Tradicionalmente, ha constituido la herramienta inicial en la evaluación de pacientes con sospecha de SCC, especialmente en aquellos con capacidad para realizar ejercicio, riesgo cardiovascular bajo o intermedio y sin alteraciones basales que dificulten la interpretación del segmento ST (*Recomendación Clase IIb, Nivel de Evidencia B*).

La PEG clásica consiste en el aumento progresivo de la carga de trabajo hasta alcanzar la fatiga, síntomas limitantes, cambios isquémicos en el ECG, arritmias, hipertensión excesiva, caída de la presión arterial o el 85% de la frecuencia cardíaca máxima esperada(73).

A pesar de su amplia disponibilidad, la PEG presenta baja sensibilidad para el diagnóstico de enfermedad coronaria obstructiva, en comparación con las técnicas modernas de imagen funcional y la angiotomografía coronaria. Por este motivo, se recomienda priorizar el uso de pruebas funcionales con imágenes en pacientes con sospecha de SCC. (3,74,75)

En este contexto, la PEG debería considerarse únicamente cuando no se disponga de métodos funcionales con imagen o como alternativa en centros con recursos limitados teniendo en cuenta su baja sensibilidad.

#### **Ecocardiografía de estrés**

La ecocardiografía de estrés constituye una herramienta diagnóstica eficaz para identificar isquemia miocárdica, mediante la valoración de anomalías regionales en el engrosamiento sistólico de la pared ventricular inducidas durante el estrés.

Dado que el proceso isquémico se inicia en el subendocardio —estructura que representa más del 50% del grosor parietal sistólico—, la prueba de estrés permite evidenciar precozmente alteraciones en el engrosamiento parietal dentro del territorio irrigado por arterias coronarias con estenosis significativa. (61)

Cuando se emplean estas estrategias que elevan la demanda de oxígeno, la ecocardiografía de estrés ha demostrado una precisión diagnóstica y una capacidad de estratificación de riesgos comparables a las de otras pruebas funcionales de imagen contemporáneas. (74)

Entre sus principales ventajas se destacan su amplia disponibilidad, bajo costo, rapidez, ausencia de radiación ionizante y seguridad para su repetición. No obstante, esta técnica es dependiente del operador, lo que puede afectar su reproducibilidad. Además, la calidad de imagen puede verse comprometida en pacientes con ventana ultrasónica inadecuada, lo que representa una limitación.

En caso de identificarse alteraciones del engrosamiento sistólico, se considera como predictor de alto riesgo en ecocardiografía de estrés la presencia de más de 3 segmentos con trastornos de motilidad parietal (mortalidad anual del 3%). (61)

Es importante destacar que la isquemia miocárdica también puede causar un engrosamiento sistólico temprano y tardío, que es posible medir con la deformación longitudinal del VI (strain miocárdico).

Asimismo, es posible la identificación y análisis de la contracción post-sistólica, como parámetro que indica isquemia o viabilidad miocárdica. (61)

Otros parámetros útiles al momento de evaluar pacientes con sospecha de SCC son la medición de la reserva de velocidad de flujo coronario (RVFC), obtenida mediante evaluación con eco Doppler de la arteria descendente anterior en condiciones de reposo y estrés(74), junto con la evaluación de la congestión pulmonar a través de la detección de líneas B en la ecografía pulmonar. (1,54)

Durante la ecocardiografía de estrés la determinación de la perfusión miocárdica mediante el uso de agentes intravenosos de contraste (microburbujas) no está disponible en Argentina. Estas microburbujas poseen la

capacidad de atravesar la microcirculación pulmonar y generar una opacificación homogénea de las cavidades cardíacas izquierdas, lo que permite una mejor definición del borde endocárdico, mayor precisión en la evaluación de la contractilidad regional y, por ende, en la detección de isquemia miocárdica. (76)

**Tabla 9.** Recomendaciones de ecocardiografía de estrés en el diagnóstico inicial ante la sospecha de síndrome coronario crónico (SCC), considerando la disponibilidad y experiencia del centro.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con sospecha de SCC y 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 eventos cardiovasculares mayores.	I	B
Durante la ecocardiografía de estrés se puede considerar la determinación de la reserva de flujo de la arteria descendente anterior izquierda para mejorar la estratificación del riesgo adicionalmente a la contractilidad regional y evaluar la función microvascular. (77)	IIb	B
Se define como una prueba de alto riesgo en caso de ecocardiografía de estrés el hallazgo de hipocinesia o acinesia inducidas por estrés en ≥ 3 de 16 segmentos. (61)	I	B

#### *Resonancia Magnética Cardiaca con Estrés*

La RMC de perfusión bajo estrés ofrece una alta sensibilidad y especificidad para la detección de isquemia miocárdica sin exposición a radiación. Además, la RMC aporta información pronóstica adicional sobre la función ventricular izquierda, la presencia de fibrosis y viabilidad, aspectos clave para la toma de decisiones terapéuticas y la selección de pacientes candidatos a revascularización. (3,56-59)

La RMC con estrés permite evaluar de manera no invasiva la presencia y extensión de isquemia inducible. Su ventaja radica en la excelente resolución espacial y la posibilidad de integrar en un único estudio la información anatómica, funcional y tisular. Según la ESC 2024, la RMC de estrés es una de las pruebas funcionales de elección en pacientes con probabilidad clínica intermedia-alta, siempre que exista disponibilidad y experiencia local. (3,59)

**Tabla 10.** Recomendaciones de RMC con estrés considerando la disponibilidad y experiencia del centro.

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda la RMC con estrés para documentar isquemia en pacientes con probabilidad clínica intermedia-alta de enfermedad coronaria y ECG no interpretable o limitaciones para realizar ergometría.	I	B
Se recomienda la RMC con estrés en la estratificación pronóstica, dado que la presencia de ≥2 segmentos con defectos de perfusión o ≥3 con disfunción inducida se asocia a alto riesgo de eventos.	I	B
Puede considerarse la RMC con estrés como alternativa a otras pruebas funcionales con imágenes (eco-estrés, SPECT, PET), según disponibilidad local.	IIa	B

#### *Medicina Nuclear*

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) constituye una herramienta ampliamente disponible para la evaluación funcional de la enfermedad coronaria (EC) en el contexto de los SCC.

Esta técnica se basa en la captación y retención miocárdica de radiofármacos, principalmente trazadores basados en Tecnecio-99m MIBI. El uso de Talio-201 no se encuentra disponible comercialmente en Argentina. La hipoperfusión miocárdica se manifiesta como una reducción de la captación del radiofármaco proporcional al flujo durante el estrés (físico o farmacológico), comparada con la captación en reposo. (3)

El estrés puede inducirse mediante ejercicio físico (cinta ergométrica o cicloergómetro) o mediante fármacos vasodilatadores, principalmente dipyridamol —que constituye el agente más utilizado— o adenosina; alternativamente, puede emplearse un inotrópico como la dobutamina, en pacientes con contraindicación de vasodilatadores. El ejercicio es la estrategia de elección cuando es posible, dado que aporta información pronóstica adicional (capacidad funcional, respuesta hemodinámica, síntomas, alteraciones electrocardiográficas y arritmias). El apremio farmacológico está indicado en pacientes que no pueden realizar ejercicio o cuando en la PEG no alcanza la respuesta hemodinámica deseada, utilizándose en estos casos como complemento del mismo. (78)

La perfusión miocárdica sincronizada con el ECG (*Gated SPECT*) permiten la evaluación simultánea de la perfusión, motilidad parietal y función ventricular, mejorando el rendimiento diagnóstico y constituyendo la modalidad utilizada de forma rutinaria en todos los casos.

Un SPECT normal se asocia con un bajo riesgo de eventos cardiovasculares, mientras que la presencia de defectos extensos y reversibles ( $>10\%$  del ventrículo izquierdo) identifica pacientes de alto riesgo. Otros marcadores de alto riesgo son la dilatación isquémica transitoria del ventrículo izquierdo, la reducción significativa de la fracción de eyeción post-estrés, y la captación pulmonar. (78)

La extensión y severidad de la isquemia se correlacionan con la extensión y severidad de la enfermedad coronaria siendo predictores del beneficio clínico de la revascularización. (79)

Las cámaras SPECT de nueva generación con detectores semiconductores (CZT: cadmio-zinc-telurio) ofrecen mayor sensibilidad y resolución espacial, con reducción de la dosis de radiación y el tiempo de adquisición (4 minutos), mejorando la precisión diagnóstica. Además, permiten la cuantificación absoluta del flujo sanguíneo miocárdico y la reserva coronaria, lo que incrementa el rendimiento diagnóstico especialmente en enfermedad multivaso (80,81) (*Recomendación Clase IIa, Nivel de Evidencia B*).

La perfusión miocárdica está indicada en pacientes con sospecha de EC y una probabilidad pretest intermedia-alta de enfermedad coronaria obstructiva, así como en pacientes con SCC establecido para definir extensión y severidad de la isquemia (*Recomendación Clase I, Nivel de Evidencia B*).

El score de calcio coronario obtenido en equipos híbridos proporciona información adicional para la estratificación del riesgo.

#### Angiografía Coronaria por Tomografía Computarizada

La angiografía coronaria por tomografía computarizada multidetector (ACTC) permite detectar y excluir en forma no invasiva la presencia de enfermedad de las arterias coronarias, visualizando la luz y la pared arterial, cuantificar el grado de estenosis y caracterizar el tipo y morfología de las placas, además de brindar información pronóstica. (82,83)

Los prerrequisitos para una ACTC de calidad son un ritmo cardiaco regular con baja frecuencia; detección de antecedente de alergia y falla renal. En pacientes añosos, la calcificación podría dificultar la evaluación del grado de estenosis. Se requiere un equipo de al menos 64 cortes, con personal entrenado.

No está indicada ante la presencia de insuficiencia renal con clearance de creatinina  $< 30$  ml/kg/min, IC descompensada, taquiarritmia, obesidad severa, falta de cooperación vinculado a la necesidad de realizar apneas.

La principal virtud de la ACTC sobre las pruebas funcionales es su elevado valor predictivo negativo para descartar enfermedad coronaria obstructiva. Si es normal, predice una tasa de eventos coronarios  $< 1\%$  anual. (23,84)

En los pacientes con enfermedad coronaria documentada, la ACTC permite visualizar el remodelado arterial y determinar la caracterización de las placas coronarias en calcificada, no calcificada o mixtas. (85,86) La ACTC tiene una adecuada precisión diagnóstica para la detección de enfermedad coronaria obstructiva en comparación con la angiografía coronaria invasiva con una sensibilidad y una especificidad que oscilan entre el 93-97% y el 80 al 90%, respectivamente. (74,86-89)

La mejor resolución se obtiene en los segmentos coronarios clínicamente más relevantes (tronco de corona izquierda y tercios proximales y medios). Permite evaluar con gran precisión la permeabilidad de puentes, debido al mayor calibre y menor movilidad. Además, puede evaluar la carga de placas ateroscleróticas, la detección de placas con características de alto riesgo y se puede valorar la reserva de flujo coronario.

La precisión diagnóstica de la ACTC para estimar el grado de estenosis coronaria se ve dificultada por la presencia de calcificaciones de elevada densidad y distribución concéntrica con una tendencia a sobreestimar la gravedad en comparación con la angiografía invasiva. (90) En pacientes revascularizados en forma percutánea, la valoración de la permeabilidad de los stents puede verse afectada parcialmente debido a los artefactos de endurecimiento del haz causado por los struts metálicos y por la menor resolución espacial con respecto a la cinecoronariografía.

Hay una tendencia a usar la ACTC como primera línea en paciente con bajo a moderado riesgo de probabilidad de ECA. (91-93) En pacientes con sospecha de SCC con probabilidad pre-test baja a moderada de ECA (5 a 50%) se propone realizar ACTC, donde es una opción válida frente a los estudios funcionales, para el diagnóstico de coronariopatía obstructiva y estimar el riesgo de MACE. (23,86,93-99)

Dada la baja prevalencia de ECA en el grupo de baja probabilidad se podría considerar la ACTC como estudio de primera línea, debido a su alto valor predictivo negativo. (23,100)

También, en este grupo de pacientes si otros estudios no invasivos no han sido concluyentes, podría indicarse ACTC. (101)

En paciente con ATC o CRM previa, con empeoramiento de CF, se podría realizar ACTC para evaluar permeabilidad de puentes o stents (aquellos  $> 3$  mm de diámetro) (102-105).

Un metaanálisis de estudios randomizados sugirió que el uso de ACTC se asoció con eventos clínicos similares a aquellos con test funcionales, en pacientes con sospecha de SCC. (106)

El estudio SCOT-HEART mostró una disminución de eventos CV de 3.9% a 2.3% en un seguimiento de 5 años con el uso de ACTC en adición a las pruebas de esfuerzo, vinculado al análisis de las características de las placas ateromatosas. (100,107)

Dependiendo del contexto clínico, los hallazgos de la ACTC requerirán ser complementados con datos funcionales de técnicas no invasivas.

Algunas obstrucciones coronarias, especialmente con un grado de estenosis 50-69% o aún más, pueden no tener impacto hemodinámico o significancia funcional, es decir no generar isquemia miocárdica. En estos casos puede requerirse complementarse estos datos con determinaciones funcionales no invasivas, como por ejemplo en la misma ACTC o a través de pruebas evocadoras de isquemia; o con la determinación del impacto fisiológico de dichas obstrucciones en forma invasiva (FFR).

La reserva fraccional de flujo derivada de la ACTC podría tener correlación con la determinación del FFR en forma invasiva (108,109), con la implicancia clínica al reducir el número de cinecoronariografías invasivas (110). Sin embargo, no está disponible en nuestro medio.

**Tabla 11.** Recomendaciones para la angiografía coronaria por tomografía computarizada

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se recomienda la ACTC coronaria en pacientes con síntomas atípicos o no concluyentes y probabilidad pre-test baja-intermedia (5-50%), sin enfermedad coronaria conocida.	I	A
Puede considerarse cuando los estudios funcionales no son factibles o resultan inconclusos.	IIa	B
No se recomienda en pacientes con extensa calcificación coronaria, múltiples stents o calibre arterial <3 mm.	III	C
No se recomienda en pacientes con alto riesgo de nefrotoxicidad por contraste o con cirugía de revascularización ya programada.	III	C

#### Angiografía Coronaria Invasiva

Esta técnica angiográfica provee información anatómica detectando la presencia de aterosclerosis coronaria que pudiese generar obstrucción luminal epicárdica. Se utiliza para reestratificación de riesgo y para guiar una eventual revascularización coronaria. Asimismo, se complementa con técnicas de evaluación de las implicancias en el flujo coronario que pueden generar estas lesiones como la reserva fraccional de flujo coronario (FFR) y la relación instantánea de presiones coronarias en periodo diastólico libre de ondas (iFR), debido al frecuente mismatch entre el grado de la estenosis y su impacto hemodinámico.

Además de determinar la reserva de flujo coronario, se puede analizar la resistencia microvascular y la presencia de vasoespasmo coronario.

Puede determinarse el impacto funcional de las eventuales obstrucciones, con FFR o iFR, especialmente para guiar una eventual revascularización en estenosis < 90%, especialmente en los pacientes que no tienen evaluación previa de isquemia o si las pruebas evocadoras de isquemia realizadas no han sido concluyentes.

Se recomienda evaluar con FFR o iFR, durante la CCG, aquellas lesiones de TCI que estarían entre 40-70%; y aquellas lesiones restantes entre 40-90%, para facilitar la toma de decisiones y disminuir los eventos clínicos. (111,112)

Pueden considerarse como indicaciones, junto a la disponibilidad de determinación de presiones coronarias, las siguientes situaciones:

- Pacientes con muy alta probabilidad de enfermedad coronaria y empeoramiento de la angina o de la clase funcional, que no mejora con el tratamiento médico óptimo, especialmente con síntomas severos y refractarios. (105,111,113-119)
- Angina a baja carga. (105)
- Disfunción de ventrículo izquierdo que sugiera enfermedad coronaria significativa. (120-123)
- Estudios no invasivos que sugieran alto riesgo de eventos (ACTC que indique obstrucción de tronco de coronaria izquierda  $\geq 50\%$ , o arteria descendente anterior con obstrucción a nivel proximal  $> 70\%$  con uno o dos vasos restantes con obstrucción significativa, o 3 vasos proximales  $> 70\%$ ); o estudios de apremio con isquemia severa. (124-126)
- Cuando los estudios no invasivos no sean concluyentes. (127)

Más allá de la evaluación de la luz de los vasos epicárdicos, y la evaluación del flujo, si se sospecha angina o isquemia con arterias coronarias sin obstrucciones significativas (ANOCA/INOCA) puede determinarse el índice de resistencia microcirculatoria, la reserva de flujo coronario y realizarse un test de vasoreactividad para detectar la presencia de vasoespasmo coronario. (128)

**Tabla 12.** Recomendaciones de cinecoronariografía

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Utilizar el acceso radial (129,130)	I	A
Determinación de presiones intracoronarias para evaluar la severidad funcional de lesiones intermedias (111,112,131)	I	B
Pacientes de alto riesgo por angina refractaria, angina a baja carga de ejercicio, deterioro severo de fracción de eyección de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca, estudios no invasivos con hallazgos de alto riesgo o que sugieran lesión de TCI > 50%. También en pacientes con probabilidad clínica > 85%, especialmente si presentan angina a pesar del tratamiento máximo óptimo.	I	C
Uso de FFR/IFR para lesiones intermedias de tronco de coronaria izquierda(132-134)	IIa	B
El ultrasonido intravascular (IVUS) puede ser utilizado en lesiones intermedias, especialmente en tronco de coronaria izquierda(135,136)	IIa	B
Pacientes asintomáticos con hallazgos de bajo riesgo.	III	C
Pacientes no pasibles de revascularización por corta expectativa de vida o por comorbilidades.	III	C

### **Estratificación de riesgo en enfermedad coronaria crónica**

La estratificación del riesgo en los síndromes coronarios crónicos (SCC) tiene como objetivo identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de eventos cardiovasculares mayores (MACE), y guiar la elección del tratamiento médico y/o de revascularización más apropiado.(1,2,137)

Para ello es de utilidad evaluar la probabilidad pre test de enfermedad coronaria de acuerdo a la edad, los factores de riesgo y los síntomas. Recientemente la guía ESC SCC 2024 y la de dislipemia 2025, proveen de recomendaciones para la valoración del riesgo y la probabilidad pretest en los SCC3.

Se considera que en este contexto la incidencia anual de infarto de miocardio es de 0,6-2,7%, la mortalidad cardiovascular de 0,6 a 1,4%, mientras que la mortalidad total oscila entre 1,2 y 2,4% por año. (33) Sin embargo, debe reconocerse como un escenario con un amplio espectro, que abarca diferentes subgrupos de pacientes, con pronóstico variable.

La Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *American Heart Association / American College of Cardiology* (AHA/ACC), recomiendan una estratificación escalonada, que incluye una combinación de datos clínicos, estudios funcionales, imágenes no invasivas e invasivas, y herramientas pronósticas validadas. (1,2,137,138)

### **1. Evaluación clínica inicial**

La primera etapa de estratificación debe identificar:

- Edad avanzada, sexo masculino, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y antecedentes de insuficiencia cardíaca.
- En esta etapa es fundamental evaluar la probabilidad pre test en los pacientes en los que se decidirá la potencial evaluación posterior con algún estudio complementario3,30,31.
- Umbral anginoso, cambios en el ECG en reposo y presencia de síntomas típicos o atípicos.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), preferentemente evaluada mediante ecocardiograma transtorácico, debido a su bajo costo y alta disponibilidad. La disfunción sistólica se asocia de manera independiente con el pronóstico, aún en ausencia de isquemia objetiva. (1,2)

### **2. Pruebas funcionales**

La prueba ergométrica graduada podría ser el estudio inicial en pacientes seleccionados, con baja probabilidad de enfermedad coronaria y cuando no se cuenta con la posibilidad de realizar un estudio con imágenes.

Dada la baja sensibilidad de la ergometría se recomienda fuertemente la realización de evaluación con imágenes.

De acuerdo con el estudio utilizado, se define como alto riesgo cuando:

- SPECT: presencia de isquemia  $\geq 10\%$  del miocardio. (2,137)
- Ecocardiograma estrés:  $\geq 3$  segmentos con hipocinesia o aquinesia inducida.
- Resonancia magnética cardíaca con estrés:  $\geq 2$  segmentos con defectos de perfusión, o  $\geq 3$  con disfunción inducida por dobutamina.

La evaluación de la reserva coronaria tiene una gran utilidad en la estratificación del riesgo de MACE en la enfermedad coronaria. Esta información puede ser obtenida a través de distintos métodos de diagnóstico con imágenes ECO-PET-SPECT y RMN en centros especializados (Recomendación IB de la Guía ESC SCC 2024), por lo tanto, si estuviera disponible la determinación de la reserva coronaria sería de gran utilidad.

### 3. Imágenes anatómicas no invasivas

La angiografía coronaria por tomografía computada (ACTC) es especialmente útil para descartar enfermedad coronaria en pacientes con probabilidad pre-test baja o intermedia, y síntomas atípicos o no concluyentes. La medición no invasiva de la reserva fraccional de flujo coronario (FFR) derivada de la tomografía coronaria (FFR-CT) mejora la precisión diagnóstica y permite una estimación funcional del impacto hemodinámico de la estenosis. (2,137) Si bien es una información que puede resultar de utilidad, lamentablemente en nuestro medio, no disponemos de dicho parámetro.

### 4. Estudios invasivos

La angiografía coronaria invasiva (ICA), complementada con FFR o iFR (del inglés: *instantaneous wave-free ratio*; índice diastólico instantáneo sin ondas), está indicada en pacientes con síntomas refractarios al tratamiento médico, disfunción ventricular de reciente aparición o hallazgos no concluyentes en los estudios previos. Las guías americanas recomiendan evitar su uso rutinario en ausencia de estas condiciones. (138)

### 5. Scores pronósticos validados

La recomendación es estratificar a los pacientes en tres categorías de riesgo basado en riesgo anual de muerte cardiovascular o infarto no fatal:

- Bajo riesgo: < 1%
- Riesgo intermedio: 1–3%
- Alto riesgo: > 3% [4]

#### Algoritmo propuesto para estratificación de riesgo en SCC (Figura 1)

##### Paso 1: Evaluación clínica inicial

- Historia clínica, comorbilidades (DBT, ERC), síntomas, ECG basal, FEVI (eco-cardiograma)
- Evaluación de la probabilidad pretest de EC
- Si hay disfunción sistólica o síntomas refractarios: considerar estudio invasivo

##### Paso 2: Estudio funcional con imágenes

Siempre se recomiendan las pruebas funcionales con ejercicio.

Si el paciente tiene capacidad para realizar ejercicio físico:

- ¿ECG interpretable?
  - SÍ → Prueba de esfuerzo con imágenes
    - Si la prueba no deja dudas diagnósticas y no es de alto riesgo → continuar TMO
  - Si no hubiera disponibilidad de utilizar pruebas con imágenes, podría utilizarse PEG teniendo en cuenta su baja sensibilidad, siendo en este caso fundamental alcanzar la FC máxima o submáxima prevista para la edad.

Si el paciente no tiene capacidad para realizar ejercicio físico:

- Ir directamente a prueba funcional con imágenes farmacológica (ecoestrés, SPECT, PET, RMC)

##### Paso 3:

Alto riesgo isquémico:

- Ecocardiograma estrés (esfuerzo o farmacológico)  $\geq$  2-3 segmentos alterados
- SPECT/PET → isquemia  $\geq$  10%, dilatación transitoria, captación pulmonar
- RMC →  $\geq$  2-3 segmentos alterados

En estos casos se sugiere estudio anatómico para considerar la revascularización:

- Angiografía coronaria invasiva (ICA)
- Angiografía coronaria por tomografía computada (ATCT  $\pm$  FFR-CT)

Estudios Anatómicos

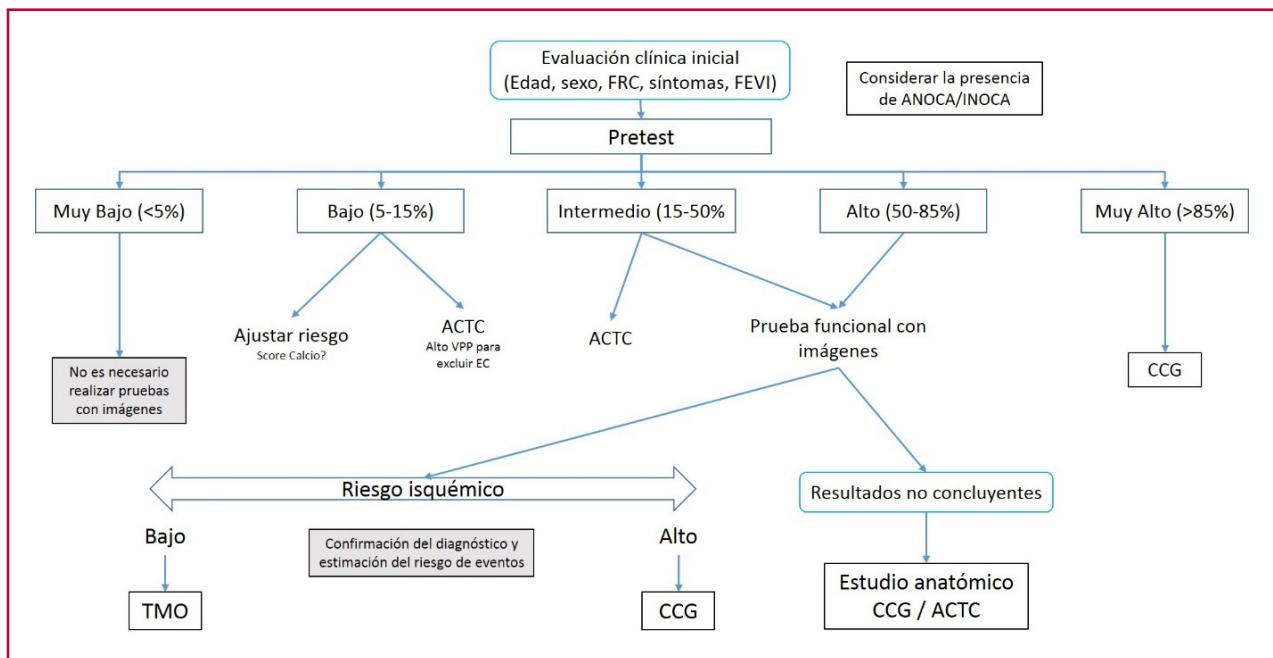
- Probabilidad pre-test baja o intermedia
  - Angiografía coronaria por tomografía computada (ACTC  $\pm$  FFR-CT)
- Estudios funcionales no concluyentes o síntomas atípicos
  - CCG: en estudios funcionales de alto riesgo

##### Paso 4: ¿Síntomas refractarios, disfunción FEVI, alta carga isquémica?

- Indicar Angiografía coronaria invasiva (ICA) con FFR o iFR si hay dudas anatómicas o funcionales

##### Paso 5: Clasificación final del riesgo (basado en AHA/ACC)(138)

- Riesgo bajo: <1% anual de MACE → TMO
- Riesgo intermedio: 1–3% anual → considerar seguimiento intensivo
- Riesgo alto: >3% anual, FEVI reducida, isquemia extensa o anatomía compleja → considerar revascularización



**Fig. 1.** Algoritmo propuesto para estratificación de riesgo en SCC

## Conclusión

La estratificación del riesgo en SCC debe ser escalonada, multimodal y orientada a la toma de decisiones clínicas, tal como lo establecen las principales guías internacionales. Este nuevo consenso argentino propone armonizar estos enfoques, promoviendo la implementación racional de estudios disponibles según contexto clínico, disponibilidad tecnológica y carga isquémica esperada, siempre con el objetivo de mejorar el pronóstico y personalizar la terapéutica.

## Tratamiento médico no farmacológico

### Rehabilitación cardiovascular

En los pacientes con SCC ya diagnosticada e iniciado el tratamiento médico con revascularización o sin ella, siempre está indicado completarlo con una derivación a un Programa de Rehabilitación Cardiovascular (PRHCV) (*Recomendación Clase I, Nivel de evidencia A*). (139)

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

En todos los casos de pacientes con enfermedad coronaria crónica estable, el arsenal terapéutico elegido se debe completar con una propuesta integral de medidas médicas no farmacológicas, basado en tres objetivos (20):

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

A los pacientes coronarios ya diagnosticados se recomienda derivarlos a un PRHCV, por un período mínimo de 12 semanas teniendo en claro que, a más tiempo y adherencia al programa, se agregan más beneficios terapéuticos. En todos los casos, en la FASE II –que es posterior al alta de internación– y durante las primeras 8 a 10 semanas se extremarán los cuidados y se mantienen las indicaciones del equipo de internación.

Para los pacientes con cirugía de revascularización miocárdica se diagraman sesiones con extremo cuidado de la zona quirúrgica. A los pacientes con desaturación al movimiento se les agrega oxigenoterapia durante la sesión.

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

Son escasos los estudios que han comparado la rehabilitación cardiovascular (RC) versus tratamiento control en pacientes con angina crónica estable (ACE) con un adecuado diseño, realizando una revisión sistemática que evalúe específicamente el impacto de la RC basada en el ejercicio. (140)

Las guías de práctica clínica sobre enfermedad cardiovascular suelen basarse en estudios realizados sobre todo en varones, con un promedio del 30% de participación de mujeres en ensayos clínicos desde 2006(139). Por ello debemos recurrir a una revisión de Cochrane reciente y un metaanálisis de 63 ensayos, que asignaron al azar a 14.486 participantes con enfermedad coronaria (incluida angina) a RC con ejercicio o un control sin ejercicio; mostraron que la RC basada en el ejercicio condujo a una reducción de la mortalidad cardiovascular (riesgo relativo (RR) 0,74; IC 95% 0,64 a 0,86), los ingresos hospitalarios (RR 0,82; IC 95% 0,70 a 0,96) y una mejor calidad de vida relacionada con la salud, no hallando diferencias significativas en cuanto a mortalidad de cualquier causa, nuevo infarto agudo de miocardio, CRM, angioplastia coronaria (ATC) y tasa de recurrencia de internaciones cardiovasculares(139,141,142).

En términos generales, los pacientes con SCC pueden entrenar con cargas aeróbicas moderadas a altas, continuas o intercaladas, e incluso de alta intensidad, donde es muy importante respetar los períodos de calentamiento y reposo. Además, pueden incluirse trabajos de fuerza-resistencia con pesos libres o aparatos. (139,143,144)

Ante la dificultad de los pacientes para asistir a las sesiones en su hospital local o centro de rehabilitación y la poca predisposición para participar en clases grupales, se han generado programas de rehabilitación cardíaca domiciliaria (RCD), para mejorar la participación y la adherencia. Esta modalidad de RCD se ha incorporado a los sistemas

de salud de varios países, incluidos Australia, Canadá y el Reino Unido. Un análisis agrupado de 11 estudios con 13 comparaciones de 1505 participantes no encontró evidencia de una diferencia significativa en la mortalidad a los 3 a 12 meses de seguimiento entre la RCD y rehabilitación cardíaca en el centro (RCC) (RR 1,19; IC 95% 0,65 a 2,16). No hubo pruebas sólidas de una diferencia en los resultados globales de calidad de vida relacionada con la salud, ni eventos cardíacos en el seguimiento entre la RCD y RCC ya sea a corto plazo (3 a 12 meses) o a largo plazo (hasta 24 meses)(145), pero lo más importante a tener en cuenta que, además de disminuir la mortalidad, mejora el control de los factores de riesgo coronario, mejora la capacidad funcional, mejora la disfunción endotelial y mejora los síntomas anginosos.

Es claro que los programas de RCD todavía están en su "infancia". Sin embargo, las directrices europeas sobre prevención de enfermedades cardiovasculares establecen que la rehabilitación en el hogar con telemonitorización o sin ella puede representar una estrategia alternativa positiva y prometedora para aumentar la participación y apoyar el cambio de comportamiento. (145,146)

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

Las tasas de participación y adherencia en RCD, informadas en un número relativamente pequeño de estudios, fueron similares o solo ligeramente mejores en comparación con RCC. En la práctica clínica real, la adherencia a los programas basados en el hogar podría ser aún mayor si los pacientes realmente eligen (en lugar de ser asignados al azar) este modelo de atención. (145,147)

La flexibilidad en la estructura y la entrega de estos programas es esencial para llegar al mayor número posible de personas y tener el mayor efecto. (147,148)

Se realizó el primer ensayo aleatorio controlado, que investigó el cumplimiento y la capacidad funcional del programa de RC en las mujeres en 3 modelos de programas de RC disponibles. Los resultados no favorecen claramente a ningún modelo individual, sino demuestran que las mujeres logran aumentos clínicos y estadísticamente significativos en la capacidad funcional con cualquier participación de RC. Sin embargo, en general, las mujeres solo asistieron a la mitad de las sesiones de ejercicio prescritas. Aunque se necesita más investigación sobre la utilidad de los modelos de programas alternativos para promover una mayor participación de la RC entre las mujeres, las estrategias comprobadas como el autocontrol, la planificación de acciones y la asesoría personalizada deben aplicarse de manera más amplia. (147)

Varios estudios han demostrado que la RC es costo/efectiva e incluso puede llegar a ser costo/ahorrativa porque no solo aumenta la sobrevida, sino que lo hace a menor costo. (149)

Una de las principales barreras para el uso de RC es la falta de derivación médica. En una encuesta a médicos canadienses, las razones predominantes proporcionadas para no referir a los pacientes incluyeron falta de conocimiento de las ubicaciones de RC, falta de formularios de referencia estandarizados en todos los programas, percepciones de mala calidad del programa, falta de comunicación previa al alta con los pacientes, larga

distancia al programa de RC para que el paciente viaje, percepciones de baja motivación del paciente y falta de claridad sobre quién en el equipo de atención médica es responsable de la derivación. (147,150)

La heterogeneidad de los diseños y la duración de los programas requieren mejores medidas que conduzcan a mejores resultados de tratamiento. (145)

La participación de los pacientes en centros de rehabilitación cardíaca sigue siendo baja, especialmente las mujeres, los ancianos y las personas socioeconómicamente desfavorecidas, aunque su indicación sistemática podría ser beneficiosa superando las barreras de acceso. Además, en la actualidad en Argentina y en el mundo la derivación a programas de rehabilitación cardiovascular es muy escasa y se limita sólo a los pacientes portadores de enfermedad coronaria que fueron revascularizados o aquellos que no pueden ser revascularizados por las vías habituales.

**Tabla 13.** Recomendaciones de rehabilitación cardiovascular

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En los pacientes con SCC ya diagnosticado e iniciado el tratamiento médico con revascularización o sin ella, siempre está indicado completarlo con una derivación a un Programa de Rehabilitación Cardiovascular (PRHCV).	I	A
Se recomienda la RC con ejercicios de moderada a alta intensidad, como opción segura para pacientes con ACE para mejorar la capacidad funcional, el control de los factores de riesgos cardiovasculares (FRC) y la disminución de los episodios de ángor y su duración(148,151).	I	B
La RC podría ser beneficiosa pos-ATC con enfermedad coronaria estable para reducir morbilidad.	IIa	B
Se recomienda la implementación de programas de RC para pacientes pos-CRM, para mejorar el retorno laboral, la calidad de vida, la capacidad funcional y la tasa de eventos cardiovasculares(148,151).	I	A
La implementación de programas de RHCV para pacientes pos-CRM podría ser beneficiosa para mejorar la mortalidad total y cardiovascular.	IIa	B

### Tratamiento Farmacológico para el Alivio Sintomático

#### Consideraciones Generales

En pacientes portadores de SCC el objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida con alivio sintomático, aceptable tolerancia y adherencia y mejorar el pronóstico evitando el infarto de miocardio y la muerte prematura. En esta sección se actualizará lo desarrollado en consenso de SCC de la SAC publicado en el año 2020 sobre el tratamiento farmacológico para el alivio sintomático. (1)

El primer factor para considerar al indicar el tratamiento de inicio a un paciente sintomático es que no hay evidencia sólida que avale que una droga es más efectiva que otra y que se observó equivalencia solo con el uso de  $\beta$ -bloqueantes como el atenolol, antagonistas cárnicos (AC) como la amlodipina y nifedipina y la ivabradina. Ferrari R. y cols., publicaron en el año 2019 una revisión de las drogas antianginosa utilizadas en los últimos cincuenta años desde los nitratos y el propranolol hasta el año 2018. Esta revisión expuso la pobreza de datos actualizados y que la evidencia sobre las llamadas drogas de primera y segunda línea se basó en estudios antiguos y criterios que actualmente son insuficientes. (152) No hay estudios randomizados de gran escala que evalúen o hayan comparado las primeras drogas antianginosa aprobadas como los  $\beta$ -bloqueantes y los AC con moléculas más nuevas como ivabradina, trimetazidina, nicorandil y ranolazina (las dos últimas no están disponibles en Argentina) como así tampoco cuál combinación de drogas es mejor o si es preferible iniciar el tratamiento con una o dos drogas. (153) El segundo factor a tener en cuenta es que hay un grupo de pacientes sintomáticos que requieren de una combinación de drogas para un adecuado control. La tercera variable es la necesidad de conocer el mecanismo fisiopatológico único o combinado que desencadena la isquemia y/o angina en el paciente que evaluamos. Es decir, saber si es secundario a enfermedad coronaria obstructiva o a vasoespasm de las arterias epicárdicas o disfunción microvascular (ANOCA/INOCA) o combinaciones de algunas de estas variables además del perfil hemodinámico del paciente. Otros datos para tener en cuenta son la presencia de comorbilidades, en especial insuficiencia cardíaca, la tolerancia al tratamiento, interacciones medicamentosas y preferencias. El paradigma para la selección del tratamiento antianginoso hasta la actualidad se basó en la elección de las drogas por etapas, optando por las llamadas de primera línea como los  $\beta$ -bloqueantes y/o AC y luego por el resto de las drogas, referidas tradicionalmente como de segunda línea, que se asocian si es necesario o que en poblaciones seleccionadas pueden ser parte del tratamiento inicial. Por todo ello, el tratamiento debe ser personalizado y a la medida de las características de cada paciente. (3,59)

## Nitratos

### Nitratos de acción corta

Los nitratos fueron los primeros antianginosos utilizados e inducen vasodilatación de las arterias coronarias epicárdicas y en menor medida de las arteriolas. El principal mecanismo antiisquémico es por la vasodilatación sistémica que reduce la demanda miocárdica de oxígeno. Hasta la fecha no hay estudios observacionales o randomizados que aporten nueva información a lo ya conocido respecto a los nitratos de acción corta o prolongada que está detallado en el Consenso de SCC del año 2020 al que referimos para ampliar este tema. Kimchi y cols(154). publicaron en el año 1983 un trabajo donde demostraron la eficacia antianginosa de la nitroglicerina (NTG) sublingual en aerosol versus placebo en pacientes con SCC. En 1998 Parker JD y Parker JO (155) publicaron una revisión de los nitratos para el tratamiento de la EAC en pacientes estables. Thadani y cols. (156) en el año 2012 publicaron un trabajo randomizado doble ciego para determinar la eficacia de la NTG sublingual en aerosol en la capacidad de ejercicio y concluyeron que es una droga eficaz para el tratamiento de la angina de pecho ante el esfuerzo. Esto fundamenta su indicación para la crisis anginosa y profilaxis ante un esfuerzo conocido que desencadena angina. Cabe destacar que la NTG tiene acción antiagregante plaquetaria y mejora la función endotelial. No disponemos de NTG en aerosol o tabletas sublinguales en nuestro país. Lo reemplazamos con tabletas sublinguales de dinitrato de isosorbide de 5 mg para las mismas indicaciones. Tiene un comienzo de acción más lento y disponibilidad variable dado que debe convertirse en el fármaco activo que es el mononitrato de isosorbide. Por vía sublingual su efecto puede durar hasta una hora y por vía oral puede persistir más tiempo.

### Nitratos de acción prolongada

Los nitratos de acción prolongada (NTG, dinitrato (DNI) y mononitrato de isosorbide (MNI)) tienen eficacia antianginosa demostrada en el tratamiento sintomático de la angina de pecho. Ninguna de sus presentaciones tiene efecto antianginosos que cubra las 24 horas aunque sí períodos más prolongados que los nitratos de acción corta. (156) Esto se atribuye al efecto de tolerancia o taquifilaxia cuya magnitud está en función de la dosis y frecuencia de administración del fármaco. La causa sería la depleción de grupos sulfidrilos necesarios para la conversión de nitratos y óxido nítrico activo. La tolerancia se puede atenuar dejando intervalo de 10 a 12 horas diarios libre del fármaco con esquemas asimétricos o indicando dosis única matinal. (157) El uso de dosis repetidas de nitratos (DNI y MNI) también producen disfunción endotelial y aumento del estrés oxidativo. La efectividad antianginosa de los nitratos de acción prolongada fue evaluada en el metaanálisis de Heidenreich y cols.(158) quienes compararon la eficacia y tolerabilidad del tratamiento antianginoso y antiisquémico entre los  $\beta$ -bloqueantes, AC y nitratos de acción prolongada sin encontrar diferencias significativas.

Está contraindicado su uso en pacientes que tengan indicado inhibidores de la fosfodiesterasa como el sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo o riociguat. Tampoco se deben indicar con bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos. Otras contraindicaciones son la miocardiopatía hipertrófica, estenosis aórtica o mitral severas, pericarditis constrictiva, glaucoma de angulo estrecho. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, rubor facial, taquicardia e hipotensión arterial.

**Tabla 14.** Recomendaciones para la indicación de nitratos

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Nitratos de acción corta para el tratamiento de pacientes sintomáticos a pesar del tratamiento instituido.	I	B
Nitratos de acción prolongada para el tratamiento crónico de pacientes sintomáticos.	IIa	B
Cuando se indiquen nitratos de acción prolongada debe indicarse intervalo libre de medicación para evitar tolerancia.	IIa	B
No están recomendados en pacientes con miocardiopatía hipertrófica o que estén medicados con inhibidores de la fosfodiesterasa.	III	C

## Beta Bloqueantes

Los  $\beta$ -bloqueantes son la base del tratamiento antiisquémico y de las drogas antianginosas y los únicos que han demostrado mejorar el pronóstico en poblaciones seleccionadas. Hay evidencia sólida del beneficio clínico que impacta en la sobrevida de pacientes con antecedentes de SCA y FEVI reducida. (159-166) En la etapa previa a los tratamientos de reperfusión se estudió exhaustivamente el uso de los  $\beta$ -bloqueantes en la etapa aguda y evolutiva del infarto de miocardio. Yusuf y Peto publicaron en 1985 una revisión y metaanálisis que mostró una reducción del 23 % del riesgo de muerte total con un 32 % de reducción del riesgo de muerte súbita(167). En 1999, Freemantle y cols. evaluaron el impacto en la mortalidad de los  $\beta$ -bloqueantes en el infarto

a corto y largo plazo. Incluyeron 82 estudios aleatorizados (51 con pacientes en la etapa aguda del infarto y 31 en el seguimiento a largo plazo que osciló entre 6 y 48 meses) con un total de 54.234 pacientes. Observaron un 23% de reducción del riesgo de muerte en los pacientes tratados a largo plazo vs un 4 % en los tratados a corto plazo. Concluyeron que los  $\beta$ -bloqueantes reducen la morbi-mortalidad en pacientes post-IAM tratados a largo plazo respecto a los no tratados(168). El uso extendido de estrategias de reperfusión, antiplaquetarios, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor AT II (ARA II) derivó en un mejor pronóstico post infarto y el impacto en la morbi-mortalidad de los  $\beta$ -bloqueantes en pacientes con SCC comenzó a ser controvertido. En el año 2011, Huang y Fox publicaron un metaanálisis analizando este tema. Excluyeron los estudios post-IAM. Concluyeron que no hay evidencia de un efecto estadísticamente significativo de los  $\beta$ -bloqueantes en la mortalidad en pacientes estables. (169) En el año 2012, Shu y cols. publicaron otro metaanálisis que incluyó 26 estudios aleatorizados con pacientes con EAC estable que no evidenció menor mortalidad, menor infarto agudo de miocardio ni menos frecuencia de episodios anginosos. Tampoco mostró mejor calidad de vida ni más eventos adversos comparando los  $\beta$ -bloqueantes con otros fármacos antianginosos como AC o placebo. (170) Ese mismo año Bangalore y cols. presentaron los resultados del análisis retrospectivo del registro REACH del que participaron 44.708 pacientes de 7 regiones geográficas y que fueron incluidos durante los años 2003-2004. agrupados según tuvieran EAC con infarto previo, sin infarto previo o FRC sin EAC demostrada con un seguimiento de 44 meses. Los autores concluyeron que no se observaron menores eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con  $\beta$ -bloqueantes versus los no tratados. (171) Bauters y cols. analizaron los datos de 4184 pacientes portadores de enfermedad coronaria crónica incluidos en el registro francés CORONOR entre los años 2010-2011. Se los dividió en dos grupos según tuvieran indicados  $\beta$ -bloqueantes en la admisión al estudio o no. El seguimiento fue por 2 años. Concluyeron que el uso de esta molécula se asoció con menor riesgo de muerte cardiovascular. (172) Zhang y cols. publicaron, en 2015, un trabajo que evaluó la eficacia del tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes a largo plazo en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica con infarto previo o sin él. Observaron que tuvieron menor riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular. (173) En 2016, Jaradat y cols. publicaron un metaanálisis relacionado con la falta de beneficio en la supervivencia en población de pacientes con demostración angiográfica de enfermedad coronaria, pero sin infarto ni baja fracción de eyección.(174) Motivala y cols., en el año 2018, publicaron los resultados de un registro retrospectivo de pacientes con enfermedad arterial coronaria,  $\geq 65$  años, sin infarto previo ni insuficiencia cardíaca, que fueron sometidos a tratamiento de angioplastia coronaria. Concluyeron que la indicación de  $\beta$ -bloqueantes al alta no se asoció a reducción de la morbitmortalidad a 30 días y 3 años de seguimiento. (175) El beneficio clínico de los  $\beta$ -bloqueantes en pacientes con SCC sin infarto previo y con FEVI normal o mayor al 40% continúa siendo controvertida y actualmente no hay evidencia concluyente(176).

Uno de los estudios que trató de responder a este interrogante es el REDUCE-AMI, “*Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction*” publicado en el año 2024. Este estudio multicéntrico, prospectivo, abierto, randomizado, de grupos paralelos, incluyó mayoritariamente población sueca, y su objetivo fue evaluar el beneficio potencial de los  $\beta$ -bloqueantes en pacientes con IAM con cinecoronariografía precoz durante la hospitalización por el evento índice y FEVI preservada ( $\geq 50\%$ ). El punto final primario fue muerte global o nuevo IAM. Ingresaron 5020 pacientes y la mediana de seguimiento fue de 3,5 años. Se randomizaron 1:1 a  $\beta$ -bloqueantes (metoprolol o bisoprolol) versus tratamiento médico habitual. El 35,2 % de los IAM fueron con supradesnivel del ST y en el 95.5% de los pacientes se realizó intervención coronaria percutánea. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos: HR 0.96; IC95% 0.79 – 1,16; p=0.64(177). En agosto 2025 se publicaron los resultados del estudio REBOOT, “*Beta-blockers after myocardial infarction without reduced ejection fraction*”. Es un estudio randomizado, abierto, cuyo punto final primario incluyó muerte global, reinfarto e internación por IC. Participaron 109 centros de España e Italia. Se incluyeron 8468 pacientes que se randomizaron 1:1 a recibir BB o no post alta. La mediana del seguimiento fue de 3.7 años. El objetivo fue determinar si en pacientes con IAM tratados con estrategia invasiva, sin complicaciones y con  $FEVI > 40\%$  la indicación de  $\beta$ -bloqueantes se asociaba a menor incidencia de los eventos evaluados respecto al grupo sin -bloqueantes. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. (178)

En igual fecha se publicaron los resultados de los estudios BETAMI y DAN- BLOCK que se unificaron durante su desarrollo en Dinamarca y Noruega. Al igual que el REBOOT son estudios randomizados, abiertos, el punto final primario incluyó muerte global y eventos adversos cardiovasculares mayores (reinfarto, revascularización de urgencia, ACV isquémico, IC y arritmia ventricular maligna). Ingresaron 5574 pacientes con IAM y FEVI de 40% o más. Se randomizaron a recibir  $\beta$ -bloqueantes o no luego del evento agudo. El seguimiento fue de una mediana de 3.5 años. El punto final primario fue del 14.2% en el grupo con  $\beta$ -bloqueantes vs 16.5% en el grupo sin  $\beta$ -bloqueantes, a expensas de menor reinfarto: HR 0.85; IC95% 0.75 - 0.98; p=0.03. (179)

En base a los resultados de estos estudios, que no fueron coincidentes, Rossello X. y cols, realizaron un metaanálisis con los pacientes con FEVI levemente deprimida de los estudios REBOOT, BETAMI y DAN-BLOCK

más el CAPITAL-RCT. Incluyó 1885 pacientes, con antecedentes recientes de IAM, sin IC y FEVI entre 40-49%. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron  $\beta$ -bloqueantes. El punto final primario conformado por muerte global, nuevo IAM e IC, fue menor en el grupo tratado con  $\beta$ -bloqueantes: HR 0.75; IC95% 0.58 - 0.97;  $p=0.031$ . Los autores concluyeron que el resultado de este metaanálisis evidenció una extensión del beneficio de los  $\beta$ -bloqueantes en pacientes con IAM y FEVI reducida a la sub-población con FEVI levemente reducida. (180)

Otro tema de debate es la duración del tratamiento  $\beta$ -bloqueantes en el seguimiento a largo plazo, particularmente en pacientes con infarto previo y FEVI preservada. En los estudios randomizados con  $\beta$ -bloqueantes el tiempo de seguimiento crónico es de pocos años. Sin embargo, es frecuente que se indique en forma indefinida sin evidencia que lo avale. Los resultados de estudios observacionales son controvertidos. En el año 2016, Puymirat y cols publicaron " $\beta$ -blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study". (181) El objetivo fue evaluar la asociación entre la mortalidad y el uso temprano y a largo plazo de  $\beta$ -bloqueantes en pacientes ingresados con IAM. Participaron 2679 pacientes ingresados en el registro de infarto FAST-AMI. Concluyeron que la indicación de  $\beta$ -bloqueantes en forma precoz en el IAM se asoció a disminución de la mortalidad a 30 días y que la discontinuación del  $\beta$ -bloqueantes luego del año del evento no se asoció a un aumento de la mortalidad a 5 años de seguimiento.

Sorbets E. y cols publicaron los resultados del análisis ad-hoc del registro CLARIFY que incluyó 32703 pacientes con SCC tratados con  $\beta$ -bloqueantes o AC entre los años 2009 y 2010 con seguimiento a 5 años. A los pacientes con infarto previo se los categorizó según el tiempo transcurrido desde el infarto hasta el enrolamiento en  $\leq 1$  año,  $1 - \leq 3$  años y  $\geq 3$  años post infarto. Concluyeron que el uso de  $\beta$ -bloqueantes en pacientes enrolados dentro del año del evento redujo la mortalidad a 5 años. No hubo impacto de los AC en la mortalidad. (182)

En 2018, Neumann y cols. publicaron "*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*". Concluyeron que la discontinuación de los  $\beta$ -bloqueantes pasado el año post IAM se asoció a un aumento en el punto final primario combinado de muerte o readmisión por SCA, pero no en la mortalidad global. (183)

En 2023, Divan Ishak y cols publicaron "*Association of beta-blockers beyond 1 year after myocardial infarction and cardiovascular outcomes*". En este estudio se incluyeron los pacientes que tuvieron IAM entre los años 2006 y 2016 y que ingresaron al registro SWEDEHEART. El seguimiento comenzó luego de un año del evento agudo y no mostró asociación entre el uso de  $\beta$ -bloqueantes y punto final combinado de mortalidad global, IAM, internación por insuficiencia cardiaca o necesidad de revascularización de urgencia. (184)

El estudio ABYSS "*Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction*" publicado en 2024, realizado en Francia, randomizado, abierto, multicéntrico, con criterios de no inferioridad, incluyó 3700 pacientes con infarto previo de más de 6 meses y FEy  $> 40\%$ . El objetivo fue evaluar la seguridad de la interrupción de los  $\beta$ -bloqueantes versus la continuidad después de un infarto no complicado. La hipótesis fue que la interrupción de los  $\beta$ -bloqueantes podía ser segura y además mejorar la calidad de vida. La mediana del seguimiento fue de 3 años. La edad media de los pacientes fue 64 años e incluyó 17% de mujeres y 20% de diabéticos. La FEy media fue 60%. El 63% de los infartos fueron con supradesnivel del ST y el 95% de los pacientes fueron revascularizados. El punto final primario combinado fue riesgo de muerte, infarto no fatal, ACV no fatal, hospitalización de causa CV. La conclusión del estudio fue que la interrupción del tratamiento a largo plazo con  $\beta$ -bloqueantes en pacientes con infarto previo y FEy  $\geq 40\%$  no mostró ser no inferior a la continuidad del tratamiento. La interrupción de  $\beta$ -bloqueantes tampoco mejoró la calidad de vida y se observó aumento de las internaciones de causa cardiovascular. (60,185) Estos resultados no avalan la suspensión sistemática de los  $\beta$ -bloqueantes en pacientes post-infarto con función ventricular conservada y el uso continuado de  $\beta$ -bloqueantes debe individualizarse. Está pendiente el resultado del estudio "*Discontinuation of  $\beta$ -blocker therapy in stabilised patients after acute myocardial infarction (SMART-DECISION)*" (NCT04769362). (186)

Respecto al efecto antiisquémico y antianginoso de los  $\beta$ -bloqueantes, el estudio TIBBS tuvo como objetivo evaluar y comparar el efecto antiisquémico de bisoprolol versus nifedipina de liberación prolongada en pacientes portadores de enfermedad coronaria crónica. Ambas drogas redujeron el número y duración de los episodios isquémicos, aunque el bisoprolol fue más eficaz. (187) En 1999 Heidenreich y cols publicaron en 1999 un metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar tolerancia y eficacia de los  $\beta$ -bloqueantes comparado con AC y nitratos de acción prolongada. Se excluyeron trabajos que incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca, infarto reciente, trastornos de la conducción intraventricular, diabetes o enfermedad pulmonar significativa. La mayoría de los estudios incluidos fueron de corto seguimiento y no se evaluó mortalidad. Concluyeron que no hubo diferencias significativas respecto a tolerancia y mejoría sintomática. Los AC se asociaron a más eventos adversos que los  $\beta$ -bloqueantes y pusieron en duda la seguridad de los AC de corta duración como la nifedipina(158). Estas conclusiones avalan el concepto de que la selección del o los antianginosos dependerá de las comorbilidades, contraindicaciones, tolerancia, preferencias del paciente y la fisiopatología de la angina. Se puede iniciar el

tratamiento con un  $\beta$ -bloqueante en un porcentaje significativo de los pacientes portadores de SCC, salvo contraindicaciones y si es necesario asociar drogas antianginosas como AC dihidropiridínicos que en muchos casos es lo apropiado. El agregado de otros antianginosos se considerará cuando el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes y/o AC está contraindicado o mal tolerado, según perfil hemodinámico y las comorbilidades y si el paciente sigue sintomático. (3)

La indicación combinada de un  $\beta$ -bloqueante con un antagonista cárlico fue investigada en pequeños estudios aleatorizados y mostró una modesta mejoría en la tolerancia al ejercicio. En el estudio TIBET (*The Total Ischaemic Burden European Trial*), Fox y cols. compararon el efecto antiisquémico del atenolol respecto de la nifedipina de liberación sostenida y su asociación en la respuesta al ejercicio evaluado por ergometría. Concluyeron que la eficacia antiisquémica de ambos fármacos es similar y su combinación no mostró una mejoría sintomática significativa (188). Packer publicó una revisión de estudios clínicos controlados en los que se aplicó tratamiento antiisquémico combinado con  $\beta$ -bloqueantes y antagonistas cárlicos. La conclusión a la que arribó es que no hay beneficio aditivo o sinérgico antiisquémico con el tratamiento combinado, y hay subpoblaciones de pacientes sintomáticos con baja FEy o trastornos groseros de la conducción, en los que los antagonistas cárlicos no dihidropiridínicos como diltiazem y verapamilo no deben asociarse a  $\beta$ -bloqueantes por el alto porcentaje de eventos adversos. Se sugiere utilizar un antagonista cárlico dihidropiridínico combinado con el  $\beta$ -bloqueante para evitar efectos adversos sobre el nodo sinusal y el nódulo AV (189). Frishman y cols. publicaron los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego, que comparó el efecto antiisquémico de verapamilo de liberación sostenida, amlodipina, y amlodipina más atenolol vs placebo. Se concluyó que el verapamilo como monodroga y la amlodipina asociada al atenolol fueron más eficaces que la monoterapia con amlodipina en disminuir los episodios de isquemia. (190)

Los  $\beta$ -bloqueantes están contraindicados en la enfermedad del nódulo sinusal, trastornos severos de la conducción A-V, y se evaluará con precaución en enfermedad arterial periférica y EPOC. Dado que pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia deben indicarse con precaución en los diabéticos que tienen indicado insulina. Los  $\beta$ -bloqueantes pueden ser perjudiciales en pacientes con diagnóstico de angina vasoespástica dado que pueden empeorar y/o provocar vasoespasmo coronario. (191)

**Tabla 15.** Recomendaciones para la indicación de beta-bloqueantes

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Para el alivio sintomático y prevenir eventos en pacientes con SCC e infarto previo, FEVI baja y/o insuficiencia cardiaca (Carvedilol, bisoprolol o metoprolol).	I	A
Para el alivio sintomático en pacientes con o sin infarto previo sin insuficiencia cardíaca y con FEVI conservada.	I	A
En pacientes medicados con $\beta$ -bloqueantes que continúan sintomáticos se puede asociar un AC dihidropiridínico.	IIa	B
Tratamiento de inicio con AC dihidropiridínico asociado a $\beta$ -bloqueantes.	IIa	B

#### Antagonistas Cárlicos

Constituyen un grupo de fármacos con diferente estructura química y similar mecanismo de acción disminuyendo la entrada de calcio a través de los canales presentes en la membrana plasmática a nivel de las células del miocardio, de las fibras musculares de las arterias periféricas y coronarias, de las células del nódulo sinusal y AV provocando vasodilatación, disminución del automatismo cardíaco, del dromotropismo y de la contractilidad. La predominancia de estos efectos es diferente según la clase de antagonista cárlico. Se clasifican según su estructura química en dihidropiridínicos como nifedipina, felodipina, amlodipina y no-dihidropiridínicos como verapamilo y diltiazem. Todos provocan vasodilatación y los no-dihidropiridínicos tienen mayor efecto cronotrópico, dromotrópico e intrópico negativo. Es una familia de drogas segura y eficaz, comparable a los  $\beta$ -bloqueantes en el tratamiento antianginoso de los SCC.

Ya fue mencionado el estudio TIBBS en el que se comparó la eficacia antianginosa de bisoprolol con nifedipina de liberación sostenida. (187) Si bien ambas drogas disminuyeron el número y duración de los episodios isquémicos, el bisoprolol fue más efectivo. En el año 2003 se publicó el estudio randomizado y abierto INVEST cuyo objetivo fue comparar mortalidad y morbilidad en pacientes hipertensos con enfermedad coronaria tratados con AC no-dihidropiridínicos como el verapamilo, versus atenolol. El verapamilo demostró ser equivalente al atenolol con buen perfil de seguridad y eficacia en estos pacientes. (192)

En el año 2004, se publicaron los resultados del estudio randomizado doble ciego ACTION trial con nifedipina de liberación prolongada. No hubo impacto en la mortalidad global, ni el infarto respecto al grupo placebo. Sí disminuyó la necesidad de indicar angiografía coronaria, disminuyó la presión arterial y la evolución a insu-

ficiencia cardiaca. La nifedipina de liberación prolongada demostró ser segura y tolerada(193). Ese mismo año, se publicaron los resultados del CAMELOT, otro estudio randomizado, doble ciego en el que se comparó amlodipina con enalapril y placebo en pacientes con cardiopatía coronaria crónica con tratamiento estándar. Se evaluó el impacto en eventos cardiovasculares con dos años de seguimiento. La comparación de amlodipina versus placebo mostró reducción del 27% la necesidad de revascularización y en una subpoblación a la que se le realizó IVUS se observó menor progresión de placa en grupo amlodipina sugiriendo efecto antiaterogénico. (194)

Respecto al seguridad de los AC de corta duración como la nifedipina, Alderman y cols. publicaron un trabajo en el que compararon el efecto de AC de corta duración con los de liberación prolongada y los  $\beta$ -bloqueantes. Observaron aumento del riesgo cardiovascular en los tratados con AC de corta duración. (195) Esto es coincidente con el metaanálisis publicado por Furberg y cols. en el año 1995 cuyo objetivo fue evaluar la relación de la nifedipina con la mortalidad. Concluyeron que el uso de nifedipina de acción corta en dosis moderadas o altas se relacionó con aumento de la mortalidad total. (196) En pacientes con SCC cuya fisiopatología es el vasoespasio epicárdico o de la microvasculatura se recomienda el tratamiento con AC dihidropiridínicos o no-dihidropiridínicos asociados o no a nitratos de acción prolongada. El diltiazem y el verapamilo son beneficiosos en el uso a largo plazo como alternativa a los  $\beta$ -bloqueantes en pacientes sin insuficiencia cardiaca o con EPOC. Debe evitarse su asociación con  $\beta$ -bloqueantes por el riesgo de bradicardia y trastornos de la conducción AV o FEVI deprimida. En el caso que se requiera asociar un  $\beta$ -bloqueante con AC debe ser dihidropiridínico como amlodipina, felodipina, o nicardipina. (189,190)

En 1999, Frishman y cols publicaron los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego, que comparó el efecto antiisquémico de verapamilo de liberación sostenida, amlodipina, y amlodipina más atenolol vs placebo. Se concluyó que el verapamilo como monodroga y la amlodipina asociada al atenolol fueron más eficaces que la monoterapia con amlodipina en disminuir los episodios de isquemia. (190) La nifedipina es eficaz en el tratamiento de la angina vasoespástica en dosis de 60 a 120 mg/d, con activación simpática refleja y aumento de la frecuencia cardíaca como uno de sus efectos adversos secundario al efecto vasodilatador periférico.

Los efectos adversos más frecuentes son hipotensión arterial, cefalea, mareos, rubor facial, palpitaciones y edemas de miembros inferiores. Con los dihidropiridínicos puede haber taquicardia refleja. Con los no-dihidropiridínicos puede producirse bradicardia, bloqueo AV de 2º y 3º grado o empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. El diltiazem y verapamilo se metabolizan en hígado a través del citocromo P4503A4 al igual que la ivabradina, por lo que no deben asociarse con ivabradina por riesgo de bradicardia severa. Dado el efecto inotrópico negativo no se debe indicar con deterioro severo de la FSVI o insuficiencia cardiaca. No mejoran la sobrevida en pacientes con SCC con o sin infarto previo, con o sin disfunción ventricular. (1,3,59)

**Tabla 16.** Recomendaciones para la indicación de bloqueantes cárnicos

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con SCC sin infarto previo, ni deterioro de la FSVI y/o insuficiencia cardiaca para el alivio sintomático.	I	A
En pacientes con angina vasoespástica	I	A
En pacientes medicados con $\beta$ -bloqueantes que continúan sintomáticos se puede asociar un AC dihidropiridínico	IIa	B
Tratamiento de inicio con AC dihidropiridínico asociado a $\beta$ -bloqueantes.	IIa	B

#### Ivabradina

La ivabradina es una droga que reduce la frecuencia cardiaca al inhibir selectivamente la corriente If del nódulo sinusal prolongando la diástole y disminuyendo la demanda miocárdica de oxígeno. No afecta el inotropismo miocárdico ni el tono vasomotor coronario y/o la resistencia vascular periférica. Actúa principalmente en los canales If que se encuentran en estado abierto-activo, y tiene un mayor efecto cuanto mayor es la frecuencia cardiaca y menor cuando se reduce la misma. Diferentes estudios han mostrado que la ivabradina es tan eficaz como el atenolol o la amlodipina para controlar la angina de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica y que la combinación con  $\beta$ -bloqueantes produce un mayor control de la frecuencia cardiaca y los síntomas.

En el año 2005 Borer y cols. publicaron un trabajo que mostró que la ivabradina como monodroga en pacientes con SCC sintomáticos mejoraron la tolerancia al ejercicio y disminuyeron los episodios anginosos. (197)

En el año 2009, se publicaron los resultados del estudio ASSOCIATE. El objetivo fue evaluar el efecto antiisquémico y antianginoso de la ivabradina versus placebo en pacientes con SCC en tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes a dosis habituales. Se observó que el agregado de ivabradina a  $\beta$ -bloqueantes resultó en mejor control de la frecuencia cardiaca, mejoría de la tolerancia al ejercicio y mejor control de los síntomas anginosos comparado con  $\beta$ -bloqueantes como monodroga. (198)

Werdan K y cols. publicaron el año 2012, los resultados del estudio *ADDITIONS*, prospectivo, abierto, multicéntrico que incluyó pacientes con enfermedad coronaria estables para evaluar la efectividad, seguridad y tolerancia de la ivabradina asociada a  $\beta$ -bloqueantes como tratamiento antianginoso. Esta asociación demostró ser segura y efectiva al disminuir la frecuencia cardíaca, el número de episodios anginosos, el consumo de nitratos de acción corta y mejoró la calidad de vida de los pacientes incluidos. (199)

El estudio *BEAUTIFUL* publicado en 2008, incluyó pacientes con cardiopatía isquémica crónica y FEy < 40%, con 87% de los pacientes en tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes a los que se asoció ivabradina vs placebo y tratamiento estándar. No se observó mejoría del combinado de muerte cardiovascular, hospitalización por infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca (200). En el subgrupo de pacientes con una frecuencia cardíaca  $\geq 70$  lpm se observó una reducción significativa de la hospitalización por infarto de miocardio fatal y no fatal, así como de la revascularización coronaria. (201)

El estudio *SIGNIFY*, randomizado doble ciego incluyó 19102 pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia clínica y FEy  $\geq 40\%$ . Los pacientes que ingresaron debían cumplir con dos requisitos: tener enfermedad coronaria estable y FC  $\geq 70$  lpm o más. Del total de pacientes randomizados, 12049 tenían angina clase funcional 2 o más de la CCS. Se randomizó a placebo vs ivabradina más tratamiento estándar. Se tituló la ivabradina hasta un máximo de 10 mg cada 12 horas para alcanzar el objetivo de 60-55 lpm. El punto final combinado fue muerte cardiovascular o Infarto no fatal. Los autores concluyeron que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. En un subgrupo de pacientes con angina clase funcional  $\geq 2$  antes del inicio del tratamiento hubo un leve aumento, aunque significativo, del punto final en grupo ivabradina (7.6% vs 6.8%; RR 1.18; IC 95% 1.03 - 1.35; p=0.02). (202) La causa es incierta. Una posible explicación para la falta de beneficio clínico es la indicación de dosis mayores a las recomendadas de ivabradina y la asociación con verapamilo o diltiazem en algunos pacientes que pudieron haber causado bradicardia excesiva.

La ivabradina no mejora el pronóstico, como lo avalan dos metaanálisis. Uno de ellos, que incluyó 47 estudios randomizados con ivabradina vs placebo o tratamiento estándar, no mostró diferencias en mortalidad global, mortalidad cardiovascular o infarto. (203,204)

**Tabla 17.** Recomendaciones para la indicación de ivabradina

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes portadores de SCC con ritmo sinusal y disfunción del VI con FEy < 40% que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento inicial o como parte del mismo en pacientes seleccionados.	I	A
Puede asociarse a $\beta$ -bloqueantes cuando la FC es $\geq 60$ lpm.	I	A
No se recomienda indicar en pacientes con SCC con ritmo sinusal, sin insuficiencia cardíaca clínica y con FEy $> 40\%$ que continúan sintomáticos a pesar del tratamiento.	IIb	B
No se recomienda asociar ivabradina con AC no-dihidropiridínicos como verapamilo o diltiazem u otros inhibidores potentes o moderados del CYP3A4.	IIb	B

#### Trimetazidina

Es un derivado de la piperazina que inhibe en forma reversible la 3-ketoacil coenzima A tiolasa bloqueando la  $\beta$ -oxidación en el ciclo de Krebs. Modifica el metabolismo del cardiomiocto haciendo más efectivo el aprovechamiento de nutrientes durante la isquemia. Desvía la ruta de los ácidos grasos libres de cadena larga bloqueando la  $\beta$ -oxidación en el ciclo de Krebs, fosforilación oxidativa del ADP, a través de la inhibición de la tiolasa que es la última enzima en este proceso. De esta forma durante la isquemia se produce la oxidación y consumo de glucosa facilitando la generación de ATP que es fuente de energía útil y sencilla, pero a costa de mayor producción de lactato.

En el año 2014 Peng S y cols. publicaron un metaanálisis que incluyó 13 estudios randomizados con 1628 pacientes con SCC. El objetivo fue evaluar la eficacia de la trimetazidina como antianginoso versus otras drogas. Concluyeron que la trimetazidina es tan eficaz en el tratamiento de la angina y la tolerancia al ejercicio como otros antianginosos. (205)

Otro metaanálisis publicado en 2016 incluyó 8 estudios randomizados con una población de 1491 pacientes portadores de EAC estable. El objetivo fue evaluar el efecto de trimetazidina agregado al tratamiento médico estándar antianginoso en la tolerancia al ejercicio. Concluyeron que el agregado de trimetazidina al tratamiento estándar mejoró la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. Además, sugirieron que hubo mejores resultados en la población con SCC e insuficiencia cardíaca. No hubo suficiente evidencia para mostrar beneficio en pacientes diabéticos. (206)

Ferrari y cols. publicaron en el 2020 el trabajo “*Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI)*”. Fue un trabajo randomizado, doble ciego, controlado con placebo del que participaron 6007 pacientes de 27 países. Ingresaron pacientes con SCC y con SCASEST. El punto final primario combinado fue muerte cardiovascular, hospitalización por evento cardíaco y angina recurrente. El seguimiento tuvo una mediana de 47.5 meses y el objetivo fue determinar los beneficios potenciales de la trimetazidina asociado a TMO en pacientes que habían sido revascularizados por ATC en forma exitosa dentro del mes de la randomización. Concluyeron que no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. (207)

Se indica en dosis diaria de 35 mg cada 12 horas. Los eventos adversos son poco frecuentes, pero hay informes de alteraciones del movimiento tipo parkinsoniano que habitualmente ceden con la suspensión de la droga. Está contraindicado en pacientes con enfermedad de Parkinson, desórdenes del movimiento como temblor, rigidez muscular, trastornos de la marcha, síndrome de las piernas inquietas. No debe indicarse en ancianos, embarazadas, lactancia e insuficiencia renal severa.

**Tabla 18.** Recomendación para la indicación de trimetazidina

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes que no toleren la medicación de inicio, o tengan contraindicaciones o continúen sintomáticos con $\beta$ -bloqueantes, antagonistas cárnicos o nitratos de acción pro-longada.	IIa	B

#### Ranolazina

Es una toxina racémica de anémona derivada de la piperazina. Uno de sus mecanismos de acción es estimular la oxidación de la glucosa e inhibir la vía de los ácidos grasos como la trimetazidina. Además, inhibe la corriente tardía de sodio del cardiomocito reduciendo su acumulación intracelular e inhibe el componente rápido de la corriente de salida de potasio encargada de la repolarización celular en la fase 3 del potencial de acción. Por esta acción tiende a evitar la prolongación de la fase 3 en la isquemia. No actúa sobre la presión arterial ni la frecuencia cardíaca. No se conoce el mecanismo, pero disminuye la HbA1c por lo que es útil en la subpoblación diabética. Tiene buena tolerancia. Los eventos adversos más frecuentes son vómitos, náuseas, astenia, constipación y cefaleas. La dosis habitual oscila entre 500 y 1000 mg/d. Utiliza la vía CYP3A4 para su metabolización por lo que debe utilizarse con precaución con drogas que utilizan el mismo citocromo como los inhibidores de las proteasas, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, etc. Está contraindicada en la cirrosis hepática y la insuficiencia renal con clearance de creatinina  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Es importante considerar estas contraindicaciones de uso dado que su acumulación en sangre puede prolongar el QTc. No es conveniente asociar con digoxina.

En el estudio *Merlin-TIMI 36* fue investigada en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST, en dosis de 1000 a 1500 mg/día mostrando buena tolerancia, aunque no mejoró el pronóstico. (208)

En el estudio *MARISA (Monotherapy Assesment of Ranolazine in Stable Angina Trial)* se la ha empleado como monoterapia y demostró que el paciente mejoraba su capacidad funcional por aumento en la duración en el tiempo de ejercicio y disminución del tiempo de inicio de angina, sin observarse efectos a nivel de la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca. (209) En el estudio *CARISA (The Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina)* se utilizó asociado con atenolol, amlodipina o diltiazem, y se observaron resultados similares. (210) En el estudio *TESIRA (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina)*, la ranolazina redujo el número de episodios de angina y el uso de nitroglicerina semanal en pacientes diabéticos tratados con hasta dos fármacos. (211)

En 2013, Savarese y cols. publicaron un metaanálisis con un total de 9223 pacientes y demostraron que la ranolazina prolonga la duración del ejercicio, el tiempo hasta la aparición de isquemia y de depresión del ST de 1 mm, además de disminuir la frecuencia de angina y el consumo de nitroglicerina. (212)

Más recientemente, el estudio RIVER-PCI asignó al azar a 2389 pacientes con antecedentes de angina estable crónica y revascularización coronaria incompleta a recibir ranolazina o placebo. Aunque se observó a los 6 meses una mejoría significativa tanto en la frecuencia de angina en diabéticos con peor control metabólico como en pacientes con angina más grave, esto no persistió posteriormente. (213)

La ranolazina no tiene efecto en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca, por lo que es una alternativa en pacientes que no toleran  $\beta$ -bloqueantes o bloqueantes cárnicos. Si bien está aprobada por el ANMAT desde año 2010, no está disponible en el país. (1,3,59)

#### Recomendación

- Clase IIa, Nivel de Evidencia B

### Nicorandil

Es un nitrato derivado de nicotinamida con efecto vasodilatador. Tiene un doble mecanismo de acción que induce la relajación del músculo liso vascular. Es agonista de los canales de K<sup>+</sup> sensibles a adenosina (K<sub>ATP</sub>) en el músculo liso vascular provocando dilatación de arterias de resistencia con reducción de la poscarga y dilatación coronaria. Además, tiene un componente nitrato liberador de óxido nítrico que favorece la dilatación venosa disminuyendo la precarga. Ejerce un efecto directo sobre las arterias coronarias sin producir fenómeno de robo, mejorando el flujo sanguíneo en las regiones post estenóticas. No tiene efecto directo sobre la contractilidad ni la conductividad. En 1999 el SWAN Study Group, publicó un pequeño estudio randomizado doble ciego de pacientes con enfermedad coronaria estable sintomáticos cuyo objetivo fue comparar en 121 pacientes la eficacia antianginosa del nicorandil versus amlodipina con un seguimiento de 8 semanas. Los resultados evidenciaron que fueron comparables ambas drogas. (214) En el año 2000 Tamura Y y Ciampicotti R publicaron los resultados del estudio *SNAPE*, un estudio aleatorizado doble ciego de pocos pacientes, en los que compararon el efecto antianginoso y antiisquémico del nicorandil con mononitrato de isosorbide en un seguimiento a 4 semanas. Concluyeron que el mononitrato de isosorbide fue más efectivo como antianginoso que el nicorandil. (215) En el año 2002, se publicaron los resultados del estudio aleatorizado, prospectivo, doble ciego que incluyó 5126 pacientes portadores de SCC con seguimiento a 1.6 años (*IONA Trial*). En el mismo se evaluó nicorandil versus placebo más TMO. Se observó reducción del punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto o internación por dolor precordial en un 14%, fundamentalmente por disminución de las internaciones. (216) En el año 2010, Horinaka S y cols. publicaron los resultados de “*Effects of Nicorandil on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease in The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study*”. Se incluyeron 2558 pacientes que recibían tratamiento con nicorandil versus 2558 controles y el seguimiento fue de 2.7 años. El punto final primario fue muerte global. El punto final secundario fue muerte cardiaca, infarto fatal, insuficiencia cardíaca. En los pacientes que estaban en el grupo tratado con nicorandil hubo disminución de la mortalidad global y también cardiovascular respecto al grupo control. Ambos estudios sugieren que el nicorandil puede tener un impacto en el pronóstico disminuyendo eventos, aunque faltan datos que lo confirmen. (217) En los países en los que se comercializa está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de la angina de pecho estable que no está adecuadamente controlada, o que presentan contraindicaciones o intolerancia a otros tratamientos. El uso combinado con aspirina y corticoides puede aumentar el riesgo de úlcera gástrica, perforación o hemorragia. Puede predisponer a hiperpotasemia, por lo que debe usarse con precaución con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y los antiinflamatorios no esteroides. Dado su mecanismo de acción, no se sugiere asociar a inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Está aprobado su uso en Japón, Francia, Líbano, Irán y Reino Unido. (1,3,59,218)

### Recomendación

- Clase IIa, Nivel de evidencia B.

### Fármacos antiinflamatorios para prevención de eventos

#### Colchicina

El conocimiento del rol de la inflamación en la fisiopatología de la ateroesclerosis y su interacción con los factores de riesgo cardiovascular ha llevado al desarrollo de ensayos clínicos innovadores para evaluar el impacto de estrategias antiinflamatorias en la reducción del riesgo CV más allá del c-LDL. (219) La colchicina tiene efectos antiinflamatorios de amplio espectro e inhibe la formación de túbulos y la liberación de citoquinas, así como interfiere en la formación de inflamósomas. Nidorf SM y cols. publicaron en el año 2013 el trabajo LODOCO “*Low-dose colchicine for secondary prevention of CV disease*”. (220) Se incluyeron 532 pacientes con enfermedad arterial coronaria estable y TMO para prevención secundaria. El objetivo fue evaluar el efecto de la colchicina a bajas dosis versus placebo en el PFP combinado de IAM, paro cardiorrespiratorio extrahospitalario, ACV isquémico. El PFP se alcanzó en el 5,3% de los pacientes del grupo colchicina vs 16% en el grupo control.

En el año 2017 Ridker y cols publicaron los resultados del estudio CANTOS (*Canakinumab antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study*)(221). Compararon el efecto del canakinumab, un anticuerpo monoclonal anti IL1B versus placebo. Se incluyeron pacientes con infarto previo y PCR-US  $\geq 2$  mg/L. Se testearon tres dosis de la droga en estudio. El seguimiento fue por 48 meses. El PFP fue IAM no fatal, ACV no fatal y muerte CV. Se observó una reducción significativa de 15% del riesgo de eventos cardiovasculares. Por otro lado, uno de los eventos adversos serios observados con esta estrategia fue la mayor incidencia de infecciones fatales en relación con el grupo placebo. Por su alto costo y riesgo de infecciones fatales no se aprobó para prevención CV.

El mismo autor basado en los resultados del estudio CANTOS, investigó si una droga alternativa como el metotrexate a bajas dosis, obtenía un beneficio semejante en el PFP que el canakinumab versus placebo. Se incluyeron 4786 pacientes y el seguimiento fue por una mediana de 48 meses. No se observó reducción de los niveles de IL1B, ni IL6 como tampoco hubo diferencias en PFP de eventos CV entre ambos grupos. (222)

Posteriormente, el estudio COLCOT (*Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction*) publicado en el año 2019 por Tardif JC y cols. comparó los resultados del uso de colchicina versus placebo. (223) Se incluyeron 4745 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente. El seguimiento fue de una mediana de 22,6 meses. El PFC primario combinado de muerte cardiovascular, paro cardiorespiratorio resucitado, infarto de miocardio no fatal, ACV no fatal o revascularización miocárdica guiada por angina, fue 5,5% en el grupo colchicina vs 7,1% en el grupo placebo (HR 0,77; p=0,02), con una reducción de eventos del 23% con la droga activa. No hubo diferencias entre ambos grupos en mortalidad global. Otra ventaja es su bajo costo. Los eventos adversos reportados más frecuentes fueron gastrointestinales como la diarrea: 9,7% vs 8,9% (p=NS) y como evento adverso serio neumonía 0,9% vs 0,4% (p=0,03). Debe evitarse indicar en pacientes con insuficiencia renal crónica con clearance de creatinina < 30 ml/min/m<sup>2</sup>.

En el año 2020 se publicó el estudio randomizado doble ciego LODOCOS 2 (*Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease*) dada la necesidad de evidencias del efecto de colchicina en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable(224). Se incluyeron pacientes entre 35 y 82 años con diagnóstico de enfermedad arterial coronaria por angiografía coronaria o medición de calcio coronario (>400 unidades Agastston), clínicamente estables y con TMO. El seguimiento fue con una mediana de 28,6 meses. El PFP fue: muerte CV, IAM, ACV isquémico y necesidad de revascularización de urgencia guiada por isquemia. Se observó una reducción relativa del PFP del 31% en el grupo tratado con colchicina, 6,8% versus 9,6% en grupo placebo (HR 0,69; p=0,001). No se observó reducción de la muerte CV y se informó un aumento no significativo de la muerte no CV (0,7 eventos cada 100 pacientes x año vs 0,5 eventos cada 100 pacientes x año).

Dado que la colchicina tiene un rango terapéutico estrecho y se metaboliza a través del citocromo P4503A4 es necesario el control de los eventos adversos y evaluar interacciones con la medicación concomitante del paciente. Debido a estas características, debe individualizarse la indicación a pacientes de alto riesgo a pesar de un TMO. En el año 2021, Andreis A. y cols publicaron un metaanálisis de 11 ensayos clínicos randomizados que incluyeron un total de 12869 pacientes. (225) La mediana de seguimiento fue seis meses. La conclusión fue que la colchicina es una droga eficaz y segura para prevenir eventos adversos mayores cardiovasculares y cerebrovasculares. No hubo aumento de la mortalidad global ni cardiovascular. Se puede evitar la discontinuación de la droga por eventos adversos gastrointestinales con dosis bajas de colchicina.

**Tabla 19.** Recomendación para la indicación de colchicina

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con SCC y enfermedad coronaria aterosclerótica puede considerarse indicar colchicina a bajas dosis (5 mg/ día) para reducir el infarto de miocardio, ACV, y necesidad de revascularización.	IIa	A

#### Alopurinol

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa reductasa. Podría reducir el consumo miocárdico de oxígeno, disminuyendo el estrés oxidativo vascular por una menor formación de radicales libres y por este mecanismo tener propiedades antianginosa. Si bien la evidencia clínica es escasa, en un estudio cruzado y aleatorio, que incluyó a 65 pacientes con angina crónica estable, una dosis diaria de alopurinol de 600 mg aumentó el tiempo transcurrido en la ergometría y de aparición de depresión del segmento ST, aumentando el tiempo total de ejercicio y retrasando el tiempo de aparición del dolor torácico. (226) En presencia de afección renal, esta dosis alta puede producir efectos secundarios tóxicos.

En 2021 se publicó un metaanálisis que comparó la efectividad del alopurinol versus placebo para prevenir eventos cardiovasculares en pacientes con hiperuricemia. Se incluyeron en este análisis estudios randomizados y observacionales. Concluyeron que el tratamiento con alopurinol en pacientes con hiperuricemia reduce el riesgo cardiovascular. (227)

En el año 2022, Mackenzie IS y cols publicaron los resultados del estudio “*Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial*”. El objetivo fue determinar si el tratamiento con alopurinol mejora el pronóstico en pacientes con enfermedad arterial coronaria sin antecedentes de hiperuricemia. El tiempo promedio de seguimiento fue 4,8 años. Entre los años 2014 y 2017 se enrolaron 5937 pacientes que se asignaron a alopurinol versus tratamiento convencional. El PFP estuvo integrado por infarto no fatal, ACV no fatal o muerte CV. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos. (228)

En el año 2023, se publicó un metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar el efecto del alopurinol en pacientes con ECV ante la falta de datos concluyentes. Se evaluaron 22806 pacientes incluidos en 21 ensayos clínicos ran-

domizados. No se observó reducción significativa de la muerte cardiovascular ni de la mortalidad global. (229)

Hasta la fecha no hay suficiente evidencia para recomendar el alopurinol en pacientes portadores de SCC para el alivio sintomático o para prevención de eventos.

### Revascularización en los Síndromes Coronarios Crónicos

#### Introducción

Al momento de tomar decisiones sobre una estrategia de reperfusión en pacientes con enfermedad coronaria crónica, debemos tener en cuenta la evidencia disponible y una serie de factores de gran importancia orientados a cada caso en particular. Estos factores los podríamos resumir en: a) la presencia de síntomas a pesar del tratamiento médico óptimo; b) la mejoría en el pronóstico; c) la evaluación funcional utilizando pruebas evocadoras de isquemia o métodos invasivos; d) la opinión de un “*heart team*” para situaciones complejas y e) el punto de vista del paciente.

La evidencia nos muestra que la revascularización miocárdica disminuye los síntomas, mejora la calidad de vida y la capacidad funcional si lo comparamos con el tratamiento médico óptimo aislado. (117)

Con los procedimientos de revascularización mediante angioplastia coronaria (ATC) o cirugía de revascularización miocárdica (CRM) se pretenden alcanzar algunos objetivos como eliminar de manera eficaz la isquemia miocárdica y sus manifestaciones clínicas adversas en los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva significativa y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, incluidos el infarto de miocardio y la muerte de causa cardiovascular. (230)

En primer término, podemos decir que ambas modalidades de revascularización mejoran el estado de salud vinculado con la angina. (118,231,232)

Numerosos estudios randomizados y metaanálisis claramente han avalado el beneficio en términos de sobrevida para la CRM frente a tratamiento médico de pacientes con enfermedad de tronco común izquierdo(233-236) o enfermedad de tres vasos,(237) particularmente en pacientes con disfunción ventricular izquierda.(234,238,239)

La evidencia basada en metaanálisis también sugiere un beneficio potencial de las ATC en la sobrevida cardiovascular y tanto la CRM como la ATC podrían estar relacionadas con la prevención del infarto agudo de miocardio. (240-243)

No obstante, persisten actualmente algunas controversias clínicas relevantes en el manejo de la enfermedad coronaria estable, entre ellas: a) el valor de la revascularización sistemática temprana comparada con el tratamiento médico óptimo, (105,122,244,245) b) el valor de la ATC versus la CRM para tratar la enfermedad coronaria más compleja (246,247) y c) el valor de las pruebas de isquemia para tomar decisiones sobre la revascularización. (116,123,242,248)

Debemos reconocer también los significativos avances tecnológicos del intervencionismo coronario y de los tratamientos farmacológicos que han permitido expandir la utilización de la ATC en el tratamiento de formas más complejas de la enfermedad coronaria. (247)

#### Indicación apropiada de la revascularización miocárdica.

##### La isquemia en el centro de la discusión.

Hace algunos años considerábamos a la enfermedad coronaria crónica como algo simple de tratar basado en el concepto de anatómía o severidad del vaso a revascularizar. Hoy debemos tener una visión más profunda del problema. Es necesario diferenciar claramente al menos cuatro endotipos de síndromes coronarios crónicos: a) la lesión grave de tronco de coronaria izquierda (TCI) / lesiones graves proximales multivaso; b) la enfermedad grave difusa de múltiples vasos; c) la lesión grave focal, y d) la enfermedad difusa no grave/sin lesiones angiográficamente significativas, con compromiso de la microcirculación. Todas son manifestaciones de ateroesclerosis y disfunción vascular pudiendo tener superposición entre ellas. Desde la clínica tenemos que poder diferenciar en qué lugar tenemos al caso a tratar para maximizar beneficios en el tratamiento indicado. En esta sección no analizaremos la forma de enfermedad microvascular sin lesiones epicárdicas significativas.

Hasta hace pocos años, como lo reflejan las guías de prácticamente todas las sociedades científicas, (1,2) la presencia de un territorio isquémico  $\geq 10\%$  era considerada como de alto riesgo de eventos, con un punto de corte no cuestionado para avanzar hacia una conducta invasiva de revascularización en enfermedad coronaria crónica. Sin embargo, este punto de vista está siendo fuertemente cuestionado a partir de los resultados de estudios de grandes dimensiones.

El estudio ISCHEMIA (105) no mostró un beneficio significativo de la estrategia invasiva inicial para el objetivo principal compuesto de eventos cardiovasculares isquémicos o muerte por cualquier causa pero sí se asoció con un menor riesgo de mortalidad cardiovascular y un mayor riesgo de mortalidad no cardiovascular, en comparación con una estrategia conservadora inicial en la que el cateterismo y la revascularización se reservaban para el fracaso del tratamiento médico en pacientes con isquemia moderada o severa, durante un seguimiento mediano de 5,7 años.

El seguimiento extendido de la población del estudio ISCHEMIA durante 7 años (ISCHEMIA-EXTEND) (244) reveló una disminución significativa absoluta del 2,2% de la mortalidad cardiovascular (HR ajustado 0,78; IC 95% 0,63-0,96), favoreciendo la estrategia invasiva inicial. El beneficio fue más marcado en pacientes con enfermedad coronaria multivaso (estenosis  $\geq 70\%$  por angio-TAC; HR ajustado 0,68; IC 95% 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 causa.

Tras la publicación de los resultados del estudio ISCHEMIA, varios metaanálisis (249-251) reportaron tasas similares de supervivencia total e inevitablemente, tasas más altas de infarto de miocardio (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 solo.

Un metaanálisis 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 sobrevida cardiaca aumentó con la duración del seguimiento y se asoció linealmente con una tasa más baja de IM espontáneo. (240)

Ante esta discrepancia por los estudios destacados previamente y los resultados esperados, cabe aquí el análisis de un estudio retrospectivo reciente (252) para aclarar el beneficio cardiovascular potencial de la revascularización temprana en comparación con el tratamiento médico óptimo (TMO), teniendo en cuenta los posibles cambios en las poblaciones de pacientes a lo largo del tiempo y en subgrupos importantes, incluidos el sexo y la historia de enfermedad coronaria crónica. Se analizaron 40449 pacientes en 12 centros divididos en 2 períodos (años 2009-2014 y 2014-2021), revascularizados en forma temprana (dentro de los 90 días posteriores al estudio de perfusión) y seguidos a 3,5 años. El evento primario (muerte o IM) ocurrió en 2797 pacientes (6,9%). La revascularización temprana se asoció con una reducción del evento primario en pacientes con más del 9% de isquemia miocárdica (límite superior del IC 95% 11,2%, p de interacción  $< 0,001$ ). El umbral de isquemia por encima del cual los pacientes podrían beneficiarse de la revascularización fue más alto en el grupo de pacientes más reciente (14,0% vs 6,5%), pero fue similar en mujeres ( $>10,0\%$ ) y hombres ( $>8,6\%$ ). El análisis concluye que la revascularización temprana se asoció con un menor riesgo en pacientes con una mayor carga de isquemia cuantitativa en poblaciones más recientes. Estos hallazgos sugieren que se necesitan métodos (más sofisticados) que integren otros factores además de la isquemia, para mejorar la selección de pacientes candidatos a revascularización.

#### Los síntomas también en la discusión

La revascularización miocárdica mediante ATC ha sido objeto de evaluación rigurosa en los estudios ORBITA y ORBITA 2, los cuales aportan evidencia crítica sobre su eficacia en pacientes sintomáticos con angina estable.

El estudio ORBITA (253) fue un ensayo clínico controlado, aleatorizado y con placebo, que sorprendió al mostrar que la angioplastia coronaria no produjo una mejoría significativa en la capacidad de ejercicio ni en los síntomas de angina en comparación con el placebo, en un grupo de pacientes optimizados con tratamiento médico. Este resultado cuestionó la eficacia sintomática de la ATC en pacientes estables, cuando no hay evidencia clara de isquemia ni síntomas severos.

Por el contrario, el estudio ORBITA 2 (231), con un diseño similar pero más enfocado en pacientes con evidencia objetiva de isquemia y escasa o nula terapia antianginosa previa, demostró que la ATC sí redujo significativamente los síntomas de angina y mejoró el estado de salud relacionado con la enfermedad en comparación con el placebo.

En base a estos dos estudios, podemos decir que, la ATC no debe considerarse un tratamiento sistemático para todos los pacientes con angina estable, sino que su beneficio es clínicamente significativo en pacientes seleccionados, especialmente aquellos con isquemia demostrada y síntomas anginosos persistentes a pesar de un tratamiento médico óptimo.

Así, la indicación de ATC debe ser individualizada, reservándose para casos en los que haya una correlación clara entre la carga isquémica, la sintomatología y la expectativa de mejora en calidad de vida. ORBITA 2 refuerza el rol de la ATC como herramienta terapéutica sintomática en un contexto bien definido, mientras que ORBITA destaca la importancia de una evaluación crítica del beneficio clínico más allá de los hallazgos anatómicos.

#### Modalidad de revascularización, viabilidad miocárdica y función sistólica ventricular izquierda deteriorada.

La cardiopatía isquémica es la principal causa de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y esto impacta directamente en la mortalidad. (254) Considerando los principios clásicos, cualquier tipo de revascularización combinada con tratamiento médico óptimo obtiene un efecto sinérgico por el cual mejora la función sistólica ventricular izquierda y el pronóstico general por recuperar la perfusión suficiente en segmentos miocárdicos disfuncionales, pero viables y previniendo nuevos eventos isquémicos. (255) Sin embargo, sabemos

que esto puede incrementar la mortalidad periprocedimiento sobre todo en quienes tienen una peor función (FEy < 35%) aunque también es claro que la CRM se puede realizar con una tasa de mortalidad perioperatoria aceptable de 5,4% (IC 95% 4,5-6,4%) como se muestra en un metaanálisis de 26 estudios observacionales, que incluyeron 4119 pacientes y FEy media de 24,7%, con una supervivencia actuarial a 5 años de 75%. (256)

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 imagen. Análisis posteriores y estudios de subgrupos confirmaron los resultados positivos del uso de PET para guiar la estrategia de tratamiento. (257,258)

El estudio STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*) incluyó a 1212 pacientes con enfermedad coronaria sin afectación del tronco común izquierdo, con una fracción de eyección ventricular izquierda (FEy) ≤ 35%, todos candidatos a CRM. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: uno recibió CRM junto con TMO y el otro recibió únicamente TMO. En el seguimiento promedio de cuatro años, el estudio no alcanzó el criterio principal de valoración, que era la mortalidad por cualquier causa (HR para CRM: 0,86; IC 95% 0,72-1,04; p=0,12). (259) Sin embargo, a los 9,8 años de seguimiento, se observó una reducción significativa tanto en la mortalidad total como en la mortalidad cardiovascular en el grupo tratado con CRM en comparación con el grupo que recibió solo tratamiento médico (mortalidad total: 66,1% vs. 58,9%; HR 0,84; IC 95% 0,73-0,97; p=0,02; mortalidad cardiovascular: 49,3% vs. 40,5%; HR 0,79; IC 95% 0,66-0,93; p=0,006). (260) Cabe destacar que la reducción de la mortalidad cardiovascular fue más pronunciada en pacientes con enfermedad de tres vasos, y la disminución de la mortalidad por cualquier causa fue más evidente en pacientes jóvenes, en quienes las muertes de origen cardiovascular representaron una proporción mayor en comparación con los pacientes de mayor edad (p=0,004 para la interacción). (261)

La realidad nos muestra que el uso de ATC es cada vez más común en esta población de alto riesgo. Hasta la fecha, no existen estudios que comparen directamente la ATC con la CRM en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y cardiopatía isquémica. Sin embargo, un metaanálisis que incluyó 21 estudios, la mayoría de carácter observacional con excepción de tres ensayos clínicos aleatorizados (entre ellos el estudio STICH), publicados entre 1983 y 2016, respaldó el uso CRM y en combinación con tratamiento médico basado en guías en pacientes con enfermedad coronaria multivaso y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Tanto la revascularización mediante CRM como mediante ATC se asociaron con una mejoría en la supervivencia a largo plazo en comparación con el tratamiento médico exclusivo. No obstante, en la comparación directa entre CRM y ATC, la primera opción mostró una mayor ventaja en términos de supervivencia, así como un menor riesgo de infarto de miocardio y de necesidad de nueva revascularización, aunque se observó un ligero incremento en la incidencia de accidente cerebrovascular en el grupo tratado con cirugía. (262)

Actualmente, se encuentran en curso dos ensayos clínicos aleatorizados que buscan proporcionar evidencia comparativa directa entre la CRM y la intervención coronaria percutánea (PCI) en pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica, disfunción grave del ventrículo izquierdo y enfermedad coronaria multivaso.

El primer estudio, STICH-SWEDEHEART (NCT05329285), es un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto, que evalúa si la PCI es no inferior a la CRM en términos de eventos cardiovaseulares adversos mayores a tres años. El estudio incluye aproximadamente 470 pacientes y está siendo llevado a cabo en Suecia, con una fecha estimada de finalización primaria para diciembre de 2028. Este ensayo representa una continuación conceptual del estudio STICH original, aplicando una metodología moderna y adaptada al contexto actual.

El segundo estudio, *Canadian CABG or PCI in Patients With Ischemic Heart Failure (STICH3C)* (NCT05427370), (263) tiene como objetivo comparar directamente la eficacia y seguridad de ambas estrategias de revascularización en una cohorte de 754 pacientes con características clínicas similares. Este ensayo, con sede en Canadá, busca concluir su fase de seguimiento en diciembre de 2029.

Los resultados de estos estudios serán fundamentales para orientar la práctica clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca isquémica y enfermedad multivaso, una población históricamente subrepresentada en ensayos comparativos directos entre CRM y ATC.

El estudio recientemente publicado REVIVED-BCIS2 evaluó a 700 pacientes con disfunción ventricular izquierda (FEy ≤ 35%) y enfermedad coronaria extensa viable para ATC. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a ATC más tratamiento médico o solo tratamiento médico. Luego de 3,4 años de seguimiento, la ATC no mostró beneficio significativo en la reducción del objetivo compuesto de muerte por cualquier causa o rehospitalización por insuficiencia cardíaca. Aunque se observó una mejora sintomática transitoria, no se evidenció una recuperación funcional ventricular izquierda. (245) Un análisis secundario preespecificado tampoco halló asociación entre la viabilidad miocárdica y los eventos, poniendo de alguna manera en cuestión, el valor clínico de la hibernación miocárdica. Sin embargo, se identificó que un mayor grado de miocardio no viable se asoció a peor pronóstico, lo que sugiere utilidad en la estratificación del riesgo al conocerla.

Es importante destacar algunas diferencias claves entre los estudios STICH y REVIVED-BCIS2. En este último, los pacientes eran en promedio de mayor edad, con menor prevalencia de infarto previo, angina en

reposo y enfermedad coronaria de tres vasos. Además, recibieron terapia médica óptima contemporánea para insuficiencia cardíaca, incluyendo un mayor uso de desfibriladores automáticos implantables y terapia de resincronización cardíaca. Estas diferencias podrían contribuir a explicar la ausencia de beneficio en la sobrevida observado con la angioplastia coronaria en el estudio.

A modo de conclusión deberíamos considerar algunos aspectos. Las diferencias metodológicas entre estudios, junto con la falta de poder estadístico para análisis de subgrupos y la heterogeneidad en los métodos y criterios de evaluación de la viabilidad miocárdica, dificultan establecer directrices claras en el contexto de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida de origen isquémico. La tradicional visión dicotómica de la viabilidad podría ser sustituida por enfoques más precisos(264), que integren la correspondencia anatómica entre el miocardio viable y las arterias susceptibles de revascularización. (265) Además, los objetivos terapéuticos deben ampliarse para incluir la prevención de eventos isquémicos recurrentes y arritmias potencialmente fatales. (243) En este sentido, se requiere un abordaje multidisciplinario para optimizar el tratamiento y mejorar los desenlaces clínicos.

#### **Revascularización completa versus revascularización incompleta**

Para abordar adecuadamente el análisis de los conceptos relacionados con la revascularización coronaria, es fundamental considerar múltiples dimensiones clínicas y metodológicas. En primer lugar, debe señalarse que no existe una definición unificada o estandarizada de “revascularización completa” en la literatura actual(266,267). En segundo término, el abordaje terapéutico requiere una evaluación integral del contexto clínico del paciente, incluyendo la presencia de comorbilidades, la edad, el grado de fragilidad, las características anatómicas, así como la necesidad de procedimientos complementarios o diferidos. (52, 53, 268,269) En tercer lugar, persiste la incertidumbre respecto a si la revascularización completa debe definirse con base exclusivamente anatómica, funcional o en una combinación de ambos escenarios. (270) En este sentido, cabe destacar que diversos estudios han demostrado que una revascularización funcionalmente completa, aunque anatómicamente incompleta, lograda mediante intervención coronaria percutánea, puede ofrecer resultados clínicos superiores en comparación con una revascularización anatómica completa.

Con los datos disponibles en el subestudio nuclear del COURAGE, es evidente que alcanzar la revascularización completa en la que se traten todos los vasos y estenosis responsables de la isquemia, es preferible a la revascularización incompleta. (272)

El análisis conjunto de datos sugiere que la revascularización incompleta se asocia con un incremento de la mortalidad con respecto a la revascularización completa (273) y aquí tenemos que considerar el análisis de las oclusiones coronarias crónicas. Si bien los resultados de estudios aleatorizados muestran una mejoría de la angina y de la calidad de vida mediante ATC, no se muestra reducción en el riesgo de mortalidad ni de las tasas de infarto de miocardio. (274-277)

En pacientes con enfermedad coronaria multivaso de alto riesgo, la revascularización anatómica incompleta ocurre con mayor frecuencia en aquellos tratados ATC, en comparación con los que se someten a CRM. Sin embargo, la interpretación de estos hallazgos resulta compleja, dado que está influida por múltiples factores previamente descritos.

Por consiguiente, la elección de la modalidad de revascularización no debe fundamentarse exclusivamente en el grado alcanzado, sino que debe basarse en un proceso de toma de decisiones compartida, sustentado en una evaluación integral de la relación riesgo-beneficio para cada paciente.

#### **Evaluación clínica del riesgo y de la complejidad anatómica**

Analizando en términos de evaluación clínica preprocedimiento, a pesar de la reconocida utilidad clínica de herramientas como el EuroSCORE II, STS PROM, y ARGENScore(278-281) para la estratificación del riesgo en pacientes sometidos a CRM, ninguno de estos modelos logra proporcionar una evaluación exhaustiva y perfecta.

Estas limitaciones reflejan tanto la heterogeneidad metodológica empleada en su desarrollo como la omisión de variables clínicas relevantes, como la fragilidad o el estado funcional y su incapacidad para integrar todos los desenlaces clínicamente relevantes, tanto a corto como a largo plazo. Además, la validez externa de estos puntajes puede estar restringida por la falta de adecuada calibración en distintas poblaciones y entornos clínicos. Debemos resaltar que el ArgenSCORE fue desarrollado con datos poblacionales argentinos, lo que le otorga una mayor precisión y relevancia clínica al momento de predecir la mortalidad operatoria en nuestra realidad sanitaria. Esto se traduce en una mejor adecuación a las características epidemiológicas, socioeconómicas y estructurales del sistema de salud. Por consiguiente, aunque estas escalas constituyen herramientas valiosas que deben considerarse en la toma de decisiones clínicas, la elección terapéutica final debe basarse en un enfoque multifactorial y en decisiones compartidas, en el que estos puntajes se utilicen como guías complementarias, pero no como determinantes exclusivos.

Es importante destacar que estos scores de riesgo fueron desarrollados y validados específicamente en poblaciones sometidas a CRM. Por lo tanto, su aplicación directa a pacientes que van a ATC no es recomendable, dado que los perfiles clínicos, anatómicos, y las características propias de los procedimientos pueden diferir. La escala STS-PROM también puede usarse para evaluar el riesgo de la revascularización mediante ATC en pacientes con enfermedad multivaso, ya que estudios recientes (116) han mostrado tasas similares de mortalidad en las dos modalidades de revascularización.

En la selección de la técnica quirúrgica más adecuada para la enfermedad coronaria compleja, herramientas como el SYNTAX Score (282) son útiles para cuantificar lesiones múltiples y del tronco coronario izquierdo. Sin embargo, su aplicación se ve limitada por el tiempo requerido, la variabilidad interobservador, y el hecho que no considera la carga aterosclerótica total ni variables clínicas o fisiológicas.

El SYNTAX Score II fue desarrollado con el objetivo de mejorar la toma de decisiones clínicas entre la CRM y ATC integrando variables clínicas y anatómicas, a diferencia de la versión original basada exclusivamente en criterios anatómicos(283,284). La versión actualizada, denominada SYNTAX II 2020, se construyó a partir de los datos del estudio SYNTAX Extended Survival (SYNTAXES) y fue validada en poblaciones pertenecientes a los ensayos FREEDOM, BEST y PRECOMBAT. (285) Esta nueva herramienta demostró una capacidad discriminativa modesta para predecir eventos cardiovasculares mayores a cinco años y una discriminación aceptable en la predicción de la mortalidad a 10 años, y por lo tanto, deben entenderse como herramientas complementarias dentro de un proceso de toma de decisiones individualizado y multidisciplinario y no como criterios absolutos para definir la estrategia de revascularización.

#### **Elección de la modalidad de revascularización miocárdica**

En el contexto de la cardiopatía isquémica, la revascularización miocárdica representa una estrategia fundamental cuando el TMO no logra controlar los síntomas ni prevenir eventos adversos mayores. Tanto la ATC como la CRM han demostrado ser eficaces y seguras en pacientes seleccionados, con tasas de morbimortalidad relativamente bajas.

La elección entre estas dos opciones no es un proceso arbitrario, sino que debe partir de una evaluación integral del paciente. Un principio esencial es que el paciente debe ser, en términos clínicos, un candidato factible para cualquiera de las dos modalidades. Es decir, debe existir una probabilidad aceptable de éxito y seguridad tanto para la angioplastia como para la cirugía.

#### **Enfermedad coronaria de uno o dos vasos**

Los datos provenientes de ensayos clínicos aleatorizados y de análisis de subgrupos en estudios que han incluido una población más heterogénea de pacientes con enfermedad coronaria sugieren que la ATC y la CRM presentan un resultado similar en pacientes con enfermedad de uno o dos vasos, con o sin compromiso del segmento proximal de la arteria descendente anterior, en términos de eventos cardiovasculares mayores como mortalidad, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. (286-292)

Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con lesiones complejas en la DA, la necesidad de repetir la revascularización ha sido mayor en ATC comparado con CRM(292), pero este último sigue siendo un procedimiento más invasivo, asociado a mayores riesgos posoperatorio, hospitalizaciones más prolongadas y tiempos mayores de recuperación(268). La elección de la técnica siempre debe basarse en criterios clínicos y anatómicos, así como en las preferencias individuales del paciente.

Aun así, es necesario reconocer limitaciones de la evidencia actual, porque comprende poblaciones predominantemente blancas, masculinas, no ancianas y residentes en países de ingresos altos. Por lo tanto, existen insuficientes datos relacionados a subgrupos como mujeres, adultos mayores, minorías étnicas y poblaciones de países de ingresos bajos y medianos, con el fin de mejorar la equidad en la toma de decisiones clínicas en revascularización coronaria.

#### **Enfermedad coronaria del tronco de coronaria izquierda no protegido**

Numerosos estudios han comparado las dos principales estrategias de revascularización en pacientes con enfermedad de tronco coronario izquierdo o enfermedad de múltiples vasos, seleccionando individuos que fueran elegibles para ambas alternativas terapéuticas. Sin embargo, estos trabajos tuvieron limitaciones importantes en cuanto a la representatividad de la población incluida. Debido a la aplicación de criterios de inclusión estrictos, solo una proporción reducida de los pacientes potencialmente elegibles —entre el 6 % y el 40 %— fue finalmente reclutada(293,294). Esta rigurosidad en la selección condujo a la inclusión de una cohorte relativamente joven y con una menor carga de comorbilidades, con una edad media inferior a los 66 años. (246,293-295)

Las consideraciones basadas en diversos metaanálisis nos indican que, en pacientes con enfermedad de tronco de la coronaria izquierda no protegida, la mortalidad por todas las causas a 5-10 años de seguimiento

es comparable entre aquellos tratados mediante CRM y ATC, incluso en presencia de un puntaje SYNTAX elevado, sin embargo, es importante considerar que la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) es mayor en el grupo tratado con CRM, mientras que la ocurrencia de infarto agudo de miocardio espontáneo es más frecuente en el grupo intervenido con ATC. (294,296,297)

Un metaanálisis (246) que recopiló datos individuales de pacientes incluidos en cuatro ensayos clínicos aleatorizados evaluó la mortalidad a cinco años y no encontró diferencias estadísticamente significativas entre quienes fueron tratados con ATC y aquellos sometidos a CRM. Las tasas de mortalidad fueron del 11,2% para ATC y del 10,2% para CRM (HR 1,10; IC 95% 0,91 - 1,32; p=0,33). En el mismo trabajo, pero a los diez años de seguimiento, los resultados fueron similares: la mortalidad fue del 22,4% en el grupo de ATC y del 20,4% en el de CRM (HR 1,10; IC 95% 0,93 - 1,29; p=0,25). En cuanto al infarto de miocardio espontáneo, se presentó con menor frecuencia en los pacientes que recibieron CRM (2,6%) en comparación con aquellos tratados con ATC (6,2%) (HR 2,35; IC 95% 1,71 - 3,23; p < 0,0001).

Es importante distinguir otro aspecto en la estrategia de revascularización en base a análisis de subgrupos con la escala SYNTAX y el número de vasos comprometidos en el cual no muestra diferencia en mortalidad total cuando dicha puntuación fue igual o inferior a 32 o tratamiento de TCI únicamente; en cambio la tendencia es a mayor mortalidad en ATC cuando la escala es superior a 32 (HR 1,30; IC 95% 0,92-1,84) o existe compromiso del TCI y en dos o tres vasos (HR 1,25; IC 95% 0,97-1,60)(297).

En el contexto de las estenosis del tronco común izquierdo, se observó que el 75% de los casos involucraban bifurcaciones distales, sin que su ausencia influyera en la mortalidad(246). A pesar de los buenos resultados angiográficos obtenidos con estas intervenciones, un 13% de los pacientes mantienen isquemia residual, la cual se asocia con una mayor mortalidad cardiovascular a largo plazo. (298)

La experiencia del operador constituye un factor determinante en los resultados de los procedimientos intervencionistas según un estudio que evidenció que los operadores con un mayor volumen de intervenciones anuales (más de 15 procedimientos por al menos 3 años seguidos) obtuvieron mejores resultados clínicos en la realización de ATC en el tronco coronario izquierdo no protegido(299).

En 2023, el trabajo conjunto de la ESC/EACTS, publican una actualización de las guías de 2018 sobre la revascularización en pacientes con estenosis del tronco común izquierdo, basándose en un metaanálisis que incluyó 4.394 casos de cuatro ensayos aleatorizados(246,297). A modo de resumen, tanto la CRM como la PCI son opciones válidas en pacientes estables y tratables por ambas vías, considerando factores como la anatomía coronaria, las preferencias del paciente y la experiencia del centro. No obstante, se recomienda la CRM como estrategia preferente (clase I, nivel de evidencia A) debido a un menor riesgo de infarto espontáneo y necesidad de nueva revascularización. La ATC se considera una alternativa razonable (clase IIa, nivel de evidencia A) en casos de baja complejidad anatómica (SYNTAX ≤ 22), por su carácter menos invasivo y eficacia comparable en términos de sobrevida.

Dada la creciente evidencia que respalda la seguridad y eficacia de la ATC en casos seleccionados, proponemos avanzar hacia un enfoque más personalizado y centrado en el paciente. Este modelo debe incorporar, de manera sistemática, herramientas formales de evaluación de preferencias y expectativas, junto con variables clínicas, anatómicas y operatorias. La integración de estos elementos permitiría una toma de decisiones más equitativa y ajustada a las realidades clínicas contemporáneas, promoviendo una ampliación segura y basada en la evidencia del uso de la ATC como modalidad primaria de revascularización en escenarios tradicionalmente reservados para cirugía.

#### Pacientes con enfermedad coronaria multivaso (con o sin TCI)

Los resultados del seguimiento a 10 años del estudio SYNTAX, conocidos como SYNTAXES, han mostrado tasas similares de mortalidad por cualquier causa entre los pacientes sometidos a ATC y aquellos tratados mediante CRM. Sin embargo, entre los pacientes con una puntuación SYNTAX ≥ 33, la mortalidad fue significativamente mayor en el grupo asignado a ATC (HR 1,41; IC 95%, 1,05 - 1,89). (290) Por otro lado, se ha observado una diferencia significativa en la mortalidad a 5 años entre ambas estrategias de revascularización en pacientes con enfermedad coronaria multivaso compleja y diabetes mellitus. En estos casos, la mortalidad fue del 15,7% en el grupo de ATC frente al 10,7% en el grupo de CRM (HR 1,44; IC 95%, 1,20 - 1,77; p < 0,0001). (295)

El estudio FREEDOM, un ensayo clínico multicéntrico que incluyó a 1.900 pacientes diabéticos con enfermedad coronaria de múltiples vasos, pero sin compromiso del TCI, aportó evidencia adicional relevante. La edad media de los pacientes fue de  $63,1 \pm 9,1$  años; el 29% eran mujeres y el 83% presentaban compromiso de tres vasos. A los cinco años de seguimiento, el resultado primario, compuesto por muerte por cualquier causa, IAM o ACV, ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de ATC (26,6%) en comparación con el grupo de CRM (18,7%) (p=0,005). El beneficio de la CRM se debió principalmente a una menor incidencia de IAM (p < 0,001) y de muerte por cualquier causa (p=0,049). (294)

En un análisis extendido del estudio FREEDOM(300), se incluyó un subgrupo de pacientes provenientes de 25 centros, lo que representó el 49,6% de la cohorte original, con seguimiento hasta los 8 años. Esta limitación redujo el poder de análisis. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cualquier causa entre los pacientes asignados a ATC y aquellos sometidos a CRM (23,7% vs. 18,7%; HR 1,32; IC 95%, 0,97 – 1,79; p=0,076). No obstante, en el análisis multivariado se identificó una interacción significativa entre la edad y el beneficio en supervivencia asociado a la CRM. En los pacientes más jóvenes que la edad media del estudio (63,3 años), la CRM ofreció una ventaja significativa en términos de sobrevida, la mortalidad fue del 10,2% frente al 20,7% en el grupo de ATC. Por el contrario, en los pacientes mayores de 63,3 años no se observó diferencia significativa (26,3% en CRM vs. 27,6% en ATC; p de interacción=0,01).

En síntesis, la evidencia proveniente de estudios como SYNTAXES y FREEDOM refuerza el rol preferente de la cirugía en pacientes con enfermedad multivaso compleja o diabetes, particularmente cuando el puntaje SYNTAX es elevado o en pacientes más jóvenes. Sin embargo, los hallazgos también invitan a considerar factores individuales como la edad, la anatomía coronaria y la evolución tecnológica de la ATC. La decisión terapéutica debe guiarse por un enfoque multidisciplinario que integre tanto la evidencia como las características particulares de cada paciente.

#### Impacto de la guía de presión en intervenciones coronarias multivaso

La reserva fraccional de flujo coronario (FFR), se ha consolidado como una herramienta fundamental para guiar la revascularización miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria estable, particularmente en aquellos con lesiones intermedias o enfermedad de múltiples vasos. A diferencia de la angiografía convencional, que proporciona información anatómica, la FFR permite una evaluación funcional de la severidad de la estenosis coronaria, midiendo el impacto real de la obstrucción sobre el flujo sanguíneo al miocardio. (111,112)

El estudio FAME evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo de la PCI guiada por FFR en pacientes con enfermedad coronaria multivaso. A los 5 años, los eventos cardíacos adversos mayores ocurrieron en el 28% del grupo FFR frente al 31% del grupo guiado por angiografía (RR 0,91; IC 95% 0,75 – 1,10; p=0,31). Aunque la diferencia no fue significativa, se observó un menor número de stents por paciente en el grupo FFR (1,9 vs 2,7; p<0,0001). Los beneficios clínicos de la estrategia FFR se concentraron en los primeros 2 años, manteniéndose una evolución similar entre grupos en los años siguientes. Estos hallazgos respaldan el uso de FFR como estrategia estándar en la ATC de vasos múltiples(301).

El estudio FAME 3(116) evaluó a 1.500 pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos sin compromiso del TCI, comparando ATC guiada por FFR contra CRM. A un año, la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACCE) fue significativamente mayor en el grupo ATC (10,6%) en comparación con el grupo CRM (6,9%) (HR 1,5; IC 95% 1,1–2,2), sin cumplirse el criterio de no inferioridad (p=0,35). A los tres años, la diferencia se mantuvo (18,6% vs. 12,5%; HR 1,5; IC 95% 1,2–2,0; p=0,002), aunque no hubo diferencias significativas en el punto final combinado de muerte, infarto de miocardio (IM) o ACV (12,0% en ATC vs. 9,2% en CRM; p=0,07). Las tasas individuales de muerte (4,1% vs. 3,9%) y ACV (1,6% vs. 2,0%) fueron similares entre ambos grupos. Sin embargo, el IM fue más frecuente tras la ATC (7,0% vs. 4,2%; p=0,02), al igual que la necesidad de nueva revascularización (11,1% vs. 5,9%; p=0,001).

Analizando este estudio entonces, la ATC guiada por RFF mostró un perfil de seguridad comparable en términos de mortalidad y ACV, la CRM continúa ofreciendo mejores resultados globales en pacientes con enfermedad de tres vasos, principalmente por una menor tasa de infarto y de reintervención. Es importante señalar que, tanto con la ATC como con la CRM, las tasas de eventos fueron considerablemente más bajas que las observadas en la cohorte original del estudio SYNTAX para pacientes con enfermedad de tres vasos, destacando una reducción significativa en la mortalidad. Además, la diferencia en la incidencia de infarto de miocardio entre ambas estrategias fue menor, probablemente como resultado de mejoras en las técnicas de revascularización y en el tratamiento médico contemporáneo. En pacientes con enfermedad coronaria menos compleja (SYNTAX  $\leq$  22), los resultados de la ATC fueron comparables a los de la cirugía.

La ATC guiada por RFF, continúa siendo una alternativa terapéutica válida y clínicamente respaldada, particularmente en pacientes con elevado riesgo quirúrgico o en aquellos en quienes la cirugía de revascularización miocárdica está contraindicada. Esta estrategia adquiere especial relevancia en contextos donde se prioriza una recuperación más rápida, menos invasiva y una reducción en el tiempo de hospitalización. La utilización de RFF permite una evaluación fisiológica más precisa de las estenosis coronarias, facilitando una toma de decisiones más racional y dirigida, lo cual contribuye a mejorar los resultados clínicos, reducir procedimientos innecesarios y optimizar el uso de recursos terapéuticos.

**Tabla 20.** Recomendaciones para la indicación de revascularización

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
<b>Revascularización para mejorar los resultados</b>		
<b>Pacientes con fracción de eyección del VI &gt; 35%</b>		
Se indica revascularización más TMO en estenosis funcionalmente significativa del TCI para mejorar la sobrevida.	I	A
En enfermedad de tres vasos funcionalmente significativa, se recomienda revascularización más TMO para mejorar la sobrevida y reducir IM espontáneo.	I	A
En enfermedad de 1 o 2 vasos con compromiso proximal de DA, se recomienda revascularización más TMO para reducir mortalidad e infarto.	I	B
<b>Pacientes con fracción de eyección del VI ≤ 35%</b>		
La elección entre revascularización o tratamiento médico debe basarse en evaluación detallada del equipo cardiológico, considerando anatomía, función ventricular, comorbilidades, riesgo-beneficio y preferencias del paciente	I	C
En enfermedad multivaso aptos para cirugía, se recomienda CRM sobre tratamiento médico para mejorar la sobrevida a largo plazo.	I	B
En enfermedad multivaso con alto riesgo quirúrgico o inoperables, la ATC puede considerarse alternativa a la CRM.	IIb	B
<b>Revascularización para mejorar los síntomas</b>		
En angina persistente pese a tratamiento médico, se recomienda revascularización de estenosis significativas para mejorar síntomas.	I	A
<b>Evaluación de los riesgos del procedimiento y resultados post-procedimiento</b>		
En enfermedad coronaria compleja, se recomienda evaluar riesgos y resultados post-procedimiento para guiar decisiones compartidas.	I	A
Se recomienda calcular la puntuación STS para estimar la morbilidad intrahospitalaria y la mortalidad a los 30 días tras la CRM.	I	B
En enfermedad coronaria multivaso obstructiva, se recomienda calcular la puntuación SYNTAX para evaluar la complejidad anatómica.	I	B
<b>Medida de la presión intracoronaria (RFF o iRFF)</b>		
Se recomienda guiar la selección de la lesión para intervención en pacientes con enfermedad multivaso.	I	A
Se debe considerar al final del procedimiento para identificar a los pacientes con riesgo alto de angina persistente y eventos clínicos subsiguientes.	IIa	B
Se puede considerar al final del procedimiento para identificar lesiones que pueden ser tratadas en una ATC adicional.	IIb	B

**Tabla 21.** Recomendaciones basadas en criterios anatómicos y clínicos para la revascularización

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
<b>Tronco común izquierdo</b>		
<b>En pacientes con riesgo quirúrgico bajo y estenosis significativa de tronco co-mún izquierdo se recomienda la CABG:</b>		
En lugar de solo tratamiento médico para mejorar la supervivencia	I	A
Como modalidad preferida de revascularización frente a la ICP, dado el menor riesgo de IM espontáneo y repetición de la revascularización	I	A
En pacientes con SCC y estenosis significativa del tronco común izquierdo, con baja complejidad anatómica (SYNTAX ≤ 22), se recomienda la ATC como alternativa a la CRM, ya que es menos invasiva y ofrece una sobrevida similar.	I	A
En pacientes con SCC y estenosis significativa del tronco común izquierdo, con complejidad anatómica intermedia (SYNTAX 23–32), la ATC puede considerarse una alternativa a la CRM si permite una revascularización completa, ya que es menos invasiva y con sobrevida comparable.	IIa	A

<b>Tronco común izquierdo con enfermedad multivaso</b>			
En pacientes con SCC, bajo riesgo quirúrgico y anatomía adecuada, se recomienda la CRM sobre el tratamiento médico solo, para mejorar la sobrevida.		I	A
En pacientes con SCC y riesgo quirúrgico alto se puede considerar la ATC frente a tratamiento médico solo		IIa	B
<b>Enfermedad multivaso y diabetes</b>			
En pacientes con enfermedad multivaso significativa y diabetes, sin buena respuesta al tratamiento médico, se recomienda la CRM sobre el TMO o la ATC para mejorar síntomas y resultados.		I	A
Para pacientes con riesgo quirúrgico muy alto, se debe considerar la ATC en lugar de solo tratamiento médico para reducir los síntomas y los resultados adversos		IIa	B
<b>Enfermedad de tres vasos sin diabetes</b>			
En pacientes con SCC, enfermedad de tres vasos, FEVI conservada, sin diabetes y sin buena respuesta al tratamiento médico, se recomienda la CRM sobre el TMO para mejorar síntomas, supervivencia y otros resultados.		I	A
En pacientes con SCC, FEVI conservada, sin diabetes, sin buena respuesta al TMO y enfermedad de tres vasos con baja o intermedia complejidad anatómica, se recomienda la ATC si permite una revascularización completa, ya que es menos invasiva y con supervivencia generalmente no inferior.		I	A
<b>Enfermedad coronaria de uno o dos vasos con compromiso de la DA</b>			
En pacientes con SCC y enfermedad de uno o dos vasos que afecta segmentos proximales de la DA, sin buena respuesta al TMO, se recomienda CRM o ATC sobre solo TMO para mejorar síntomas y resultados.		I	A
En pacientes con SCC y enfermedad compleja de uno o dos vasos que afecta segmentos proximales de la DA, poco tratables con ATC y sin buena respuesta al TMO, se recomienda la CRM para mejorar síntomas y reducir la necesidad de nuevas revascularizaciones.		I	B
<b>Enfermedad coronaria de uno o dos vasos que no afecta a segmentos proximales de la DA</b>			
En pacientes sintomáticos con SCC y enfermedad de uno o dos vasos sin afectación proximal de la DA, y sin buena respuesta al TMO, se recomienda la ATC para mejorar los síntomas.		I	B
En pacientes sintomáticos con SCC y enfermedad de uno o dos vasos sin afectación proximal de la DA, no tratable con ATC y sin buena respuesta al TMO, se puede considerar la CRM para mejorar los síntomas.		IIb	B

## Adherencia, Cumplimiento y Seguimiento

### Concepto de adherencia y cumplimiento para el seguimiento de SCC

La adherencia y el cumplimiento de las recomendaciones en pacientes con enfermedad coronaria constituyen aspectos críticos para el manejo efectivo de esta patología y la prevención de eventos adversos. *La adherencia se refiere a la capacidad del paciente para seguir las indicaciones médicas, incluyendo la toma de medicamentos y la adopción de cambios en el estilo de vida, mientras que el cumplimiento implica una obediencia más pasiva a las directrices del médico.* Habitualmente, tanto la adherencia como el cumplimiento son bajos y están condicionados por múltiples factores, lo cual se asocia con un aumento en el riesgo de hospitalizaciones cardiovasculares, intervenciones coronarias y mortalidad cardiovascular. Este aspecto se ve amplificado en sistemas de salud fragmentados, posiblemente asociado a factores relacionados con la continuidad y accesibilidad al médico y al sistema de salud, situación vigente en Argentina, donde el acceso a la consulta en casos crónicos suele demorarse entre 4 y 6 semanas según distintos sistemas. El propósito del seguimiento es proporcionar herramientas para mejorar la adherencia de los pacientes y los actores del sistema de salud al cuidado a largo plazo, conforme a la evidencia y las recomendaciones disponibles. Las decisiones de colaboración entre pacientes, médicos y el sistema son más efectivas para abordar las barreras potenciales en comparación con el tratamiento y la orientación ofrecidos sin dicha colaboración.

Un estudio realizado en India mostró que la adherencia a estrategias de prevención secundaria, como el control del colesterol LDL, la actividad física y la terapia farmacológica cardiovascular, varía significativamente, siendo especialmente baja para el control del colesterol LDL y la actividad física. (302)

Otro estudio en pacientes con enfermedad coronaria crónica demostró que no cumplir con la medicación se asocia con peores resultados de salud, independientemente de si se sigue un tratamiento conservador o invasivo. (303)

La adherencia a la terapia médica óptima es un predictor más poderoso de supervivencia libre de eventos adversos mayores que la elección de la estrategia de revascularización coronaria, como se observó en un estudio comparativo entre CRM y IPC.(304)

Finalmente, la adherencia completa a las terapias recomendadas por las guías se asocia con una reducción significativa de eventos cardiovasculares adversos mayores y ahorros en costos médicos.(305)

En definitiva, la concordancia basada en la toma de decisiones compartida entre clínicos y pacientes, consi-

derando las preferencias individuales y las condiciones comórbidas, la educación del paciente, familia y cuidadores, y el enfoque multidisciplinario son esenciales para abordar los desafíos de adherencia.

### ¿Qué es Seguimiento?

El seguimiento implica el cuidado de pacientes con cardiopatía isquémica crónica cuyo diagnóstico es conocido, tras la iniciación de opciones terapéuticas farmacológicas y preventivas. Además, incluye la re-estratificación pronóstica continua y el cuidado posterior a la revascularización por cualquier método.

### Objetivos

Los avances en los últimos 50 años en la sobrevida y calidad de vida después de un evento cardiovascular han presentado nuevos desafíos que involucran a médicos asistenciales, financiadores del sistema de salud e instituciones médicas. Los actores del cuidado son diversos y el paciente junto con su entorno socioambiental desempeñan un papel positivo, neutral o negativo en todos los niveles de las estrategias de prevención secundaria. En consecuencia, las principales sociedades de cardiología han incluido en sus recomendaciones la centralidad del paciente bajo la premisa de “Prevención y tratamiento centrados en el paciente”.

### Esquema de manejo global centrado en el paciente

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

### Manejo de los factores de riesgo cardiovascular y sus tratamientos

Seguimiento es prevención, es decir, una historia clínica detallada con la revaluación de los factores de riesgo, y un algoritmo terapéutico dirigido a la prevención de la isquemia y la de la progresión de la aterosclerosis.

Involucran el diagnóstico, tratamiento y control en la dieta, estilo de vida y sedentarismo, además del cumplimiento de las metas de tratamiento en hipertensión arterial, dislipidemia y cesación de hábito tabáquico.

### Recomendaciones en el Seguimiento

#### Recomendación Clase I

- 1) Todos los pacientes con SCC deben recibir seguimiento, al menos uno por año (*Nivel de evidencia C*). En todos los casos debe incluir:
  - a) Historia clínica con especial énfasis en la recurrencia anginosa y la presencia o desarrollo de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.
  - b) Revaluación de todos los factores de riesgo cardiovascular con especial énfasis en dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus (*Nivel de evidencia A*) (306-311).
  - c) Reevaluación del hábito tabáquico y cesación (*Nivel de evidencia A*)
- 2) Electrocardiograma de reposo anual (*Nivel de evidencia C*)
- 3) Revaluación de función ventricular izquierda en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca incidente o disnea o arritmias (*Nivel de evidencia C*)

#### Recomendación Clase II

- 1) Revaluación de cumplimiento de adherencia medicamentosa y causas eventuales de no cumplimiento (*Nivel de evidencia B*) (312-314).
- 2) Revaluación de comorbilidades prevalentes y/o la aparición de diabetes mellitus, deterioro de la función renal, deterioro cognitivo y depresión (*Nivel de evidencia C*).
- 3) Participación en grupos de salud y autoayuda para cesación tabáquica (*Recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia C*).

### Desarrollo del Seguimiento

#### Seguimiento en pacientes sintomáticos y/o con progresión

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

La evaluación de los síntomas debe ser *detallada y dirigida*, ya que muchos pacientes se muestran reacios a ofrecer tal información voluntariamente. Así, el cambio sintomático y la disminución de la capacidad funcional son marcadores importantes para un mayor riesgo en pacientes con SCC, en particular con el aumento de la edad y comorbilidades. Además, es frecuente que los pacientes reduzcan su actividad, tal vez en un esfuerzo por mejorar los síntomas anginosos o como un síntoma de disfunción ventricular. La importancia pronóstica adversa de la angina típica y frecuente en ellos es evidente desde los estudios de riesgo más antiguos hasta los más recientes que involucran tratamientos actuales óptimos.

Las limitaciones del paciente debidas a la angina, a su satisfacción con el tratamiento y sus percepciones de cómo la angina limita su calidad de vida se convierten en oportunidades para mejorar su percepción y conocimiento de enfermedad (salud literaria o “*health literacy*”) y adherencia al cuidado(18,33).

#### Seguimiento en pacientes asintomáticos

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

Luego del primer año es difícil dar una clara recomendación ya que deben revaluarse los factores de riesgo y la adherencia; en ese momento probablemente sea útil trazar un plan de metas y resultados adaptados a las condiciones de accesibilidad a los centros médicos, cobertura de medicaciones y entorno social/ambiental. Además, debe incluirse en este plan de metas quién es el principal médico de seguimiento. En este sentido hay datos limitados de estudios observacionales que indican que los resultados podrían ser mejores para pacientes que reciben seguimiento de un cardiólogo (315,316) y/o cuando son manejados conjuntamente por su médico de atención primaria y el cardiólogo. Es entonces cuando la comunicación efectiva entre los médicos resulta esencial y objeto de adherencia de los sistemas de salud para su implementación.

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

#### Examen físico en el seguimiento

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

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

#### Electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo

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

Las anomalías de repolarización que se instalan en el tiempo pueden sugerir isquemia no reconocida o cambios asociados a hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos. En el subgrupo de pacientes hipertensos con SCC del estudio Framingham se demostró un mayor riesgo de eventos cardiovasculares después del desarrollo de cambios de repolarización durante la evaluación seriada. (317,318)

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

#### Re-estratificación pronóstica y diagnóstica complementaria

**Tabla 22.** Recomendaciones de estudios complementarios en la re-estratificación pronóstica

Eco Doppler Cardiaco	Clase	Nivel de evidencia
Valoración de función ventricular y función valvular en pacientes con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, soplos en la auscultación, ECG anormal o infarto previo. (33,319)	I	A
Valoración de función ventricular en pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria estable asintomática, sin soplos ni infarto previo y con ECG normal. (320)	IIb	C
Revaluación periódica de rutina de función ventricular en pacientes sin cambios clínicos ni nuevas alteraciones ECG.	III	C

<b>Pacientes con condición física para realizar ejercicio Prueba ergométrica graduada (ergometría)</b>	<b>Clase</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
Pacientes con algún cambio en su situación clínica por aparición de nuevos síntomas en pacientes asintomáticos, empeoramiento de su clase funcional de angina o disnea, o aumento de la frecuencia de los episodios siempre que tengan un ECG basal interpretable y puedan realizar ejercicio.	IIb	C
Pacientes con síntomas ambiguos de difícil interpretación, en quienes existen dudas de su relación con la enfermedad coronaria que tengan un ECG basal interpretable y puedan realizar ejercicio.	IIb	C
Para evaluar respuesta al tratamiento o definir umbral isquémico previo al ejercicio, en pacientes con un ECG basal interpretable y que puedan realizar ejercicio.	IIa	C
Pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada asintomáticos o sin cambios en su patrón de síntomas que tengan un ECG basal interpretable y puedan realizar ejercicio para reestratificación de riesgo periódica(321-325).	IIb	B
Pacientes asintomáticos o sintomáticos con alteraciones significativas en el ECG basal (infradesnivel del ST, hipertrofia, sobrecarga de VI) que dificultan la interpretación de los resultados.	III	C
Pacientes asintomáticos o sintomáticos con ECG con BCRI o ritmo de marcapasos.	III	C
Pacientes con antecedentes de ergometría previa anormal por infradesnivel del ST que fue interpretada como falso positivo luego de haber realizado estudios con imágenes no invasivos de mayor especificidad o CCG.	III	C
Pacientes que no pueden hacer ejercicio.	III	C

<b>Estudios de estrés (ejercicio) con imágenes</b>	<b>Clase</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
Pacientes con algún cambio en su situación clínica por la aparición de nuevos síntomas en pacientes asintomáticos, empeoramiento de su clase funcional de angina o disnea, o aumento de la frecuencia de los episodios, que puedan realizar ejercicio(326-329).	I	A
Pacientes con síntomas ambiguos de difícil interpretación en quienes existen dudas de su relación con la enfermedad coronaria y puedan realizar ejercicio(330,331).	I	A
Pacientes con empeoramiento de la función de VI asintomática detectada en estudios de reposo o acompañada de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca.	I	C
Pacientes con ergometría previa anormal por infradesnivel del ST con baja o intermedia probabilidad pretest, sin criterios clínico-electrocardiográficos de alto riesgo, en quienes se pretende descartar o confirmar isquemia para estratificación de riesgo.	IIa	C
Pacientes con antecedentes de ergometría previa anormal por infradesnivel del ST que fue interpretada como falso positivo luego de haber realizado estudios con imágenes no invasivos de mayor especificidad o CCG.	IIa	C
Pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada, asintomáticos o sin cambios en su patrón de síntomas y puedan realizar ejercicio para reestratificación de riesgo periódica(272,332-334).	IIa	B
Pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada por CCG en los que se plantea una revascularización para ayudar a definir el significado funcional de las lesiones coronarias y dirigir la estrategia de tratamiento.	IIa	C
Pacientes que no pueden hacer ejercicio.	III	C

<b>Pacientes con incapacidad física para realizar una prueba de ejercicio adecuada</b>	<b>Clase</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
Pacientes comprendidos dentro de las indicaciones clase I para los estudios de ejercicio podrán realizar una prueba funcional con imágenes y apremio farmacológico(335-338).	I	B
Pacientes con algún cambio en su situación clínica por la aparición de nuevos síntomas en pacientes asintomáticos, empeoramiento de su clase funcional de angina o disnea, o aumento de la frecuencia de los episodios podrán realizar angiografía coronaria siempre que se pueda esperar una imagen técnicamente adecuada de esta (véase Indicaciones de angio-in).	IIa	B
En pacientes con resultados no coincidentes de los diferentes estudios no invasivos y que pueden ser candidatos a revascularización: CCG invasiva.	I	A

Angiografía coronaria por tomografía computarizada multidetector	Clase	Nivel de evidencia
Pacientes con enfermedad coronaria con cambios en su situación clínica por aparición de síntomas o empeoramiento de la función VI en los que otros estudios no invasivos dan resultados contradictorios o de difícil interpretación en el contexto clínico del paciente cuando se den los siguientes requisitos(339-341): • Ausencia de contraindicaciones para el contraste intravenoso • Condiciones de anatomía coronaria que permitan una adecuada interpretación de las imágenes (ausencia de excesiva calcificación coronaria o stents, calibre arterial $\geq 3$ mm).	IIb	C
Pacientes contemplados en el apartado anterior que no puedan realizar ejercicio.	IIa	C
Pacientes con alto riesgo de nefrotoxicidad por contraste.	III	C
Paciente con extensa calcificación coronaria o stents, calibre arterial $< 3$ mm.	III	C
Pacientes que tienen programada cirugía de revascularización miocárdica.	III	C
Resonancia nuclear magnética cardíaca	Clase	Nivel de evidencia
Pacientes con enfermedad coronaria en los que se plantea la posibilidad de una estrategia de revascularización y se desea una adecuada valoración de la función ventricular y presencia de viabilidad(342-344).	I	B
Pacientes con enfermedad coronaria en los que se precisa conocer la función ventricular con dificultades técnicas para valorar función ventricular por otros estudios no invasivos o con resultados contradictorios de estos o reñidos con el contexto clínico del paciente.	IIa	B
Pacientes en los que la información necesaria para el manejo clínico ya está respondida por otros estudios de más fácil disponibilidad y menor costo.	III	C
Cinecoronariografía invasiva	Clase	Nivel de evidencia
Pacientes con aparición de nuevos síntomas o empeoramiento de su clase funcional de angina o disnea, o aumento de la frecuencia de los episodios que son resistentes al tratamiento farmacológico o limitan significativamente la calidad de vida, que son candidatos a revascularización.	I	C
Pacientes con síntomas en baja clase funcional o limitantes para su calidad de vida con resultados ambiguos o de difícil interpretación de otros estudios no invasivos y que son candidatos a revascularización(34,345,346).	I	A
Pacientes con empeoramiento de la función de VI acompañado de evidencia de isquemia/viabilidad en otros estudios no invasivos y que son candidatos a revascularización.	I	B
Pacientes estables clínicamente sin criterios clínicos o de estudios no invasivos que se correlacionen con una mala evolución clínica.	III	C
Pacientes que, por su estado vital físico y mental (edad, comorbilidades, fragilidad), no son candidatos para ser revascularizados.	III	C

### Terapia farmacológica

#### Educación, evaluación socioambiental y adherencia

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

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

Debe considerarse la existencia de varios escenarios o condiciones socio/ambientales para evaluar, no relacionadas “directamente” pero que afectan los resultados de la salud cardiovascular y que debieran incluirse en “el plan de seguimiento”: la inestabilidad de la vivienda y laboral, el acceso a alimentos sanos, la inseguridad y seguridad interpersonal, las dificultades de transporte y acceso a los centros de salud, las necesidades de asistencia en pacientes con limitaciones físicas o sensoriales a servicios públicos son todos ejemplos que repercuten en la adherencia y cuidado. Además, los profesionales de la salud deben reconocer aquellas situaciones relacionadas con la desventaja socioeconómica y ambiental y el escaso conocimiento de su patología, que no son recogidas por ecuaciones de riesgo y pronóstico de la enfermedad cardiovascular en individuos “concretos” pero que agregan riesgo en el pronóstico a mediano plazo de estas poblaciones. En tal sentido, el abordaje de las necesidades so-

ciales y educativas no satisfechas mejora la gestión y cuidado de la presión arterial, de los lípidos, el tabaquismo, la depresión (347-352) y la actividad física. (353) Sin embargo, se desconoce, en términos de cuantía, el beneficio pronóstico.

Otro aspecto en este punto es que los sistemas médicos requerirán más tiempo de atención de todo el grupo de salud; es claro que estos aspectos de tiempo de trabajo médico y recursos debieran contenerse en los protocolos de seguimiento de las comunidades asistenciales y de los distintos sistemas proveedores de atención. (354)

#### **Seguimiento de pacientes con enfermedad renal crónica y en diálisis**

La enfermedad cardiovascular representa casi la mitad de las muertes de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERC). De estos, aproximadamente el 20% se puede atribuir a la enfermedad arterial coronaria (EAC). Además de a los factores de riesgo tradicionales, en especial la diabetes y la hipertensión, estos pacientes están sometidos a otros factores que aceleran la progresión de la cardiopatía isquémica (CI). La sobrecarga crónica de volumen y la anemia, que conducen a hipertrofia ventricular, y el desequilibrio del metabolismo fosfocalcico con calcificación vascular y coronaria son algunos de los factores que contribuyen a la patogénesis y la progresión de la CI. (355)

La ERC es un factor de riesgo fuertemente relacionado con la CI y tiene un impacto importante en los resultados y las decisiones terapéuticas. Los puntajes de riesgo en ERC no dialítica son válidos a la hora de estimar probabilidad de eventos cardiovasculares independientemente de la función renal y la presencia de albuminuria. (356) No obstante, estos pacientes suelen ubicarse en los grupos de alto riesgo y la mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECV) se quintuplica en aquellos en estado de diálisis. (357) Por ello deben vigilarse estrechamente los síntomas que sugieran CI en pacientes con ERC. Aunque las pruebas de imagen de perfusión miocárdica ofrecen valor pronóstico para pacientes asintomáticos con enfermedad renal en fase terminal, no hay datos que confirmen el beneficio clínico del *screening* en estos pacientes con pruebas evocadoras más allá del electrocardiograma basal. (143)

Se sugiere remitir a prueba evocadora de isquemia a aquellos pacientes en plan de trasplante renal, aquellos que presentan deterioro significativo de la FEVI (fracción de eyección menor del 40%) y los pacientes sintomáticos con angina o signos de insuficiencia cardíaca. (357)

Aunque con leve incremento en la tasa de fibrilación auricular transitoria, el ecocardiograma de estrés con dobutamina en esta población es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de pacientes con enfermedad coronaria. (358,359)

Aunque hay estudios que sugieren que la angiografía coronaria por tomografía computarizada multidetector en centros de referencia podría proporcionar precisión diagnóstica superior a otras técnicas de imágenes no invasivas, se necesitan más estudios para sacar conclusiones. (360) La necesidad de contraste yodado, la dificultad con los accesos venosos y las frecuentes calcificaciones parietales que pueden dificultar la interpretación de la prueba son algunos de los motivos por los cuales no se recomienda esta modalidad de imágenes en forma rutinaria. (357)

Los pacientes que solo presentan isquemia leve sugerida por pruebas no invasivas o que tienen angina estable durante el esfuerzo y/o durante la diálisis podrían ser tratados médica mente sin remitirse a angiografía. Los pacientes con isquemia moderada o grave en las pruebas de esfuerzo pueden someterse a una angiografía, siempre que sean candidatos para una eventual revascularización. Entre los pacientes que tienen algún grado de función renal residual es prudente emplear medidas para prevenir la nefropatía inducida por contraste en la preparación para la angiografía coronaria. Esto se debe a que la función renal residual se asocia con una mayor supervivencia. (143)

No hay datos sobre el seguimiento en pacientes con angina crónica estable en este contexto. Sin embargo, se recomienda el seguimiento cardiológico anual con pruebas evocadoras de isquemia. (357)

El tratamiento médico y la modificación de los factores de riesgo deben ser intensivos en este subgrupo de pacientes. El tratamiento debe seguir los lineamientos de la población general; en particular, los pacientes deben recibir aspirina,  $\beta$ -bloqueantes, nitroglicerina, inhibidores de la enzima convertidora (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA), o bloqueadores de los canales de calcio (BCC), según esté indicado. Los ajustes de dosis son necesarios para los medicamentos que se excretan vía renal o se dializan. (355,357)

Con respecto al uso de estatinas en la población en diálisis se deben tener en cuenta ciertas consideraciones. La enfermedad coronaria puede estar tan avanzada en esta población que las estatinas pueden no tener beneficio clínico significativo como se demostró en el estudio SHARP. (361) Quizás el uso de este grupo de fármacos en prevención secundaria de pacientes estables tenga mayor beneficio en aquellos con ERC no dialítica que en la etapa terminal, ya que la mortalidad por arritmia e insuficiencia cardíaca podría contrarrestar el efecto sobre la prevención de nuevos eventos cardíacos isquémicos. (362)

En pacientes sometidos a angioplastia con *stent*, dado que tienen más riesgo de reestenosis así como también de sangrado, se recomienda doble antiagregación con AAS más clopidogrel por al menos 4 semanas preferentemente durante 6 meses dependiendo del riesgo de sangrado. (363)

El manejo de la hipertensión arterial no controlada con ultrafiltración en pacientes con cardiopatía isquémica

ca debe llevarse a cabo preferentemente con  $\beta$ -bloqueantes y IECA o BRA. Es importante evitar la hipotensión intradiálisis por ultrafiltración excesiva, por el riesgo de angina, por el efecto sobre la función renal residual y el riesgo de isquemia intestinal y cerebral. (364)

En pacientes con lesiones obstructivas tanto la angioplastia coronaria como la cirugía de revascularización (CRM) son técnicas de revascularización apropiadas. Como el riesgo de reestenosis es mayor en los pacientes en diálisis, se favorece el uso de *stents* liberadores de fármacos. Para los pacientes con enfermedad de tres vasos y/o enfermedad del tronco de coronaria izquierda (TCI) debe preferirse la CRM ya que, si bien se asocia a mayor mortalidad y probabilidad de necesidad de hemodiálisis posrevascularización, existe mayor supervivencia a largo plazo. (143,357,363)

Los pacientes en diálisis siguen los mismos criterios para colocación de cardiodesfibrilador implantable (CDI) tanto en prevención primaria y como en secundaria. (365) Si bien este subgrupo tiene mayor cantidad de choques apropiados, en un reciente estudio de pacientes en diálisis adecuadamente tratados, aleatorizados a recibir CDI en prevención primaria, no se observó reducción de la mortalidad por todas las causas a pesar del dispositivo. Esto se debe principalmente a problemas durante el implante del dispositivo, infecciones, e insuficiencia cardíaca. (366)

Los aspectos generales del manejo en la población en diálisis incluyen mantenimiento del peso seco, mantenimiento de los niveles aceptables de hemoglobina, modificación de los regímenes de dosificación para que los medicamentos no impacten adversamente en la diálisis (considerar la dosis nocturna de medicamentos). Los diuréticos de asa para aumentar la producción de orina pueden ser útiles para aquellos pacientes con algún grado de función renal residual. (357)

Con respecto a las recomendaciones para realizar ejercicio físico, los pacientes en diálisis deben ser motivados a participar en actividad física de moderada intensidad. Los que presentan fatiga temprana o astenia pueden beneficiarse de intervenciones de entrenamiento de fuerza, teniendo en cuenta que los ejercicios aeróbicos y de resistencia se deben iniciar con intensidad relativamente baja en ellos y progresar considerando el nivel de tolerancia al ejercicio con el fin de evitar efectos indeseables. (367)

La vacuna antigripal anual y la antineumocócica son obligatorias en pacientes con enfermedad renal y cardiopatía isquémica crónica. (368)

### Cesación tabáquica

#### Indicación de cesación tabáquica

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

En una revisión, Critchley incluyó 20 estudios prospectivos de cesación tabáquica en pacientes coronarios con un seguimiento de al menos dos años. Encontró una reducción del 36% en la mortalidad por todas las causas y una reducción significativa en la incidencia de infartos no fatales. Sin embargo, no pudo determinar una escala de beneficio temporal a partir de estos resultados. (369)

Rea estudió la evolución tras el alta de pacientes que fueron hospitalizados por haber sufrido un infarto de miocardio y comparó la mortalidad del grupo de los que eran fumadores activos al momento del ingreso, y continuaron en cesación, con los no fumadores. Encontraron que el riesgo relativo (RR) de los que cesaron fue decreciendo a medida que transcurría el tiempo de abstinencia desde el evento agudo. (370) Por lo tanto, sostener la abstinencia en el tiempo es fundamental para reducir el riesgo de nuevos eventos e igualarse a los tres años al de un paciente coronario que nunca fumó.

#### Consejo breve y entrevista motivacional

El consejo breve ha demostrado en múltiples estudios aumentar la tasa de abstinencia en relación con el no consejo o la entrevista tradicional. Un consejo más extenso aumenta la tasa de abandono, pero no alcanza la significación estadística en relación con el consejo breve. Cabe aclarar que el consejo breve no es una simple sugerencia de abandono, sino que debe seguir lo que se llama estrategia de las 5 “A” del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (Tabla 23) (371,372).

**Tabla 23.** Estrategia de las 5 “A” para lograr el abandono del hábito tabáquico

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

Realizado de esta manera, el procedimiento no lleva más de 10 minutos y reditúa en un 3% más de abstinencia libre de recaída al año, lo cual para una condición fuertemente adictiva no es un incremento despreciable. (373)

En una revisión de trabajos que compararon la intervención breve frente a la entrevista motivacional en más de 10.000 pacientes esta última mostró mejores tasas de abstinencia por lo que ambas técnicas debieran considerarse complementarias.(374)

#### Grupos de autoayuda

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

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

#### Fármacos

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

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

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

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

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

**Tabla 24.** Recomendaciones para la cesación tabáquica

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Indicar cesación tabáquica en los pacientes fumadores	I	A
Consejo médico y entrevista motivacional	I	A
Terapia de reemplazo nicotínico	I	A
Bupropión	IIa	B
Vareniclina	IIa	B
Uso de biomarcadores de consumo de tabaco	IIa	B
Actividad grupal	IIb	C
No indicar la cesación tabáquica en los pacientes fumadores.	III	C

## SCC en Personas Mayores

### Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte a nivel mundial en personas mayores (PM) y dentro de ellas, la enfermedad coronaria es la de mayor prevalencia. Esta tendencia continúa en aumento debido al envejecimiento poblacional sostenido. En nuestro país, las tasas de envejecimiento poblacional y la prevalencia de enfermedad coronaria son similares. De acuerdo con los datos del censo 2022, el 11,9% de la población argentina tiene 65 años o más, lo que equivale a 5461181 personas. Además, la tasa de fecundidad sigue disminuyendo, lo que acentúa el fenómeno de envejecimiento poblacional en los próximos años. En nuestro país, las enfermedades del sistema circulatorio son responsables del 32,6% de las muertes de este grupo etario, convirtiéndose en la principal causa de fallecimiento entre los mayores de 65 años. (392)

### Fisiopatología

Sin dudas, la edad cronológica y otros factores de riesgo clásicos (diabetes, hipertensión, dislipemia, tabaquismo etc.) son los de mayor impacto en la incidencia de enfermedad coronaria.

Factores propios de este grupo de pacientes son los que debemos considerar en la toma de decisiones, como la presencia de síndromes geriátricos (SG), que actúan como potenciadores del riesgo cardiovascular. Descritos desde hace varios años e incorporados en scores de riesgo cardiovascular, hacen referencia a un grupo de afecciones clínicas heterogéneas, que comparten entre sí una serie de características comunes. Altamente prevalentes en las personas mayores (PM), se presentan como situaciones producidas por múltiples causas subyacentes y que modifican la esencia de las enfermedades y, por lo tanto, su forma de presentación. Son originados por la conjunción de una serie de enfermedades que llevan a producir alteraciones funcionales y psicosociales, y que frecuentemente, se los asume en forma errónea como procesos propios del envejecimiento, lo que lleva a la toma de conductas tardías o, aún peor, son subestimadas hasta estadios más avanzados donde su abordaje se hace más complejo. Destacamos aquellos con mayor impacto en los eventos cardiovasculares, verdaderos potenciadores del riesgo cardiovascular global y que acuñamos bajo el término de síndromes cardiogeriatríficos, como son la fragilidad, la multimorbilidad, la polifarmacia, la sarcopenia y la malnutrición.

Si bien la edad cronológica, como mencionamos, juega un rol fundamental en la toma de decisiones, el concepto “edadista” definido por la OMS, “cuando la edad se utiliza para categorizar y dividir a las personas provocando daños, desventajas e injusticias”, se aparta bastante de la práctica diaria y no considera la condición biológica del paciente. Diferenciamos así dos conceptos fundamentales: la edad cronológica y la edad biológica.

El envejecimiento es un proceso biológico complejo, progresivo e irreversible. El daño celular y molecular es heterogéneo y produce impacto en diferentes aspectos como el físico y mental, entre otros. Este concepto integral progresivo y de acumulo de déficit propuesto desde el Consejo de Cardiogeriatría de la SAC, incluye la evaluación integral del paciente desde sus esferas clínica, nutricional, funcional, mental y social. (393) Por la cual, dentro del *continuum* funcional, se presentan dentro del mismo grupo etario pacientes que pueden ser robustos, pre-frágiles, frágiles, con discapacidad o terminales, lo que representan situaciones clínicas complejas. El envejecimiento vascular es disímil. Esto se ve influenciado por múltiples factores que provocan diferentes tipos de remodelado vascular. Dentro de estos factores consideramos factores genéticos, celulares, moleculares y epigenéticos. Hablamos entonces de pacientes con envejecimiento vascular normal, supernova y envejecimiento vascular acelerado (EVA). Esta situación se ve reflejada clínicamente en la presencia de una enfermedad coronaria más severa, difusa, con mayor prevalencia de enfermedad de tronco de coronaria izquierda, lesión de tres vasos y disfunción ventricular. (394,395)

### Epidemiología y presentación clínica

La prevalencia de enfermedad coronaria clínica, que incluye angina de pecho, enfermedad coronaria e infarto agudo de miocardio, supera el 30% en esta población, mientras que la presencia de esta en formas subclínicas como la presencia de calcio coronario, engrosamiento de la íntima media carotidea o alteración del índice brazo tobillo asciende al 60%.

La forma de presentación puede ser muy variada y desafiante: fatiga, disnea, náuseas, vómitos, dolor epigástrico o desórdenes neurológicos son formas frecuentes en este grupo etario además de la clásica angina de pecho. (396) Los SG muchas veces se asocian como parte de estas formas atípicas de presentación.

### Evaluación y diagnóstico

La presencia de trastornos auditivos y cognitivos, la coexistencia de multimorbilidad y fragilidad, son solo algunas de las condiciones que dificultan la evaluación y el diagnóstico en este grupo de pacientes. La utilización de herramientas para evaluar fragilidad y la valoración integral en cardiología basada en los cinco dominios (clínico, funcional, nutricional, mental y social) juegan un rol primordial en la toma de decisiones.(393)

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

El ECG de reposo es de gran utilidad. La presencia de anormalidades como ondas Q previas, hipertrofia ventricular, presencia de fibrilación o aleteo auricular, limitan su utilidad. Contar con un ECG previo resulta de gran valor en estas situaciones.

El ecocardiograma transtorácico (ETT) permite identificar la presencia de alteraciones en la motilidad y evaluar la función ventricular sistólica y diastólica y adicionalmente, la presencia de enfermedad valvular.

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

La realización de pruebas con apremio farmacológico con adenosina o dobutamina en esta población pueden ser de utilidad, pero debe evaluarse la presencia de contraindicaciones y/o complicaciones como arritmias, hipotensión e isquemia coronaria severa. Debe recordarse que el mayor rédito de las pruebas de provocación de isquemia es en las poblaciones de riesgo intermedio.

Vale destacar su alto valor pronóstico negativo. En aquellos pacientes con pruebas negativas es de elección el tratamiento médico como primera opción terapéutica. A su vez, pacientes con pruebas diagnósticas de alto riesgo, la utilidad de la cinecoronariografía es similar a los pacientes de menor edad. (1)

Es de suma importancia actuar en la prevención de las posibles complicaciones, principalmente la nefropatía por contraste y sangrado en sitios de punción. En estos pacientes el acceso radial es la vía de elección en los estudios invasivos.

### Tratamiento

La evidencia disponible en las personas mayores a la fecha es escasa. Su sistemática exclusión en estudios randomizados a gran escala constituye una limitación al evaluar las diferentes opciones terapéuticas. Se deben tener consideraciones especiales al momento de la elección del tratamiento médico y/o de revascularización ya que se presentan una mayor prevalencia de complicaciones como son tromboembólicas, hemorrágicas, insuficiencia renal e infecciosas. Debido a esto, es necesario evaluar la presencia de los diferentes síndromes geriátricos, ya que predicen una mayor probabilidad de eventos cardiovasculares adversos y adquieren relevancia al momento de la elección de la terapéutica a seguir. Debemos destacar que la detección e intervención oportuna de los síndromes cardiogeriatricos impactan directamente en los resultados terapéuticos.

La **fragilidad** es una variable cada vez más reconocida y considerada en la toma de decisiones en esta población ya que su presencia tiene impacto pronóstico. Debe ser evaluada por las diferentes herramientas disponibles y discutida con los pacientes y su entorno antes de plantear cualquier terapéutica farmacológica y/o invasiva. La **multimorbilidad** también debe ser evaluada y adecuadamente tratada. Asimismo, se debe revisar en forma minuciosa toda la medicación prescrita y trabajar en una adecuada prescripción evitando así la **polifarmacia** inadecuada y fomentar la desprescripción. Otro de los grandes síndromes cardiogeriatricos con impacto negativo en los resultados terapéuticos es la sarcopenia y la **malnutrición**, por lo cual deben ser investigados y adecuadamente tratados

Sin dudas, el manejo de la diabetes, la hipertensión y otros factores de riesgo cardiovasculares mayores es esencial. Se debe enfatizar en las medidas higiénico-dietéticas como el ejercicio, nutrición, control del peso y abandono del hábito tabáquico para prevenir tanto eventos cardiovasculares como el aumento de la fragilidad.

Los programas de rehabilitación cardíaca son fundamentales y de demostrada utilidad ya que ayudan a disminuir la presencia de síntomas, mejorar la capacidad de ejercicio y mejorar la calidad de vida al disminuir el riesgo de hospitalizaciones y la mortalidad cardiovascular, aunque lamentablemente, la participación de esta población en los mismos es muy baja.

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

El tratamiento médico en pacientes con estabilidad clínica y sintomática es el de elección. Los fármacos recomendados como primera y segunda línea son los β-bloqueantes (BB) y los bloqueantes cárnicos (BC). Ambos agentes terapéuticos presentan efectos adversos que debemos tener presentes e impactan en su adherencia y tolerancia. Los BB pueden producir fatiga, mareos, bradicardia, trastornos del sueño y disfunción sexual. Los BC pueden causar constipación, bradicardia y edema en miembros inferiores, con efectos adversos diversos de acuerdo a la subclase de BC utilizados. (3,138)

Los nitritos de corta y larga duración forman parte del arsenal terapéutico, ya que mejoran la tolerancia al ejercicio y, en muchos casos retrasan la aparición de síntomas. Sin embargo, sus efectos adversos pueden incluir cefalea y la taquifilaxia. Es importante tener especial precaución al utilizarlos en pacientes con estenosis aórtica severa y aquellos que están en tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa. Más allá de estos fármacos de primera y segunda línea también disponemos de otras opciones terapéuticas como la ivabradina y la trimetazidina, que por diferentes mecanismos de acción mejoran la tolerancia al ejercicio y la presencia de angina. En ellos debemos evaluar la presencia de QT prolongado y en todo el desarrollo de hipotensión sintomática, mareos y síncope.

La evaluación de las estrategias de revascularización coronaria en esta población es escasa, ya que pocos estudios han incorporado pacientes mayores de 75 años, pacientes con anatomía coronaria compleja y síndromes geriátricos. La decisión de revascularización en este grupo etario debe ser abordada en forma multidisciplinaria y con una alta participación del paciente y la familia.

La evidencia en cohortes menos complejas y más jóvenes sugiere que la revascularización puede influir positivamente en eventos cardiovasculares, pero no han demostrado beneficio en sobrevida cuando se comparó la revascularización con el tratamiento médico. En contraste en pacientes con lesión de tronco de coronaria izquierda, multivasos, diabetes y deterioro ventricular las opciones de revascularización quirúrgica pueden mejorar los síntomas y la sobrevida a largo plazo. Sin embargo, la extrapolación de estos estudios a poblaciones de adultos mayores resulta problemática.

Diversos estudios han comparado estrategia de angioplastia coronaria (ATC) versus cirugía de revascularización miocárdica (CRM) con resultados conflictivos y no hay estudios randomizados en esta población comparando ambas estrategias.

La elección del método de revascularización debe basarse en la valoración integral del paciente. En aquellos pacientes con una edad biológica adecuada no existen limitaciones en esta elección, siendo la CRM una opción aceptable, más aún ante la presencia de enfermedad del tronco de la coronaria izquierda, disfunción ventricular y/o DBT. (397) En aquellos pacientes frágiles, con síndromes geriátricos, multimórbidos, o con CRM previa y puente mamario a descendente anterior permeable, la ATC es de preferencia, con una menor incidencia de complicaciones periprocedimiento, siendo el acceso radial la vía de elección en primer lugar.

La duración de la terapia antiplaquetaria es importante. En un metaanálisis de 6 estudios randomizados en pacientes mayores, una estrategia de uso corto no se asoció a un incremento de los eventos cardíacos mayores, pero si a una reducción en la tasa de sangrado. También es importante evaluar el escenario en pacientes con fibrilación auricular (FA). (398) El estudio AUGUSTUS pone de manifiesto que pacientes tratados con un inhibidor de P2Y12, preferentemente clopidogrel, y uso concomitante de apixaban se asoció con una menor incidencia de sangrado y de variable combinada de muerte u hospitalización, con igual tasa de eventos isquémicos en comparación con el tratamiento concomitante con anti vitamina K, y que la triple terapia (con agregado de aspirina) se asoció con aumento de incidencia de sangrado sin encontrar diferencias en las variables combinadas de muerte u hospitalización, y muerte o evento isquémico, por lo cual la terapia dual clopidogrel y apixaban, sin uso de aspirina, parece ser de elección. (399)

A modo de resumen, y ante la complejidad en la toma de decisiones en este grupo de pacientes, proponemos tres pasos en el abordaje terapéutico de PM que presentan un SCC (Figura 2). (400,401)

- 1. Considerar:** síntomas y presencia de síndromes cardiogeriatríficos (fragilidad, multimorbilidad, polifarmacia, sarcopenia, malnutrición).
- 2. Escuchar y observar:** preferencias del paciente, su entorno familiar y calidad de vida.
- 3. Decidir:** Diferentes opciones terapéuticas, medidas higiénico-dietéticas, rehabilitación cardiaca, tratamiento farmacológico y terapia de revascularización (ATC/CRM).

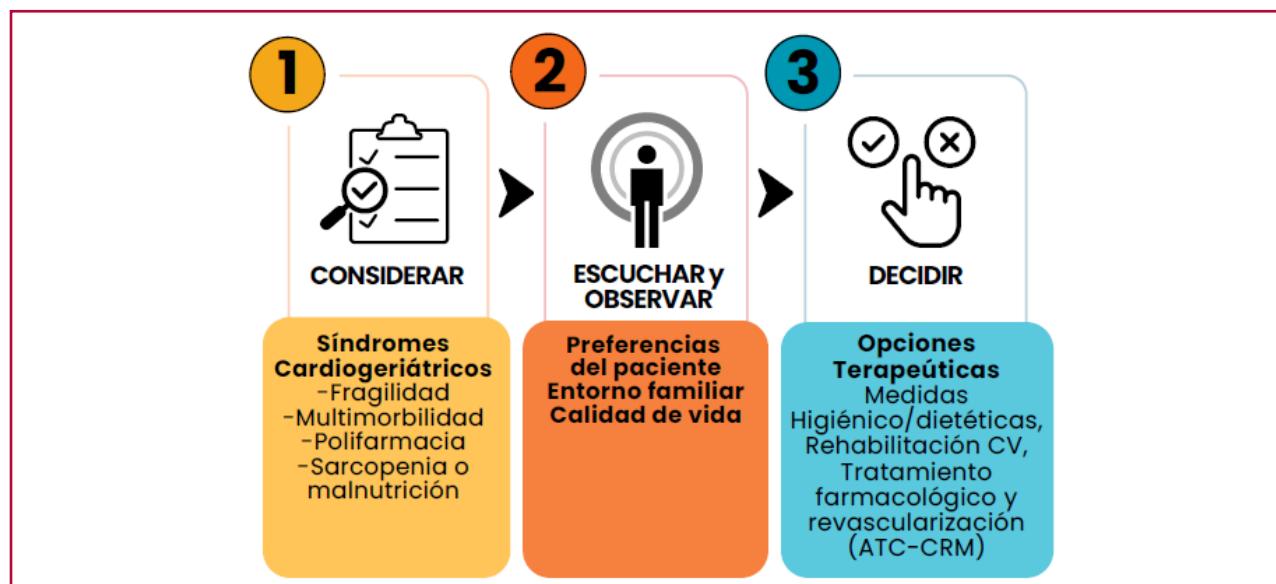


Fig. 2. Algoritmo en el abordaje del SCC en personas mayores. (Consejo de cardiogeriatría).

### Conclusiones

La evidencia disponible en este grupo etario es escasa, sobre todo en la población más envejecida y en muchos casos se extrapolan los resultados observados en estudios realizados en poblaciones más jóvenes.

Sin dudas, los diferentes factores de riesgo clásicos deben ser evaluados y tratados.

La identificación de fragilidad, multimorbilidad, polifarmacia, sarcopenia y otros síndromes geriátricos con impacto significativo para eventos cardiovasculares adversos en este grupo poblacional, los cuales hemos definido como síndromes cardiogeriátricos en un reciente documento que hemos publicado, son fundamentales en la toma de decisiones. (402)

La edad *per se* no es motivo para limitar ningún procedimiento diagnóstico o terapéutico en estos pacientes, pero una meticulosa evaluación de los riesgos y beneficios de los mismos es fundamental. La valoración integral centrada en la persona adquiere suma importancia.

Aquellos pacientes de alto riesgo se benefician con procedimientos de revascularización debiendo evaluarse en forma individual cuál de ellos ofrece un mejor resultado con el menor riesgo posible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gagliardi JA, Cestari G, Llois S, Ferroni F, Meretta A, Ahuad Guerrero A. Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:1-74.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
3. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;45:3415-537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
4. 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>
5. 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>
6. Gentile F, Castiglione V, De Caterina R. Coronary Artery Anomalies. *Circulation* 2021;144:983-96. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055347>
7. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavia 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>
8. 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>
9. Charask A, Cohen Arazi H, Rivero M, Allin J, Álvarez J, Campisi R, et al. Consenso de MINOCA. Sociedad Argentina de Cardiología. Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva. *Rev Argent Cardiol* 2022;90:1-34. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.s2>
10. Fernández A, Thierer J, Fairman E, Giordanino E, Soricetti J, Belziti C, et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol* 2023;91:1-80. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s2>
11. 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>
12. Safiri S, Karamzad N, Singh K, Carson-Chahoud 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>
13. Juarez-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>
14. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, Juarez Orozco LE, Steffensen FH, Botker 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>
15. Agho AV, Disu F, Figueroa AS, Winedu B, Okorigba EM, Olanite M, et al. Prevalence of Angina Pectoris: An Analysis of the National Health Interview Survey (NHIS) Database. *Cureus* 2025;17:e83076. <https://doi.org/10.7759/cureus.83076>
16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back 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. Alonso JJ, Muniz J, Gomez-Doblas JJ, Rodriguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G, et al. Prevalence of Stable Angina in Spain. Results of the OFRECE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2015;68:691-9. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.09.020>
18. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif JC, Ferrari R, Al-Zaibag M, et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med* 2014;174:1651-9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3773>
19. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyorala K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation* 2008;117:1526-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.720953>
20. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092>
21. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126:e354-471. [https://doi.org/CIR.0b013e318277d6a0 \[pii\]10.1161/CIR.0b013e318277d6a0](https://doi.org/CIR.0b013e318277d6a0 [pii]10.1161/CIR.0b013e318277d6a0)
22. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:1756-76. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181ec61df>
23. 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>
24. Douglas PS, Nanna MG, 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 Cardiol* 2023;8:904-14. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.2595>
25. Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, Perera D, De Silva K, Williams R, et al. Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. *Circulation* 2012;126:2565-74. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.094292>
26. 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>
27. Ford TJ, Berry C. How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial. *Interv Cardiol* 2019;14:76-82. <https://doi.org/10.1542/irc.2019.04.R1>
28. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317-25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900191>
29. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-3.
30. Score 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>

- 31.** Score 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>
- 32.** 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)
- 33.** 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>
- 34.** Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979;59:421-30.
- 35.** Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Tex Heart Inst J* 2013;40:17-29.
- 36.** Authors/Task Force Members, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht108>
- 37.** 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/heart.2005.086975>
- 38.** Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800-11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908359>
- 39.** Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, et al. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia* 2010;53:2509-17. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1871-0>
- 40.** European Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation., Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>
- 41.** Jia X, Ramsey DJ, Rifai MA, Ahmed ST, Akeroyd JM, Dixon DL, et al. Impact of Lipid Monitoring on Treatment Intensification of Cholesterol Lowering Therapies (from the Veterans Affairs Healthcare System). *Am J Cardiol* 2020;125:874-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.12.030>
- 42.** Rana JS, Virani SS, Moffet HH, Liu JY, Coghlann LA, Vasadia J, et al. Association of Low-Density Lipoprotein Testing After an Atherosclerotic Cardiovascular Event with Subsequent Statin Adherence and Intensification. *Am J Med* 2022;135:603-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.11.011>
- 43.** Sedlis SP, Jurkowitz CT, Hartigan PM, Goldfarb DS, Lorin JD, Dada M, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention for patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2009;104:1647-53. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.043>
- 44.** Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2373-80. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000083900.92829.f5>
- 45.** 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>
- 46.** Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr236>
- 47.** Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Sloan S, Jarolim P, et al. Evaluation of multiple biomarkers of cardiovascular stress for risk prediction and guiding medical therapy in patients with stable coronary disease. *Circulation* 2012;125:233-40. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063842>
- 48.** Sutaria S, Philipson P, Fitzpatrick NK, Abrams K, Moreno SG, Timmis A, et al. Translational phases of evidence in a prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of natriuretic peptides and the prognosis of stable coronary disease. *Heart* 2012;98:615-22. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300862>
- 49.** Humphries SE, Drenos F, Ken-Dror G, Talmud PJ. Coronary heart disease risk prediction in the era of genome-wide association studies: current status and what the future holds. *Circulation* 2010;121:2235-48. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.914192>
- 50.** McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs104>
- 51.** Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263-77. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000088001.59265.EE>
- 52.** 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-e33. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab244>
- 53.** Mordini IR, Badar AA, Irving RJ, Weir-McCall JR, Houston JG, Lang CC. Efficacy of noninvasive cardiac imaging tests in diagnosis and management of stable coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:427-37. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S106838>
- 54.** Edwards NFA, Scialfa 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>
- 55.** 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>
- 56.** 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2022;35:329-54. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.12.012>

- 57.** Seitun S, Mantini C, Clemente A, Sambuceti V, Francese G, Carpaneto S, et al. Role of CT and CMR in the Management of Chronic Coronary Syndrome. *Echocardiography* 2025;42:e70117. <https://doi.org/10.1111/echo.70117>
- 58.** Busi G, Amico MA, Vannini M, Virgili G, Migliorini A, Pontecorbo G, et al. The Value of a Coronary Computed Tomography Angiography plus Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging Strategy for the Evaluation of Patients with Chronic Coronary Syndrome. *J Clin Med* 2024;13. <https://doi.org/10.3390/jcm13061556>
- 59.** Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2023;148:e9-e119. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168>
- 60.** Rodríguez Granillo AM, Caroli C, Salvatori C, Waisten K, Pérez Valega L, Lobianco D, et al. Prevención secundaria luego de un síndrome coronario. *Rev Argent Cardiol* 2025;93:1-37. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v93.s3>
- 61.** 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* 2024;25:e65-e90. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead250>
- 62.** 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>
- 63.** Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907272>
- 64.** 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>
- 65.** 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>
- 66.** Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131:861-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201>
- 67.** 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>
- 68.** Schelbert HR. Anatomy and physiology of coronary blood flow. *J Nucl Cardiol* 2010;17:545-54. <https://doi.org/10.1007/s12350-010-9255-x>
- 69.** Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:48-62. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.160>
- 70.** Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Durbala S, et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol* 2016;23:1187-226. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0522-3>
- 71.** Lee JM, Kim CH, Koo BK, Hwang D, Park J, Zhang J, et al. Integrated Myocardial Perfusion Imaging Diagnostics Improve Detection of Functionally Significant Coronary Artery Stenosis by <sup>13</sup>N-ammonia Positron Emission Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.004768>
- 72.** 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>
- 73.** Sadrzadeh Rafie AH, Dewey FE, Sungar GW, Ashley EA, Hadley D, Myers J, et al. Age and double product (systolic blood pressure x heart rate) reserve-adjusted modification of the Duke Treadmill Score nomogram in men. *Am J Cardiol* 2008;102:1407-12. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.07.020>
- 74.** Knuuti J, Ballo H, Juarez-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>
- 75.** Rodriguez-Granillo GA, Campisi R, Carrascosa P. Noninvasive Cardiac Imaging in Patients with Known and Suspected Coronary Artery Disease: What is in it for the Interventional Cardiologist? *Curr Cardiol Rep* 2016;18:3. <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0680-y>
- 76.** 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>
- 77.** Picano E, Ciampi Q, Arbucci R, Zagatina A, Kalinina E, Padang R, et al. Stress Echo 2030 Study: A Flagship Project of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging. *J Cardiovasc Echogr* 2025;35:1-7. [https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho\\_2\\_25](https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_2_25)
- 78.** Hage FG, Einstein AJ, Ananthasubramaniam K, Bourque JM, Case J, DePuey EG, et al. Quality metrics for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging: an ASNC information statement. *J Nucl Cardiol* 2023;30:864-907. <https://doi.org/10.1007/s12350-022-03162-7>
- 79.** Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41>
- 80.** 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>
- 81.** 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>
- 82.** 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>
- 83.** Nielsen LH, Botker HE, Sorensen HT, Schmidt M, Pedersen L, Sand NP, et al. Prognostic assessment of stable coronary artery disease as determined by coronary computed tomography angiography: a Danish multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2017;38:413-21. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw548>
- 84.** 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>
- 85.** Shmilovich H, Cheng VY, Tamarappoo BK, Dey D, Nakazato R, Gransar H, et al. Vulnerable plaque features on coronary CT angiography as markers of inducible regional myocardial hypoperfusion from severe coronary artery stenoses. *Atherosclerosis* 2011;219:588-95. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.128>

- 86.** 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>
- 87.** Meijboom WB, Meijss MF, Schuijff JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135-44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.058>
- 88.** Schuijff JD, Bax JJ, Shaw LJ, de Roos A, Lamb HJ, van der Wall EE, et al. Meta-analysis of comparative diagnostic performance of magnetic resonance imaging and multislice computed tomography for noninvasive coronary angiography. *Am Heart J* 2006;151:404-11. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.022>
- 89.** Serruys PW, Kotoku N, Norgaard BL, Garg S, Nieman K, Dweck MR, et al. Computed tomographic angiography in coronary artery disease. *EuroIntervention* 2023;18:e1307-e27. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00776>
- 90.** Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.056>
- 91.** Reeh J, Therming CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum 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>
- 92.** Serruys PW, Hara H, Garg S, Kawashima H, Norgaard 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>
- 93.** Boerhout CKM, Feenstra RGT, Somsen GA, Appelman Y, Ong P, Beijk MAM, et al. Coronary computed tomographic angiography as gate-keeper for new-onset stable angina. *Neth Heart J* 2021;29:551-6. <https://doi.org/10.1007/s12471-021-01639-7>
- 94.** Winther S, Schmidt SE, Mayrhofer T, Botker 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>
- 95.** 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>
- 96.** 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>
- 97.** 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)
- 98.** 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>
- 99.** 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>
- 100.** 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>
- 101.** Discharge Trial Group, Maurovich-Horvat P, Bosserdt 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>
- 102.** 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>
- 103.** Small GR, Yam Y, Chen L, Ahmed O, Al-Mallah M, Berman DS, et al. Prognostic assessment of coronary artery bypass patients with 64-slice computed tomography angiography: anatomical information is incremental to clinical risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2389-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.047>
- 104.** Collet C, Onuma Y, Andreini D, Sonck J, Pompilio G, Mushtaq S, et al. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:3689-98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy581>
- 105.** Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
- 106.** Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni 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>
- 107.** 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>
- 108.** Driessen RS, Danad I, Stuijffzand WJ, Rajmakers PG, Schumacher SP, van Diemen PA, et al. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:161-73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.056>
- 109.** Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012;308:1237-45. <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11274>
- 110.** 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>
- 111.** De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205361>
- 112.** 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>
- 113.** 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>
- 114.** 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>
- 115.** 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>
- 116.** Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Com-

- pared with Coronary Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2022;386:128-37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112299>
- 117.** 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/NEJMoa070829> [pii] 10.1056/NEJMoa070829
- 118.** 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>
- 119.** Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15. <https://doi.org/NEJMoa0805796> [pii] 10.1056/NEJMoa0805796
- 120.** 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>
- 121.** 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>
- 122.** Lopes RD, Alexander KP, Stevens SR, Reynolds HR, Stone GW, Pina 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: Insights From the ISCHEMIA Trial. *Circulation* 2020;142:1725-35. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050304>
- 123.** 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>
- 124.** Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Acar G, Agostoni P, et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1641-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.973>
- 125.** Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, 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>
- 126.** 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: Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation 2 Substudy. *Circulation* 2018;137:1475-85. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028782>
- 127.** 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>
- 128.** 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>
- 129.** 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>
- 130.** 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>
- 131.** 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>
- 132.** 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>
- 133.** 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>
- 134.** 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>
- 135.** Cerrato E, Echavarria-Pinto M, D'Ascenzo F, Gonzalo N, Quadri G, Quiros 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>
- 136.** Stone GW, Christiansen EH, Ali ZA, Andreasen LN, Maebara 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)
- 137.** Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:380-406. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.009>
- 138.** Writing Committee M, Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:833-955. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.003>
- 139.** Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso Argentino de Rehabilitación Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2019;87 (Supl 3):1-58.
- 140.** Long L, Anderson L, Dewhirst AM, He J, Bridges C, Gandhi M, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD012786. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012786.pub2>
- 141.** Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:1002/14651858.CD001800.pub3:CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3>
- 142.** Cano de la Cuerda R, Alguacil Diego IM, Alonso Martin JJ, Molero Sanchez A, Miangolarra Page JC. Cardiac rehabilitation programs and health-related quality of life. State of the art. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:72-9. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.07.016>
- 143.** 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/eht296>
- 144.** Lavie CJ, Arena R, Franklin BA. Cardiac Rehabilitation and Healthy Life-Style Interventions: Rectifying Program Deficiencies to Improve Patient Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:13-5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.103>

- 145.** Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, Brewer LC, Brown TM, Forman DE, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation* 2019;140:e69-e89. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000663>
- 146.** Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e426-579. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318212bb8b>
- 147.** Grace SL, Midence L, Oh P, Brister S, Chesseix C, Stewart DE, et al. Cardiac Rehabilitation Program Adherence and Functional Capacity Among Women: A Randomized Controlled Trial. *Mayo Clin Proc* 2016;91:140-8. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.021>
- 148.** Thomas RJ, Balady G, Banks G, Beckie TM, Chiu J, Gokak S, et al. 2018 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Cardiac Rehabilitation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1814-37. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.004>
- 149.** López-Jiménez F, Pérez-Terzic C, Zeballos PC, Anchique CV, Burdiat G, González K, et al. Consenso de Rehabilitación Cardiovascular y Prevención Secundaria de las Sociedades Interamericana y Sudamericana de Cardiología. Sociedad Interamericana de Cardiología, Sociedad Sudamericana de Cardiología, Comité Interamericano de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular. *Rev Uruguay Cardiol* 2013;28:189-224.
- 150.** Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol* 2017;228:58-67. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.059>
- 151.** Thomas RJ, King M, Lui K, Oldridge N, Pina IL, Spertus J, et al. AACVPR/ACCF/AHA 2010 Update: Performance Measures on Cardiac Rehabilitation for Referral to Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Services Endorsed by the American College of Chest Physicians, the American College of Sports Medicine, the American Physical Therapy Association, the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation, the Clinical Exercise Physiology Association, the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the Inter-American Heart Foundation, the National Association of Clinical Nurse Specialists, the Preventive Cardiovascular Nurses Association, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1159-67. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.06.006>
- 152.** 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>
- 153.** 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>
- 154.** Kimchi A, Lee G, Amsterdam E, Fujii K, Krieg P, Mason DT. Increased exercise tolerance after nitroglycerin oral spray: a new and effective therapeutic modality in angina pectoris. *Circulation* 1983;67:124-7. <https://doi.org/10.1161/01.cir.67.1.124>
- 155.** Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998;338:520-31. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802193380807>
- 156.** Thadani U, Wittig T. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging multicenter study to determine the effect of sublingual nitroglycerin spray on exercise capacity in patients with chronic stable angina. *Clin Med Insights Cardiol* 2012;6:87-95. <https://doi.org/10.4137/CMC.S9132>
- 157.** Thadani U. Challenges with nitrate therapy and nitrate tolerance: prevalence, prevention, and clinical relevance. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14:287-301. <https://doi.org/10.1007/s40256-014-0072-5>
- 158.** Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-36. [https://doi.org/jma80047 \[pii\]](https://doi.org/jma80047)
- 159.** Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>
- 160.** The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
- 161.** Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
- 162.** Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105313442201>
- 163.** Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04560-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04560-8)
- 164.** Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf>
- 165.** Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies—CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Am Heart J* 2002;143:301-7. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120768>
- 166.** Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13800-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13800-7)
- 167.** Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-71.
- 168.** Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
- 169.** Huang HL, Fox KA. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis. *Scott Med J* 2012;57:69-75. <https://doi.org/10.1258/smj.2011.011274>
- 170.** Shu de F, Dong BR, Lin XF, Wu TX, Liu GJ. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:330-41.
- 171.** Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. Beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.12559>
- 172.** Bauters C, Lemesle G, Meurice T, Tricot O, de Groote P, Lamblin N. Prognostic impact of ss-blocker use in patients with stable coronary artery disease. *Heart* 2014;100:1757-61. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305719>
- 173.** Zhang H, Yuan X, Zhang H, Chen S, Zhao Y, Hua K, et al. Efficacy of Long-Term beta-Blocker Therapy for Secondary Prevention of Long-Term Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Circulation* 2015;131:2194-201. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014209>
- 174.** Jaradat M, Shetty K, Hasan M, Malik AO, Shaw A, Ahsan C, et al. Beta-blockers do not provide survival benefit in a population with angiographic coronary artery disease without myocardial infarction or reduced ejection fraction: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016;223:976-

80. <https://doi.org/10.1016/j.jccard.2016.08.239>
- 175.** Motivala AA, Parikh V, Roe M, Dai D, Abbott JD, Prasad A, et al. Predictors, Trends, and Outcomes (Among Older Patients  $\geq 65$  Years of Age) Associated With Beta-Blocker Use in Patients With Stable Angina Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the NCDR Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1639-48. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.05.048>
- 176.** Martinez-Milla J, Raposeiras-Roubin S, Pascual-Figal DA, Ibanez 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>
- 177.** Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2024;390:1372-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401479>
- 178.** Ibanez B, Latini R, Rossello X, Dominguez-Rodriguez A, Fernandez-Vazquez F, Pelizzoni V, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction without Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2025;10.1056/NEJMoa2504735. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2504735>
- 179.** Munkhaugen J, Kristensen AMD, Halvorsen S, Holmager T, Olsen MH, Bakken A, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction in Patients without Heart Failure. *N Engl J Med* 2025;10.1056/NEJMoa2505985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2505985>
- 180.** Rossello X, Prescott EIB, Kristensen AMD, Latini R, Fuster V, Fagerland MW, et al. beta blockers after myocardial infarction with mildly reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2025;406:1128-37. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01592-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01592-2)
- 181.** Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, et al. beta 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>
- 182.** 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>
- 183.** 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>
- 184.** Ishak D, Aktas 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>
- 185.** Silvain J, Cayla G, Ferrari E, Range G, Puymirat E, Delarche N, et al. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024;391:1277-86. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2404204>
- 186.** Choi KH, Kim J, Kang D, Doh JH, Kim J, Park YH, et al. Discontinuation of beta-blocker therapy in stabilised patients after acute myocardial infarction (SMART-DECISION): rationale and design of the randomised controlled trial. *BMJ Open* 2024;14:e086971. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-086971>
- 187.** von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:231-8. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00345-q](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00345-q)
- 188.** Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996;17:96-103. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014699>
- 189.** Packer M. Drug therapy. Combined beta-adrenergic and calcium-entry blockade in angina pectoris. *N Engl J Med* 1989;320:709-18. <https://doi.org/10.1056/NEJM198903163201107>
- 190.** Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakouhi TD. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;83:507-14. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(98\)00904-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(98)00904-7)
- 191.** Jenkins K, Pompei G, Ganzorig N, Brown S, Beltrame J, Kunadian V. Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2024;18:17539447241230400. <https://doi.org/10.1177/17539447241230400>
- 192.** Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16. <https://doi.org/10.1001/jama.290.21.2805>
- 193.** Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16980-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16980-8) [pii]
- 194.** Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2217>
- 195.** Alderman MH, Cohen H, Roque R, Madhavan S. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. *Lancet* 1997;349:594-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)08359-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)08359-6)
- 196.** Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92:1326-31. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.5.1326>
- 197.** Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817-23.
- 198.** Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, Investigators AS. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn571>
- 199.** Werdan K, Ebelt H, Nuding S, Hopfner F, Hack G, Muller-Werdan U. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin Res Cardiol* 2012;101:365-73. <https://doi.org/10.1007/s00392-011-0402-4>
- 200.** Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16. [https://doi.org/S0140-6736\(08\)61170-8](https://doi.org/S0140-6736(08)61170-8) [pii]
- 201.** 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)
- 202.** Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406430>
- 203.** Maagaard M, Nielsen EE, Sethi NJ, Ning L, Yang SH, Gluud C, et al. Effects of adding ivabradine to usual care in patients with angina pectoris: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Open Heart* 2020;7. <https://doi.org/10.1017/oh.2020.100>

- org/10.1136/openhrt-2020-001288
- 204.** Kalvelage C, Stoppe C, Marx N, Marx G, Benstoem C. Ivabradine for the Therapy of Chronic Stable Angina Pectoris: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean Circ J* 2020;50:773-86. <https://doi.org/10.4070/kcj.2020.0031>
- 205.** 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>
- 206.** 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>
- 207.** Ferrari R, Ford I, Fox K, Challeton JP, Corrèges A, Tendera M, et al. Efficacy and safety of trimetazidine after percutaneous coronary intervention (ATPCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;396:830-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31790-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31790-6)
- 208.** Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokoczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-83. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1775>
- 209.** Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1375-82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.045> S0735109704001925 [pii]
- 210.** Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-16. <https://doi.org/10.1001/jama.291.3.309> [pii]
- 211.** Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, et al. Evaluation of Ranolazine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. Results from the TERISA randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;S0735-1097(13)00926-1 [pii] 10.1016/j.jacc.2013.02.011. [https://doi.org/S0735-1097\(13\)00926-1](https://doi.org/S0735-1097(13)00926-1) [pii] 10.1016/j.jacc.2013.02.011
- 212.** Savarese G, Rosano G, D'Amore C, Musella F, Della Ratta GL, Pellegrino AM, et al. Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169:262-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.131>
- 213.** Weisz G, Genereux P, Iniguez A, Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387:136-45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00459-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00459-6)
- 214.** The SWAN Study Group. Comparison of the antiischaemic and antianginal effects of nicorandil and amlodipine in patients with symptomatic stable angina pectoris: the SWAN study. *J Clin Basic Cardio* 1999;2:213-7.
- 215.** Tamura YJS, Ciampicotti RJS, Schotborgh CE, de Kam PJE. Comparison of Nicorandil with Isosorbide Mononitrate in Elderly Patients with Stable Coronary Heart Disease: The SNAPE Study. *Am Heart J* 2000;139. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.103846>
- 216.** 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/S0140-6736\(02\)08265-X](https://doi.org/S0140-6736(02)08265-X) [pii]
- 217.** 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.
- 218.** Tarkin JM, Kaski JC. Nicorandil and Long-acting Nitrates: Vasodilator Therapies for the Management of Chronic Stable Angina Pectoris. *Eur Cardiol* 2018;13:23-8. <https://doi.org/10.15420/ecr.2018.9.2>
- 219.** Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
- 220.** Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.027>
- 221.** 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>
- 222.** 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>
- 223.** 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>
- 224.** 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>
- 225.** 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/europ/jczcwab045>
- 226.** Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010;375:2161-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60391-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60391-1)
- 227.** van der Pol KH, Wever KE, Verbaek M, Visseren FLJ, Cornel JH, Rongen GA. Allopurinol to reduce cardiovascular morbidity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0260844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260844>
- 228.** Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, Greenlaw N, Pigazzani F, Rogers A, et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022;400:1195-205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01657-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01657-9)
- 229.** Ye Y, Liao G, Liu T, Hu X, Chen X, Bai L, et al. Allopurinol for Secondary Prevention in Patients with Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023;10. <https://doi.org/10.3390/jcdd10090379>
- 230.** Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997;350:461-8. <https://doi.org/S014067369707298X> [pii]
- 231.** 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. *N Engl J Med* 2023;389:2319-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310610>
- 232.** 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>
- 233.** Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SL, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice G. 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>

- 234.** Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
- 235.** 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>
- 236.** 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;52:1105-11.
- 237.** Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet* 1982;2:1173-80. [https://doi.org/S0140-6736\(82\)91200-4](https://doi.org/S0140-6736(82)91200-4) [pii]
- 238.** Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983;68:939-50.
- 239.** Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. The VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *Circulation* 1992;86:121-30.
- 240.** 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>
- 241.** Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3859>
- 242.** 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/eihjci/jeaa083>
- 243.** 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>
- 244.** 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>
- 245.** 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>
- 246.** 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)
- 247.** 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>
- 248.** 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>
- 249.** Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, Hochman JS. Routine Revascularization Versus Initial Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation* 2020;142:841-57. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048194>
- 250.** 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>
- 251.** 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.cardrev.2021.12.005>
- 252.** Miller Robert JH, Bednarski B, Cui Y, Calsavara V, Patel K, Rozanski A, et al. The Relationship Between Quantitative Ischemia, Early Revascularization, and Major Adverse Cardiovascular Events. *JACC: Advances* 2025;4:101440. <https://doi.org/10.1016/j.jcadv.2024.101440>
- 253.** 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)
- 254.** 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875>
- 255.** 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>
- 256.** 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>
- 257.** 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>
- 258.** 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>
- 259.** 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>
- 260.** 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>
- 261.** 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>
- 262.** Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, Kolodziejczak 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003255>
- 263.** Fremen SE, Marquis-Gravel G, Gaudino MFL, Jolicoeur EM, Bedard S, Masterson Creber R, et al. STICH3C: Rationale and Study Protocol. *Circ Cardiovasc Interv* 2023;16:e012527. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012527>
- 264.** 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>
- 265.** Panza JA, Chrzanowski L, Bonow RO. Myocardial Viability Assessment Before Surgical Revascularization in Ischemic Cardiomy-

- opathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1068-77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.004>
- 266.** 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>
- 267.** 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>
- 268.** 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)
- 269.** Kim T, Kang DY, Kim S, Lee JH, Kim AR, Lee Y, 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>
- 270.** 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>
- 271.** Gallinoro E, Paoliso P, Di Gioia G, Bermpeis 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>
- 272.** Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963>
- 273.** 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>
- 274.** 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>
- 275.** 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>
- 276.** Simsek B, Kostantinidis 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-E75. <https://doi.org/10.25270/jic/22.00119>
- 277.** 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>
- 278.** Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734-44; discussion 44-5. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>
- 279.** Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:S43-62. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.05.055>
- 280.** Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88:S2-22. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.05.053>
- 281.** Carosella VC, Navia JL, Al-Ruzzeh S, Grancelli H, Rodriguez W, Cardenas C, et al. The first Latin-American risk stratification system for cardiac surgery: can be used as a graphic pocket-card score. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:203-8. <https://doi.org/10.1510/icvts.2008.199083>
- 282.** 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.
- 283.** 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)
- 284.** Escaned J, Collet C, Ryan N, De Maria GL, 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/exh512>
- 285.** 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)
- 286.** 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>
- 287.** Thiele H, Neumann-Schniedewind 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>
- 288.** 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>
- 289.** 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>
- 290.** 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)
- 291.** 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>
- 292.** 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>

- 293.** 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> [pii] 10.1056/NEJMoa0804626
- 294.** 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>
- 295.** 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)
- 296.** 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>
- 297.** Byrne RA, Fremes 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>
- 298.** 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>
- 299.** 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>
- 300.** 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>
- 301.** van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engstrom T, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1853-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00057-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00057-4)
- 302.** Sudevan R, Vasudevan D, Raj M, Thachathodiyil R, Vijayakumar M, Abdulkutty J, et al. Compliance to secondary prevention strategies for coronary artery disease: a hospital-based cross-sectional survey from Ernakulam, South India. *BMJ Open* 2020;10:e037618. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037618>
- 303.** 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>
- 304.** Kurlansky P, Herbert M, Prince S, Mack M. Coronary Artery Bypass Graft Versus Percutaneous Coronary Intervention: Meds Matter: Impact of Adherence to Medical Therapy on Comparative Outcomes. *Circulation* 2016;134:1238-46. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021183>
- 305.** Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:789-801. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.005>
- 306.** Sociedad Argentina de Cardiología. Actualización del Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:6-9.
- 307.** Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension* 2015;65:1372-407. <https://doi.org/10.1161/HYP00000000000000018>
- 308.** Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, Kolodziejczak M, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014;113:1753-64. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.02.034>
- 309.** Rosenson RS, Kent ST, Brown TM, Farkouh ME, Levitan EB, Yun H, et al. Underutilization of high-intensity statin therapy after hospitalization for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:270-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.088>
- 310.** Shah NS, Huffman MD, Ning H, Lloyd-Jones DM. Trends in myocardial infarction secondary prevention: The National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), 1999-2012. *J Am Heart Assoc* 2015;4. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001709>
- 311.** LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461> [pii] 10.1056/NEJMoa050461
- 312.** Lauffenburger JC, Robinson JG, Oramasionwu C, Fang G. Racial/Ethnic and gender gaps in the use of and adherence to evidence-based preventive therapies among elderly Medicare Part D beneficiaries after acute myocardial infarction. *Circulation* 2014;129:754-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002658>
- 313.** Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007;297:177-86. <https://doi.org/10.1001/jama.297.2.177>
- 314.** Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey EP, Fahdi IE, Bryson CL, Melnyk SD, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:186-93. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12944>
- 315.** Guadagnoli E, Normand SL, DiSalvo TG, Palmer RH, McNeil BJ. Effects of treatment recommendations and specialist intervention on care provided by primary care physicians to patients with myocardial infarction or heart failure. *Am J Med* 2004;117:371-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.04.013>
- 316.** Ho PM, Luther SA, Masoudi FA, Gupta I, Lowy E, Maynard C, et al. Inpatient and follow-up cardiology care and mortality for acute coronary syndrome patients in the Veterans Health Administration. *Am Heart J* 2007;154:489-94. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.05.018>
- 317.** Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.4.1786>
- 318.** Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation* 2009;119:1883-91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812313>
- 319.** Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989;110:101-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-110-2-101>
- 320.** Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995;75:220-3. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(95\)80023-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(95)80023-1)
- 321.** Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Jr., Lee KL, Calif RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987;106:793-800. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-6-793>
- 322.** 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>
- 323.** Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02152-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02152-7)

- 6736(00)03138-X
- 324.** Mattera JA, Arain SA, Sinusas AJ, Finta L, Wackers FJ. Exercise testing with myocardial perfusion imaging in patients with normal baseline electrocardiograms: cost savings with a stepwise diagnostic strategy. *J Nucl Cardiol* 1998;5:498-506.
- 325.** Bourque JM, Holland BH, Watson DD, Beller GA. Achieving an exercise workload of  $>$  or  $=$  10 metabolic equivalents predicts a very low risk of inducible ischemia: does myocardial perfusion imaging have a role? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:538-45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.042>
- 326.** Chelliah R, Anantharam B, Burden L, Alhajiri A, Senior R. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:875-82. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jeq086>
- 327.** 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>
- 328.** Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of exercise echocardiography for prognostic evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:83-90. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00148-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00148-4)
- 329.** Nallamothu N, Ghods M, Heo J, Iskandrian AS. Comparison of thallium-201 single-photon emission computed tomography and electrocardiographic response during exercise in patients with normal rest electrocardiographic results. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:830-6. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00471-2](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00471-2)
- 330.** Mahajan N, Polavaram L, Vankayala H, Ference B, Wang Y, Ager J, et al. Diagnostic accuracy of myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for the diagnosis of left main and triple vessel coronary artery disease: a comparative meta-analysis. *Heart* 2010;96:956-66. <https://doi.org/10.1136/heart.2009.182295>
- 331.** Mowatt G, Vale L, Brazzelli M, Hernandez R, Murray A, Scott N, et al. Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of myocardial perfusion scintigraphy for the diagnosis and management of angina and myocardial infarction. *Health Technol Assess* 2004;8:iii-iv, 1-207.
- 332.** Gibbons RJ, Miller TD. Should extensive myocardial ischaemia prompt revascularization to improve outcomes in chronic coronary artery disease? *Eur Heart J* 2015;36:2281-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv282>
- 333.** Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012-24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq500>
- 334.** Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789-800. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00634-6](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00634-6)
- 335.** America YG, Bax JJ, Boersma E, Stokkel M, van der Wall EE. Prognostic value of gated SPECT in patients with left bundle branch block. *J Nucl Cardiol* 2007;14:75-81. <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2006.10.018>
- 336.** Sicari R, Pasanisi E, Venneri L, Landi P, Cortigiani L, Picano E, et al. Stress echo results predict mortality: a large-scale multicenter prospective international study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:589-95. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02863-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02863-2)
- 337.** Marwick TH, Case C, Sawada S, Rimmerman C, Brenneman P, Kovacs R, et al. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:754-60. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01191-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01191-8)
- 338.** Beleslin BD, Ostoic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S, Nedeljkovic M, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. *Circulation* 1994;90:1168-76. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.3.1168>
- 339.** Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O'Leary D, Christman MP, Montana P, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:282-91. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001047>
- 340.** Kang SH, Park GM, Lee SW, Yun SC, Kim YH, Cho YR, et al. Long-Term Prognostic Value of Coronary CT Angiography in Asymptomatic Type 2 Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1292-300. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.01.040>
- 341.** Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Bartorelli AL, Bertella E, Antonioli L, et al. A long-term prognostic value of coronary CT angiography in suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:690-701. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.03.009>
- 342.** 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>
- 343.** 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>
- 344.** Foley JR, Plein S, Greenwood JP. Assessment of stable coronary artery disease by cardiovascular magnetic resonance imaging: Current and emerging techniques. *World J Cardiol* 2017;9:92-108. <https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i2.92>
- 345.** Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Jr, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645-57. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.6.2645>
- 346.** Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeda F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.012>
- 347.** Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;155:772-9. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.12.011>
- 348.** Wei MY, Ito MK, Cohen JD, Brinton EA, Jacobson TA. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol* 2013;7:472-83. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2013.03.001>
- 349.** Choudhry NK, Fischer MA, Avorn JL, Lee JL, Schneeweiss S, Solomon DH, et al. The impact of reducing cardiovascular medication copayments on health spending and resource utilization. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1817-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.050>
- 350.** Gagne JJ, Choudhry NK, Kesselheim AS, Polinski JM, Hutchins D, Matlin OS, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name statins on patient outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:400-7. <https://doi.org/10.7326/M13-2942>
- 351.** Vawter L, Tong X, Gemilyan M, Yoon PW. Barriers to antihypertensive medication adherence among adults--United States, 2005. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:922-9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.00049.x>
- 352.** Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2508-13. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.21.2508>
- 353.** 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>

- 354.** Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox--medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med* 2010;362:1553-5. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1002305>
- 355.** Ariyamuthu VK, Balla S, Chaudhary K. Ischemic heart disease in patients undergoing dialysis. *Hosp Pract* (1995) 2012;40:33-9. <https://doi.org/10.3810/hp.2012.10.1001>
- 356.** 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>
- 357.** K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:S1-153.
- 358.** Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Gregson H, Streather CP, Collinson PO, et al. Dobutamine stress echocardiography and the resting but not exercise electrocardiograph predict severe coronary artery disease in renal transplant candidates. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2207-14. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi005>
- 359.** Wang LW, Fahim MA, Hayen A, Mitchell RL, Baines L, Lord S, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:1002/14651858.CD008691.pub2:CD008691. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008691.pub2>
- 360.** Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, Bouchelouche K, Gormsen LC, Pedersen BB, et al. Diagnostic Performance of Coronary CT Angiography and Myocardial Perfusion Imaging in Kidney Transplantation Candidates. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:553-62. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.12.028>
- 361.** Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3)
- 362.** Allon M. Evidence-based cardiology in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1934-43. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060632>
- 363.** Ashrith G, Elayda MA, Wilson JM. Revascularization options in patients with chronic kidney disease. *Tex Heart Inst J* 2010;37:9-18.
- 364.** Lopez-Gomez JM, Verde E, Perez-Garcia R. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 1998;68:S92-8.
- 365.** Mavrakanas TA, Charytan DM. Cardiovascular complications in chronic dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25:536-44. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000280>
- 366.** Jukema JW, Timal RJ, Rotmans JI, Hensen LCR, Buiten MS, de Bie MK, et al. Prophylactic Use of Implantable Cardioverter-Defibrillators in the Prevention of Sudden Cardiac Death in Dialysis Patients. *Circulation* 2019;139:2628-38. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039818>
- 367.** Moreno Collazos JE, Cruz Bermúdez HF. Ejercicio físico y enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2015;35:212-9.
- 368.** Gonzalez-Romo F, Picazo JJ, Garcia Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update]. *Rev Esp Quimioter* 2017;30:142-68.
- 369.** Critchley JA, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:1002/14651858.CD003041.pub3:CD003041. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003041.pub3>
- 370.** Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2002;137:494-500. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-6-200209170-00009>
- 371.** The Tobacco Use Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Representatives SC. A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and DependenceA US Public Health Service Report. *JAMA* 2000;283:3244-54. <https://doi.org/10.1001/jama.283.24.3244>
- 372.** Actualizaciones latinoamericanas sobre prevención y tratamiento del tabaquismo. Coalicion Latinoamericana de Profesionales de la Salud Para el Tratamiento de la Dependencia al Tabaco. Actualizaciones ISBN 978-607-9073-00-8.indd - 29/09/10. 2010.
- 373.** Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:1002/14651858.CD000165.pub4:CD000165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000165.pub4>
- 374.** Lai DT, Cahill K, Qin Y, Tang JL. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:1002/14651858.CD006936.pub2:CD006936. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006936.pub2>
- 375.** DiClemente CC, Prochaska JO, Fairhurst SK, Velicer WF, Velasquez MM, Rossi JS. The process of smoking cessation: an analysis of precontemplation, contemplation, and preparation stages of change. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:295-304.
- 376.** Prochaska JO, Velicer WF, Guadagnoli E, Rossi JS, DiClemente CC. Patterns of Change: Dynamic Typology Applied to Smoking Cessation. *Multivariate Behav Res* 1991;26:83-107. [https://doi.org/10.1207/s15327906mbr2601\\_5](https://doi.org/10.1207/s15327906mbr2601_5)
- 377.** Stead LF, Carroll AJ, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD001007. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001007.pub3>
- 378.** Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, Gilbert SJ, Targett DA, Strahs KR. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2002;162:1267-76.
- 379.** Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF. A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Saf* 1998;18:297-308. <https://doi.org/10.2165/00002018-199818040-00005>
- 380.** Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1994;154:989-95.
- 381.** Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335:1792-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199612123352402>
- 382.** Benowitz NL, Pipe A, West R, Hays JT, Tonstad S, McRae T, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018;178:622-31. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0397>
- 383.** Fagerstrom K, Nakamura M, Cho HJ, Tsai ST, Wang C, Davies S, et al. Varenicline treatment for smoking cessation in Asian populations: a pooled analysis of placebo-controlled trials conducted in six Asian countries. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2165-73. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.505130>
- 384.** Kalayci A, Eren A, Kocabay G, Karabay CY, Gecmen C, Kirma C. Varenicline-induced coronary thrombosis. *Ann Pharmacother* 2013;47:1727-9. <https://doi.org/10.1177/1060028013508931>
- 385.** Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869008>
- 386.** Ockene I, Salmoirago-Blotcher E. Varenicline for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Circulation* 2010;121:188-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915546>
- 387.** Papasavvas T, Alhashemi M, Micklewright D. Association Between Depressive Symptoms and Exercise Capacity in Patients With Heart Disease: A META-ANALYSIS. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2017;37:239-49. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000193>
- 388.** Pizzi C, Santarella L, Manfrini O, Chiavaroli M, Agushi E, Cordioli E, et al. [Ischemic heart disease and depression: an underestimated clinical association]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2013;14:526-37. <https://doi.org/10.1714/1308.14461>
- 389.** Rovina N, Nikoloutsou I, Katsani G, Dima E, Fransis K, Roussos C, et al. Effectiveness of pharmacotherapy and behavioral inter-

- ventions for smoking cessation in actual clinical practice. *Ther Adv Respir Dis* 2009;3:279-87. <https://doi.org/10.1177/1753465809350653>
- 390.** Kittle J, Lopes RD, Huang M, Marquess ML, Wilson MD, Ascher J, et al. Cardiovascular adverse events in the drug-development program of bupropion for smoking cessation: A systematic retrospective adjudication effort. *Clin Cardiol* 2017;40:899-906. <https://doi.org/10.1002/clc.22744>
- 391.** Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;24:946-55. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00003-4](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00003-4)
- 392.** INDEC. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2022. República Argentina: Síntesis de resultados. <https://censo.gob.ar/index.php/censo-2022-síntesis-de-resultados/2022>.
- 393.** Palacio MS, Blanco P, Suárez G, Villalba Nuñez M, Schygiel P, Tavella MJ, et al. Documento de posición sobre fragilidad y valoración integral en Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2025;93:1-87. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v93.s2>
- 394.** Fuster V. Chronological vs Biological Aging: JACC Journals Family Series. *J Am Coll Cardiol* 2024;22:S0735-1097. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.003>
- 395.** Ji L, Jazwinski SM, Kim S. Frailty and Biological Age. *Ann Geriatr Med Res* 2021;25:141-9. <https://doi.org/10.4235/agmr.21.0080>
- 396.** Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;144:e368-e454. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001030>
- 397.** Writing Committee M, Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e21-e129. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.006>
- 398.** Lee SY, Hong MK, Palmerini T, Kim HS, Valgimigli M, Feres F, et al. Short-Term Versus Long-Term Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Elderly Patients: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From 6 Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:435-43. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.10.015>
- 399.** 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>
- 400.** Nanna MG, Wang SY, Damluji AA. Management of Stable Angina in the Older Adult Population. *Circ Cardiovasc Interv* 2023;16:e012438. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012438>
- 401.** Pavasini R, Biscaglia S, Kunadian V, Hakeem A, Campo G. Coronary artery disease management in older adults: revascularization and exercise training. *Eur Heart J* 2024;45:2811-23. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae435>
- 402.** Suárez GA, Palacio MS, Blanco P, Schygiel P, Flor ML. Síndromes cardiogeriatríficos: potenciadores y determinantes del riesgo cardiovascular. *REC: CardioClinics* 2025; <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2025.06.003>. <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2025.06.003>