

Guías de Práctica Clínica

Guía ESC 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos



Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios crónicos[◇]

Autores Miembros del Grupo de Trabajo: Juhani Knuuti (Finlandia) (coordinador)*, William Wijns (Irlanda) (coordinador)*, Antti Saraste (Finlandia), Davide Capodanno (Italia), Emanuele Barbato (Italia), Christian Funck-Brentano (Francia), Eva Prescott (Dinamarca), Robert F. Storey (Reino Unido), Christi Deaton (Reino Unido), Thomas Cuisset (Francia), Stefan Agewall (Noruega), Kenneth Dickstein (Noruega), Thor Edvardsen (Noruega), Javier Escaned (España), Bernard J. Gersh (Estados Unidos), Pavel Svitol (República Checa), Martine Gilard (Francia), David Hasdai (Israel), Robert Hatala (República de Eslovaquia), Felix Mahfoud (Alemania), Josep Masip (España), Claudio Muneretto (Italia), Marco Valgimigli (Suiza), Stephan Achenbach (Alemania) y Jeroen J. Bax (Países Bajos)

Revisores del documento: Franz-Josef Neumann (Alemania) (coordinador de revisión), Udo Sechtem (Alemania) (coordinador de revisión), Adrian Paul Banning (Reino Unido), Nikolaos Bonaros (Austria), Héctor Bueno (España), Raffaele Bugiardini (Italia), Alaide Chieffo (Italia), Filippo Crea (Italia), Martin Czerny (Alemania), Victoria Delgado (Países Bajos), Paul Dendale (Bélgica), Frank Arnold Flachskampf (Suecia), Helmut Gohlke (Alemania), Erik Lerkevang Grove (Dinamarca), Stefan James (Suecia), Demosthenes Katrakis (Grecia), Ulf Landmesser (Alemania), Maddalena Lettino (Italia), Christian M. Matter (Suiza), Hendrik Nathoe (Países Bajos), Alexander Niessner (Austria), Carlo Patrono (Italia), Anna Sonia Petronio (Italia), Steffen E. Pettersen (Reino Unido), Raffaele Piccolo (Italia), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Bogdan A. Popescu (Rumanía), Lorenz Rüber (Suiza), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Franz X. Roithinger (Austria), Evgeny Shlyakhto (Federación Rusa), Dirk Sibbing (Alemania), Sigmund Silber (Alemania), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Panos Vardas (Grecia), Adam Witkowski (Polonia) y Jose Luis Zamorano (España)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.12.013>

*Autor para correspondencia: Department of Clinical Physiology, Nuclear Medicine and PET and Turku PET Centre, Turku University Hospital, Kiinamyllynkatu 4-8, FI-20520 Turku, Finlandia.

Correo electrónico: juhani.knuuti@tyks.fi (J. Knuuti).

The Lambe Institute for Translational Medicine and Curam, National University of Ireland, Galway, University Road, Galway, H91 TK33, Irlanda.

Correo electrónico: william.wyns@nuigalway.ie (W. Wijns).

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

La lista de miembros del Comité de la ESC para la elaboración de Guías de Práctica Clínica y los revisores de las sociedades naciones se recogen en el [anexo](#).

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

Asociaciones: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Consejos: Council for Cardiology Practice.

Grupos de Trabajo: Aterosclerosis y Biología Vascular, Farmacoterapia Cardiovascular, Cirugía Cardiovascular, Fisiopatología y Microcirculación Coronaria, Trombosis.

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

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

© The European Society of Cardiology 2019. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones contacte con: journals.permissions@oup.com.

Las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos participantes en el desarrollo de esta guía están disponibles en la página web de la ESC: www.escardio.org/guidelines.

El material adicional incluye información básica y discusiones detalladas sobre los datos que sirven de base a esta guía y se encuentra disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz425#supplementary-data>.

Palabras clave:

Guías de práctica clínica • Síndromes coronarios crónicos • Angina de pecho • Isquemia miocárdica • Enfermedad coronaria • Pruebas diagnósticas • Imagen • Evaluación del riesgo • Modificaciones del estilo de vida • Fármacos antiisquémicos • Tratamiento antitrombótico • Fármacos hipolipemiantes • Revascularización miocárdica • Angina microvascular • Angina vasoespástica • Cribado

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.032>

0300-8932/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. PREÁMBULO	4	10.1. Diagnóstico y evaluación	42
2. INTRODUCCIÓN	5	10.2. Evaluación del riesgo	42
2.1. ¿Qué hay nuevo en la edición de 2019?	6	10.3. Intervenciones en el estilo de vida	42
3. PACIENTES CON ANGINA O DISNEA Y SOSPECHA DE ENFERMEDAD CORONARIA	8	10.4. Tratamiento farmacológico	42
3.1. Evaluación básica, diagnóstico y evaluación del riesgo	8	10.5. Revascularización	42
3.1.1. Paso 1: Síntomas y signos	8	10.6. Insuficiencia cardiaca y disfunción del ventrículo izquierdo	42
3.1.2. Paso 2: comorbilidades y otras causas de los síntomas	10	10.7. Pacientes con diagnóstico de larga duración de síndrome coronario crónico	42
3.1.3. Paso 3: pruebas básicas	10	10.8. Angina sin enfermedad coronaria obstructiva	42
3.1.4. Electrocardiograma en reposo y monitorización ambulatoria	11	10.9. Cribado de sujetos asintomáticos	42
3.1.5. Paso 4: evaluación de la probabilidad pretest y clínica de la presencia de enfermedad coronaria	12	10.10. Comorbilidad	43
3.1.6. Paso 5: selección de las pruebas más apropiadas	13	10.11. Pacientes con angina refractaria	43
3.1.7. Paso 6: evaluar el riesgo de eventos	16	11. MENSAJES CLAVE DE LA GUÍA SOBRE QUÉ HACER Y QUÉ NO	43
3.2. Intervenciones en el estilo de vida	18	12. MATERIAL ADICIONAL	47
3.2.1. Aspectos generales de la atención de pacientes con enfermedad coronaria	18	13. ANEXO	47
3.2.2. Modificación del estilo de vida y control de los factores de riesgo	18	14. BIBLIOGRAFÍA	48
3.3. Tratamiento farmacológico	19		
3.3.1. Fármacos antiisquémicos	19		
3.3.2. Prevención de eventos	24		
3.3.3. Estatinas y otros fármacos hipolipemiantes	28		
3.3.4. Tratamiento de sustitución hormonal	29		
3.4. Revascularización	29		
4. PACIENTES CON UN NUEVO EPISODIO DE INSUFICIENCIA CARDIACA O CON LA FUNCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO REDUCIDA	30		
5. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LARGA DURACIÓN DE SÍNDROME CORONARIO CRÓNICO	32		
5.1. Pacientes con síntomas estabilizados más de 1 año tras un síndrome coronario agudo o pacientes revascularizados recientemente	32		
5.2. Pacientes estabilizados más de 1 año tras el diagnóstico inicial o la revascularización	32		
6. ANGINA SIN ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA EN LAS ARTERIAS CORONARIAS EPICÁRDICAS	34		
6.1. Angina microvascular	34		
6.1.1. Estratificación del riesgo	34		
6.1.2. Diagnóstico	35		
6.1.3. Tratamiento	35		
6.2. Angina vasoespástica	35		
6.2.1. Diagnóstico	35		
6.2.2. Tratamiento	36		
7. CRIBADO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN SUJETOS ASINTOMÁTICOS	36		
8. SÍNDROMES CORONARIOS CRÓNICOS EN CIRCUNSTANCIAS ESPECÍFICAS	37		
8.1. Comorbilidad CV	37		
8.1.1. Hipertensión	37		
8.1.2. Enfermedad valvular (valvulopatías), incluido el implante percutáneo de válvula aórtica programado	37		
8.1.3. Pacientes con trasplante cardiaco	38		
8.2. Comorbilidad no cardiovascular	38		
8.2.1. Cáncer	38		
8.2.2. Diabetes mellitus	38		
8.2.3. Enfermedad renal crónica	39		
8.2.4. El paciente anciano	39		
8.3. Aspectos relacionados con el sexo	39		
8.4. Pacientes con angina refractaria	40		
9. MENSAJES CLAVE	41		
10. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA	42		
		Recomendaciones	
		Recomendaciones nuevas más importantes en la edición de 2019	6
		Modificaciones en las recomendaciones más importantes	7
		Análisis sanguínea para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria	10
		Electrocardiograma en reposo para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria	11
		Electrocardiograma ambulatorio para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria	11
		Ecocardiografía en reposo y resonancia magnética cardiaca para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria	12
		Radiografía de tórax para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria	12
		Pruebas de imagen para el diagnóstico inicial de pacientes sintomáticos con sospecha de enfermedad coronaria	16
		Electrocardiograma de esfuerzo para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria	16
		Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo	18
		Recomendaciones sobre las intervenciones en el estilo de vida	21
		Recomendaciones sobre fármacos antiisquémicos para pacientes con síndrome coronario crónico	24
		Recomendaciones para la prevención de eventos I	27
		Recomendaciones para la prevención de eventos II	29
		Recomendaciones generales para el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario crónico e insuficiencia cardiaca sintomática causada por miocardiopatía isquémica y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	30
		Recomendaciones para pacientes con diagnóstico de larga duración de síndrome coronario crónico	34
		Recomendaciones sobre pruebas diagnósticas para pacientes con sospecha de angina coronaria microvascular	35
		Recomendaciones sobre pruebas diagnósticas para pacientes con sospecha de angina vasoespástica	36
		Recomendaciones para el cribado de la enfermedad coronaria en sujetos asintomáticos	36
		Recomendaciones sobre el tratamiento de la hipertensión en los síndromes coronarios crónicos	37
		Recomendaciones sobre valvulopatías en los síndromes coronarios crónicos	38
		Recomendaciones sobre cáncer activo en los síndromes coronarios crónicos	38
		Recomendaciones sobre la diabetes mellitus en los síndromes coronarios crónicos	39
		Recomendaciones sobre la enfermedad renal crónica en los síndromes coronarios crónicos	39
		Recomendaciones para pacientes ancianos con síndrome coronario crónico	39
		Recomendaciones sobre aspectos relacionados con el sexo y los síndromes coronarios crónicos	40

Recomendaciones sobre las opciones de tratamiento de la angina refractaria	41
Recomendaciones sobre qué hacer y qué no	43

Lista de tablas

Tabla 1. Clases de recomendaciones	4
Tabla 2. Niveles de evidencia	4
Tabla 3. Clasificación clínica tradicional de sospecha de síntomas anginosos	9
Tabla 4. Clasificación de la gravedad de la angina de esfuerzo según la <i>Canadian Cardiovascular Society</i>	9
Tabla 5. Probabilidad pretest de enfermedad coronaria obstructiva en 15.815 pacientes sintomáticos según edad, sexo y naturaleza de los síntomas en un análisis conjunto de datos contemporáneos	13
Tabla 6. Definición de riesgo alto de eventos para distintos tipos de pruebas en pacientes con síndrome coronario crónico establecido	17
Tabla 7. Recomendaciones sobre el estilo de vida para pacientes con síndrome coronario crónico	19
Tabla 8. Características de una dieta saludable	19
Tabla 9. Opciones de tratamiento antitrombótico doble por orden alfabético combinado con ácido acetilsalicílico 75-100 mg/día para pacientes con riesgo alto o moderado de eventos isquémicos y sin riesgo alto de sangrado	28
Tabla 10. Valores umbral de presión arterial para la definición de hipertensión arterial determinados mediante diferentes tipos de mediciones	37
Tabla 11. Opciones potenciales de tratamiento para la angina refractaria y resumen de datos de estudios clínicos	40

Lista de figuras

Figura 1. Esquema de la historia natural de los síndromes coronarios agudos	5
Figura 2. Estrategia diagnóstica inicial para pacientes con angina y sospecha de enfermedad coronaria	9
Figura 3. Factores que determinan la probabilidad clínica de enfermedad coronaria obstructiva	13
Figura 4. Estrategias diagnósticas para pacientes con sospecha de enfermedad coronaria obstructiva	14
Figura 5. Intervalos de probabilidad clínica de enfermedad coronaria en los que un test dado permite considerar o descartar la presencia de enfermedad coronaria obstructiva	15
Figura 6. Comparación de la evaluación de riesgo de sujetos asintomáticos aparentemente sanos (prevención primaria) y pacientes con síndrome coronario crónico confirmado (prevención secundaria)	17
Figura 7. Cinco componentes para el abandono del hábito tabáquico	19
Figura 8. Estrategia gradual para el tratamiento antiisquémico a largo plazo en pacientes con síndrome coronario crónico y características basales específicas	23
Figura 9. Algoritmo para la toma de decisiones en pacientes sometidos a coronariografía invasiva	30
Figura 10. Algoritmo de atención para los tipos de pacientes más comunes que se observan en consulta ambulatoria de SCC	33

Abreviaturas y acrónimos

ACI: angiografía coronaria invasiva
 ACO: anticoagulación oral
 ARAlI: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides
 ATC: angiogramografía computarizada

AVK: antagonista de la vitamina K
 BCC: bloqueadores de los canales de calcio
 BRI: bloqueo de rama izquierda
 CABG: cirugía de revascularización coronaria
 CGPC: Comité de Guías de Práctica Clínica
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
 CHA₂DS₂-VAS_c: insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer)
 DA: arteria descendente anterior
 DHP: dihidropiridinas
 EAP: enfermedad arterial periférica
 EC: enfermedad coronaria
 ECG: electrocardiograma
 ECV: enfermedad cardiovascular
 ERC: enfermedad renal crónica
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología
 FA: fibrilación auricular
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 GIM: grosor intimomedial
 GLS: *strain* longitudinal global
 HbA_{1c}: glucohemoglobina
 IC: insuficiencia cardiaca
 IC95%: intervalo de confianza del 95%
 ICP: intervención coronaria percutánea
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
 iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas
 IM: infarto de miocardio
 IMC: índice de masa corporal
 IRM: índice de resistencia microcirculatoria
 ITB: índice tobillo-brazo
 lpm: latidos por minuto
 NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K
 NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral
 PA: presión arterial
 PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
 PET: tomografía por emisión de positrones
 PPT: probabilidad pretest
 RFC: reserva de flujo coronario
 RFF: reserva fraccional de flujo
 RMC: resonancia magnética cardiaca
 SCA: síndrome coronario agudo
 SCC: síndrome coronario crónico
 SFA: *stents* farmacoactivos
 SPECT: tomografía por emisión monofotónica
 SRA: sistema renina-angiotensina
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
 TC: tomografía computarizada
 TCI: tronco común izquierdo
 TFG: tasa de filtrado glomerular
 TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada
 TRC: terapia de resincronización cardiaca
 VI: ventrículo izquierdo

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible durante el proceso de elaboración sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente en particular, que sufre una enfermedad determinada, no solo teniendo en cuenta el resultado final, sino también sopesando los riesgos y los beneficios de un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto. Las GPC deben ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, la decisión final sobre un paciente concreto la debe tomar el médico responsable de su salud, en consulta con el propio paciente y, si fuera necesario, con su representante legal.

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), además de otras sociedades y organizaciones científicas, han publicado un gran número de GPC. Debido al impacto de las GPC, se han establecido criterios de calidad para su elaboración de modo que todas las decisiones se presenten de manera clara y transparente al usuario. Las recomendaciones de la ESC para la elaboración y publicación de GPC están disponibles en la sección de guías de la página web de la ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Las GPC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

La ESC lleva a cabo registros que son esenciales para evaluar los procesos diagnósticos y terapéuticos, el uso de recursos y la adherencia a las recomendaciones de las guías. El objetivo de estos

registros es comprender mejor la práctica clínica en Europa y en el mundo en base a los datos recogidos en la práctica clínica cotidiana.

Junto con las guías, se desarrolla material educativo orientado a cubrir las necesidades culturales y profesionales de los cardiólogos y profesionales afines. Los datos observacionales que se recogen a intervalos de tiempo adecuados tras la publicación de las GPC ayudarán a evaluar el nivel de implementación de las GPC, dando prioridad a los aspectos clave definidos por los comités de la ESC para la elaboración de las guías, la formación y los grupos de trabajo responsables.

Los miembros de este Grupo de Trabajo, entre los que se incluyen representantes de los grupos de subespecialidades, fueron seleccionados por la ESC en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de esta entidad concreta según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la Elaboración de GPC. Se realizó una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, además de la relación entre el riesgo y el beneficio. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones escritas están archivadas y disponibles en la página web de la ESC

Tabla 1
Clases de recomendaciones

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

Tabla 2
Niveles de evidencia

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

(<http://www.escardio.org/guidelines>). Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que se pudieran considerar conflicto de intereses se notificaron a la ESC y se actualizaron. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisó y coordinó la preparación de esta nueva edición. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. Expertos externos realizaron una revisión exhaustiva del documento, tras lo cual fue aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final fue aprobado por el Comité de GPC de la ESC para su publicación en *European Heart Journal*. La guía se desarrolló tras la evaluación exhaustiva de los datos científicos, el conocimiento médico y la evidencia disponible en el momento de su elaboración.

La tarea de elaboración de GPC incluye no solo la integración de la investigación más reciente, sino también la creación de herramientas educativas y programas de implementación de las recomendaciones. Para su implementación, se desarrollan ediciones de bolsillo, resúmenes en diapositivas, folletos con mensajes clave y versiones electrónicas para aplicaciones digitales (*smartphones*, etc.). Estas versiones son resumidas y, por lo tanto, en caso de necesidad, debe consultarse la versión completa que se encuentra disponible gratuitamente en la página *web* de la ESC y EHJ. Se recomienda a las sociedades nacionales que forman parte de la ESC suscribir, traducir e implementar las GPC de la ESC. Los programas de implementación son necesarios porque se ha demostrado que los resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario, así como en la determinación y la implementación de estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas; no obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad

del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria (EC) es un proceso patológico caracterizado por la acumulación de placa aterosclerótica obstructiva o no obstructiva en las arterias epicárdicas. Este proceso se puede modificar mediante cambios en el estilo de vida, tratamientos farmacológicos e intervenciones invasivas, cuyo objetivo es la estabilización o regresión de la enfermedad. La enfermedad puede presentar periodos largos de estabilidad, pero también se puede desestabilizar en cualquier momento, típicamente debido a un evento aterotrombótico agudo causado por la rotura o la erosión de la placa. No obstante, esta enfermedad es crónica y generalmente progresiva, y por lo tanto grave, incluso durante periodos aparentemente silentes. Debido a su naturaleza dinámica, la EC tiene distintas presentaciones clínicas que se pueden categorizar como síndromes coronarios agudos (SCA) o síndromes coronarios crónicos (SCC). La presente guía se refiere al diagnóstico y el tratamiento de pacientes con SCC. La historia natural de los SCC se ilustra en la *figura 1*.

Los contextos clínicos más frecuentes en pacientes con SCC sospechada o establecida son: *a)* pacientes con sospecha de EC y síntomas «estables» de angina o disnea (véase la sección 3); *b)* pacientes con un nuevo episodio de IC o disfunción del ventrículo izquierdo (VI) y sospecha de EC (véase la sección 4); *c)* pacientes sintomáticos o asintomáticos con síntomas estables menos de 1 año tras un SCA o pacientes sometidos recientemente a revascularización (véase el apartado 5.1); *d)* pacientes sintomáticos o asintomáticos más de 1 año después del diagnóstico inicial o la revascularización (véase el apartado 5.2); *e)* pacientes con angina y sospecha de enfermedad vasospástica o microvascular (véase la sección 6), y *f)* sujetos asintomáticos en los se detecta una EC durante el cribado (véase la sección 7).

Todas estas situaciones se clasifican como SCC aunque se asocien con distintos riesgos de complicaciones cardiovasculares

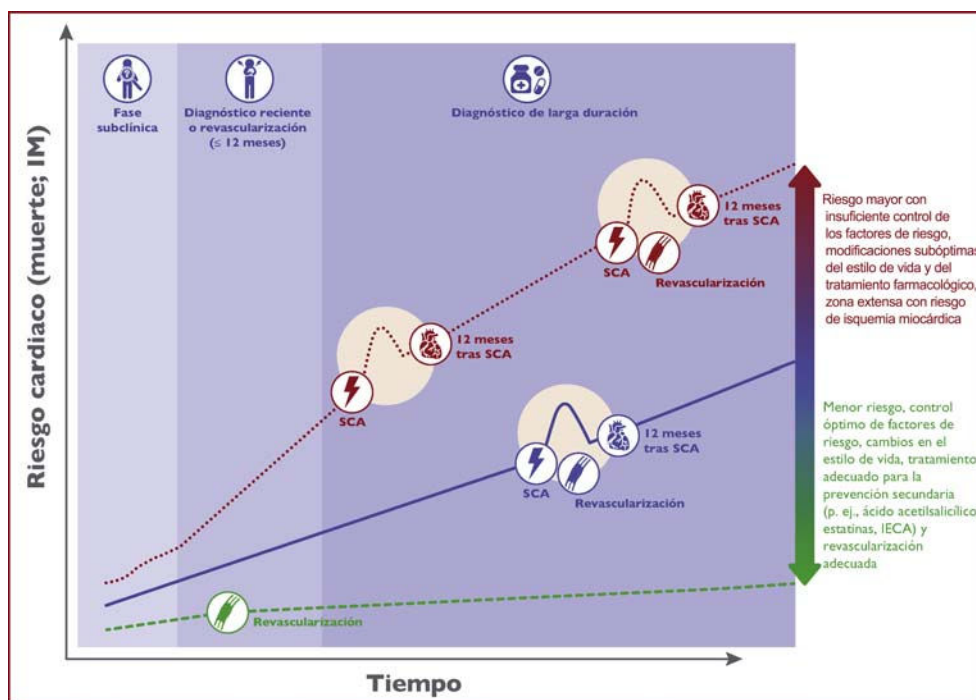


Figura 1. Esquema de la historia natural de los síndromes coronarios agudos. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico.

en el futuro (p. ej., muerte o IM), además, el riesgo puede cambiar con el tiempo. El desarrollo de un SCA implica la desestabilización aguda en cada uno de estos contextos clínicos. El riesgo puede aumentar como consecuencia de la falta de control de los factores de riesgo cardiovascular (CV), modificaciones insuficientes en el estilo de vida, tratamiento farmacológico no óptimo o revascularización fallida. Por el contrario, el riesgo podría disminuir con la prevención secundaria adecuada y el éxito de la revascularización. Por ello, los SCC se definen según las diferentes fases

evolutivas de la EC, con la excepción de las situaciones en las que la trombosis coronaria aguda domina la presentación clínica (SCA).

Cada sección de la guía trata las situaciones clínicas más importantes de los SCC. Con esta estructura se pretende facilitar el uso de la guía en la práctica clínica. El material adicional incluye información, tablas, figuras y referencias adicionales y está disponible en la página web de la ESC (www.escardio.org) y en *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*.

2.1. ¿Qué hay nuevo en la edición de 2019?

Conceptos nuevos o revisados en 2019

Clases de recomendaciones
La guía se ha revisado para centrarse en los SCC en lugar de la EC estable
Este cambio enfatiza el hecho de que la presentación clínica de la EC se puede categorizar como SCA o SCC. La EC es un proceso dinámico de acumulación de placa aterosclerótica y alteraciones funcionales de la circulación coronaria que se pueden modificar mediante intervenciones en el estilo de vida, tratamiento farmacológico y revascularización, que den como resultado la estabilización o regresión de la enfermedad
En la presente guía sobre SCC se identifican 6 situaciones clínicas que se presentan más frecuentemente: a) pacientes con sospecha de EC y síntomas de angina «estable» o disnea; b) pacientes con un nuevo episodio de IC o disfunción del VI y sospecha de EC; c) pacientes asintomáticos y sintomáticos con síntomas estables menos de 1 año después de sufrir un SCA o pacientes revascularizados recientemente; d) pacientes asintomáticos o sintomáticos tras más de 1 año desde el diagnóstico inicial o la revascularización; e) pacientes con angina y sospecha de enfermedad vasoespástica o microvascular, y f) sujetos asintomáticos en los que se detecta EC en el cribado
Se ha revisado en profundidad la PPT de EC según la edad, el sexo y la naturaleza de los síntomas. Se ha introducido la frase «Probabilidad clínica de EC», que incorpora varios factores de riesgo de EC como modificadores de la PPT. Además, se ha actualizado el uso de pruebas diagnósticas en diferentes grupos de pacientes para considerar o descartar la EC
La guía subraya la importancia de un estilo de vida saludable y otras medidas preventivas para reducir el riesgo ulterior de eventos cardiovasculares y mortalidad

EC: enfermedad coronaria; IC: insuficiencia cardíaca; PPT: probabilidad pretest; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; VI: ventrículo izquierdo.

©ESC 2019

Recomendaciones nuevas más importantes en la edición de 2019	Clase ^a
Pruebas básicas, diagnóstico y evaluación del riesgo	
Se recomienda el uso de pruebas de imagen funcional no invasivas para la detección de isquemia miocárdica o ATC coronaria como pruebas iniciales para el diagnóstico de la EC en pacientes sintomáticos en los que no se puede descartar una EC obstructiva mediante la evaluación clínica	I
Se recomienda seleccionar las pruebas diagnósticas no invasivas iniciales según la probabilidad clínica de EC y otras características del paciente que puedan influir en la realización de la prueba, la experiencia del centro y la disponibilidad	I
Se recomienda el uso de pruebas de imagen funcional no invasivas para la detección de isquemia miocárdica cuando la ATC haya mostrado EC de importancia funcional indeterminada o cuando no sea diagnóstica	I
Se recomienda la angiografía invasiva como prueba alternativa para diagnosticar EC en pacientes con una probabilidad clínica alta y síntomas graves y refractarios a tratamiento médico o angina típica a niveles bajos de esfuerzo y una evaluación clínica que indique alto riesgo de eventos. La evaluación invasiva funcional debe estar disponible para evaluar la estenosis antes de la revascularización, excepto en casos de estenosis de grado muy alto (estenosis > 90% del diámetro)	I
Se debe considerar la coronariografía invasiva con posibilidad de evaluación funcional invasiva para confirmar el diagnóstico de EC en pacientes con un diagnóstico incierto en pruebas no invasivas	Ila
Se debe considerar la ATC como alternativa a la coronariografía invasiva cuando los resultados de otras pruebas no invasivas sean equívocos o no diagnósticos	Ila
No se recomienda la ATC cuando se den calcificación coronaria extensa, frecuencia cardíaca irregular, obesidad significativa, incapacidad del paciente para cooperar aguantando la respiración u otra condición que dificulte la adquisición de imágenes de buena calidad	III
Tratamiento antitrombótico para pacientes con SCC y ritmo sinusal	
Debe considerarse la adición de un segundo antitrombótico al AAS para la prevención secundaria a largo plazo en pacientes con riesgo alto de eventos isquémicos y sin riesgo hemorrágico alto (consulte las opciones de tratamiento en el apartado 3.3.2)	Ila
Debe considerarse la adición de un segundo antitrombótico al AAS para la prevención secundaria a largo plazo en pacientes con riesgo de eventos isquémicos al menos moderado y sin riesgo hemorrágico alto (véanse las opciones en el apartado 3.3.2)	Iib
Tratamiento antitrombótico para pacientes con SCC y FA	
Cuando se inicie la anticoagulación oral en un paciente con FA elegible para NACO, es preferible el uso de NACO frente a un AVK	I
Se recomienda tratamiento anticoagulante oral a largo plazo (con un NACO o un AVK y un tiempo en rango terapéutico > 70%) para pacientes con FA y una puntuación CHA ₂ DS ₂ -VAS _c ≥ 2 los varones y ≥ 3 las mujeres	I
Debe considerarse el tratamiento anticoagulante oral a largo plazo (con un NACO o un AVK y un tiempo en rango terapéutico > 70%) para pacientes con FA y una puntuación CHA ₂ DS ₂ -VAS _c de 1 los varones y 2 las mujeres	Ila
Tratamiento antitrombótico después de una ICP para pacientes con FA u otra indicación de ACO	
Para pacientes elegibles para NACO, se recomienda el uso de un NACO (apixabán 5 mg/12 h, dabigatrán 150 mg/12 h, edoxabán 60 mg/día o rivaroxabán 20 mg/día), en lugar de un AVK, combinado con tratamiento antiagregante plaquetario	I

(Continuación)

Cuando se administre rivaroxabán y se considere que el riesgo de sangrado prevalece sobre el riesgo de trombosis del <i>stent</i> o ictus isquémico, debe considerarse el uso de una dosis de rivaroxabán de 15 mg/día en lugar de 20 mg/día mientras dure el tratamiento antiagregante antiplaquetario concomitante con 1 o 2 fármacos	Ila
Cuando se administre dabigatán y se considere que el riesgo hemorrágico prevalece sobre el riesgo de trombosis del <i>stent</i> o ictus isquémico, debe considerarse el uso de una dosis de dabigatán de 110 mg/12 h en lugar de 150 mg/12 h mientras dure el tratamiento antiagregante antiplaquetario concomitante con 1 o 2 fármacos	Ila
Tras una ICP sin complicaciones, debe considerarse la suspensión temprana (< 1 semana) del AAS y la continuación del tratamiento doble con un ACO y clopidogrel, siempre que el riesgo de trombosis del <i>stent</i> sea bajo o cuando se considere que el riesgo hemorrágico prevalece sobre el riesgo de trombosis del <i>stent</i> , independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado	Ila
Debe considerarse el tratamiento triple con AAS, clopidogrel y un ACO durante al menos 1 mes cuando el riesgo de trombosis del <i>stent</i> sea mayor que el riesgo hemorrágico. La duración total del tratamiento (< 6 meses) se decidirá de acuerdo con la evaluación de dichos riesgos y se especificará claramente antes del alta	Ila
Para pacientes con indicación de tratamiento con un AVK combinado con AAS o clopidogrel, debe regularse cuidadosamente la dosis del AVK con un razón internacional normalizada en el intervalo de 2,0-2,5 y un tiempo en rango terapéutico > 70%	Ila
Puede considerarse el tratamiento doble con un ACO y ticagrelor o prasugrel como alternativa al tratamiento con un ACO, AAS y clopidogrel para pacientes con riesgo moderado o alto de trombosis del <i>stent</i> , independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado	Iib
Otros tratamientos farmacológicos	
Se recomienda el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones para los pacientes que toman AAS en monoterapia, TAPD o ACO en monoterapia que tienen alto riesgo de hemorragia gastrointestinal	I
Fármacos hipolipemiantes: cuando no se alcancen los objetivos de tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas, se recomienda la combinación con ezetimiba	I
Fármacos hipolipemiantes: para pacientes con riesgo muy alto que no alcanzan los objetivos de tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba, se recomienda la combinación con un inhibidor del PCSK9	I
Debe considerarse el tratamiento con IECA para pacientes con SCC y riesgo muy alto de eventos cardiovasculares adversos	Ila
Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina) están recomendados para los pacientes con diabetes mellitus y ECV	I
Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (liraglutida o semaglutida) están recomendados para los pacientes con diabetes mellitus y ECV	I
Cribado de la EC en sujetos asintomáticos	
No está recomendada la determinación del GIM mediante ultrasonidos carotídeos para la evaluación del riesgo cardiovascular	III
<i>Recomendaciones sobre las opciones de tratamiento en la angina refractaria</i>	
Puede considerarse el uso de un dispositivo reductor del seno coronario para mejorar los síntomas de angina debilitante refractaria a tratamiento farmacológico óptimo y revascularización	Iib

©ESC 2019

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; ATC: angiografía por tomografía computarizada; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA₂DS₂-VAS_c: insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer); EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; GIM: grosor intímidial; IC: insuficiencia cardíaca; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NACO: nuevos anticoagulantes orales; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

Modificaciones en las recomendaciones más importantes			
2013	Clase ^a	2019	Clase ^a
Se recomienda ECG de esfuerzo como prueba inicial para establecer el diagnóstico de EC estable en pacientes con síntomas de angina y PPT intermedia (15-65%), sin tratamiento antiisquémico, excepto cuando tengan limitaciones para el ejercicio o cuando los cambios electrocardiográficos no permitan la evaluación del ECG	I	Se recomienda el ECG de esfuerzo para evaluar la tolerancia al ejercicio, síntomas, arritmias, respuesta de la presión arterial y el riesgo de eventos en pacientes seleccionados	I
		Puede considerarse el ECG de esfuerzo como prueba alternativa para considerar o descartar la EC cuando otras pruebas de imagen invasivas o no invasivas no estén disponibles	Iib
Se debe considerar el ECG de esfuerzo para pacientes en tratamiento para evaluar el control de los síntomas y la isquemia	Ila	Se puede considerar el ECG de esfuerzo para pacientes en tratamiento para evaluar el control de los síntomas y la isquemia	Iib
Para el tratamiento de segunda línea, se recomienda añadir nitratos de acción prolongada, ivabradina, nicorandil o ranolazina, dependiendo de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la tolerancia	Ila	Se debe considerar el uso de nitratos de acción prolongada como segunda línea de tratamiento cuando el tratamiento inicial con un BB o un BCC no DHP estén contraindicados, no se toleren o sean inadecuados para controlar los síntomas de la angina	Ila

(Continuación)

Puede considerarse la trimetazidina para el tratamiento de segunda línea	IIb	Se debe considerar el uso de nicorandil, ranolazina, ivabradina o trimetazidina como segunda línea de tratamiento para reducir la frecuencia de la angina y mejorar la tolerancia al ejercicio en pacientes que no toleran, tienen contraindicaciones o no están controlados adecuadamente con BB, BCC y nitratos de acción prolongada	IIa
		En pacientes seleccionados se puede considerar la combinación de un BB o un BCC con fármacos de segunda línea (ranolazina, nicorandil, ivabradina o trimetazidina) como tratamiento de primera línea, dependiendo de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la tolerancia	IIb
En pacientes con sospecha de angina coronaria microvascular: se puede considerar la administración intracoronaria de acetilcolina o adenosina con mediciones con Doppler durante la coronariografía si el angiograma parece visualmente normal, para determinar la reserva de flujo coronario dependiente y no dependiente del endotelio y detectar vasoespasmos microvascular/epicárdico	IIb	Se debe considerar la medición de la RFC y la resistencia microcirculatoria mediante guía de presión en pacientes con síntomas persistentes, pero con arterias coronarias angiográficamente normales o estenosis moderada e iFR/RFF conservados	IIa
		Se puede considerar la administración intracoronaria de acetilcolina con monitorización con ECG durante la angiografía si las arterias coronarias son angiográficamente normales o tienen estenosis moderada e iFR/RFF conservados para evaluar el vasoespasmos microvascular	IIb
En pacientes con sospecha de angina coronaria microvascular: se puede considerar la ecocardiografía transtorácica con Doppler de la DA con determinación de flujo coronario diastólico tras inyección de adenosina intravenosa y en reposo para la determinación no invasiva de la RFC	IIb	Se puede considerar la ecocardiografía transtorácica con Doppler de la DA, RMC y PET para la determinación no invasiva de la RFC	IIb

©ESC 2019

BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; DA: arteria descendente anterior; DHP: dihidropiridínicos; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; PET: tomografía por emisión de positrones; PPT: probabilidad pretest; RFC: reserva de flujo coronario; RFF: reserva fraccional de flujo; RMC: resonancia magnética coronaria.

^aClase de recomendación.

3. PACIENTES CON ANGINA O DISNEA Y SOSPECHA DE ENFERMEDAD CORONARIA

3.1. Evaluación básica, diagnóstico y evaluación del riesgo

La estrategia general para el diagnóstico inicial de pacientes con angina y sospecha de EC obstructiva se presenta en la figura 2. Esta estrategia consta de 6 pasos. En el primer paso se evalúan los signos y los síntomas para identificar a los pacientes con posible angina inestable u otra forma de SCA (paso 1). En pacientes sin angina inestable u otro SCA, el siguiente paso es evaluar el estado general y la calidad de vida del paciente (paso 2), incluidas las comorbilidades que podrían influir en las decisiones terapéuticas y teniendo en cuenta otras causas potenciales de los síntomas. El paso 3 consiste en pruebas diagnósticas básicas y la evaluación de la función del VI. A partir de aquí se estima la probabilidad clínica de EC obstructiva (paso 4) y, dependiendo del resultado, se propone a los pacientes las pruebas diagnósticas pertinentes para establecer el diagnóstico de EC (paso 5). Una vez que se haya confirmado el diagnóstico de EC obstructiva, se determinará el riesgo de eventos del paciente (paso 6) por su importancia en las decisiones terapéuticas posteriores.

Al finalizar este proceso se debe iniciar el tratamiento oportuno, que incluye intervenciones en el estilo de vida (véase el apartado 3.2), tratamiento farmacológico (apartado 3.3) y, cuando esté indicado, revascularización (apartado 3.4).

3.1.1. Paso 1: Síntomas y signos

La historia médica detallada es el componente clave para el diagnóstico de la angina. Es posible alcanzar un grado alto de certeza diagnóstica con base únicamente en la historia médica, aunque normalmente es necesario realizar una exploración física y pruebas objetivas para confirmar el diagnóstico, descartar diagnósticos alternativos y evaluar la gravedad de la enfermedad subyacente. La historia médica debe incluir cualquier manifestación de ECV y los factores de riesgo (historia familiar de ECV,

dislipemia, diabetes, hipertensión, tabaquismo y otros factores relacionados con el estilo de vida).

Las características del dolor relacionado con la isquemia miocárdica (angina de pecho) se pueden dividir en 4 categorías: localización, carácter, duración y relación con el esfuerzo u otros factores de exacerbación o de alivio. El malestar causado por la isquemia miocárdica se suele localizar en el pecho, cerca del esternón, pero también puede sentirse en otras partes del cuerpo, como la zona epigástrica hasta la mandíbula inferior o la dentadura, entre los omóplatos o en uno de los brazos hasta la muñeca y los dedos. El malestar se describe frecuentemente como una opresión, angustia o pesadez en el pecho, y en otras ocasiones como una sensación de ahogo, de dolor punzante o quemazón. Puede ser útil preguntar al paciente directamente si siente algún «malestar», ya que muchos no sienten «dolor» ni «opresión» en el pecho. La angina puede ir acompañada de una sensación de falta de aire y el malestar de pecho puede acompañarse de otros síntomas menos específicos, como fatiga o debilidad, náusea, quemazón, desasosiego o una sensación de fatalidad inminente. La falta de aire puede ser el único síntoma de EC y en ocasiones resulta difícil diferenciarla de la falta de aire producida por otra enfermedad.

La duración del malestar es breve (menos de 10 min en la mayoría de los casos y frecuentemente solo unos minutos), aunque si dura unos segundos es probable que no tenga relación con la EC. Una característica importante es su relación con el ejercicio. Típicamente los síntomas aparecen o se intensifican con el aumento del ejercicio (al subir una cuesta, caminar contra el viento o a bajas temperaturas) y desaparecen rápidamente después de unos minutos cuando cesan estos factores desencadenantes. La exacerbación de los síntomas después de una comida copiosa o al levantarse por la mañana es típica de la angina. Paradójicamente, la angina puede disminuir al continuar el ejercicio (*walk-through angina*) o al realizar un segundo esfuerzo (angina «de calentamiento»)¹. Los nitratos sublinguales alivian rápidamente la angina. Los síntomas no están relacionados con la respiración ni con la posición del cuerpo. El umbral de la angina, y por lo tanto de los

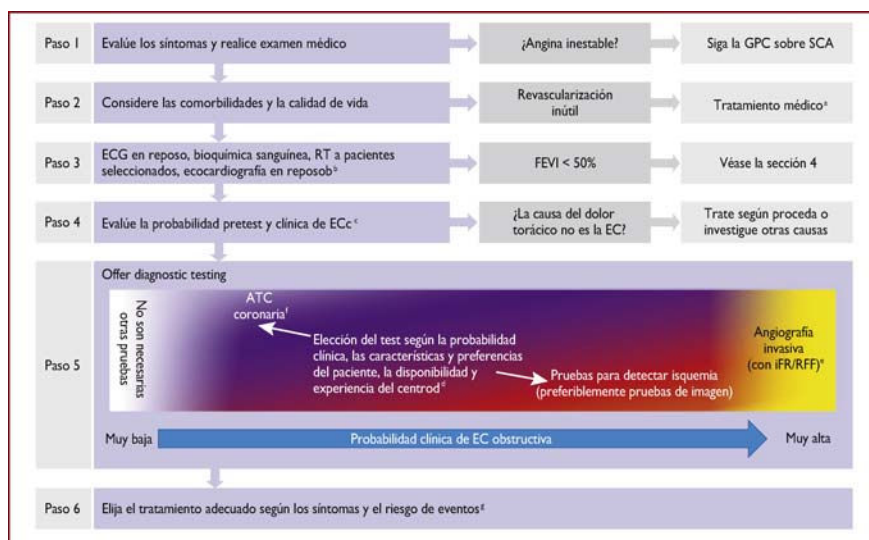


Figura 2. Estrategia diagnóstica inicial para pacientes con angina y sospecha de EC. ATC: angiografía por tomografía computarizada; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPC: guía de práctica clínica; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; PA: presión arterial; RFF: reserva fraccional de flujo; RT: radiografía torácica; SCA: síndrome coronario agudo. ^aEn caso de diagnóstico de EC incierto, puede ser razonable establecer un diagnóstico mediante imagen funcional no invasiva para detectar isquemia miocárdica antes del tratamiento. ^bSe puede omitir en pacientes muy jóvenes y sanos en los que es probable que el dolor torácico tenga una causa extracardiaca, y en pacientes con multimorbilidades para los que el resultado de la ecocardiografía no tiene consecuencias en el tratamiento posterior. ^cConsidere el ECG de esfuerzo para evaluar síntomas, arritmias, tolerancia al ejercicio, respuesta de la PA y riesgo de eventos en pacientes seleccionados. ^dCapacidad para hacer ejercicio, riesgos individuales relacionados con la prueba y probabilidad de obtener un resultado diagnóstico. ^eProbabilidad clínica alta y síntomas que no responden adecuadamente al tratamiento, riesgo alto de eventos según la evaluación clínica (como depresión del segmento ST, combinado con síntomas con una carga baja de trabajo o disfunción sistólica indicativa de EC) o diagnóstico incierto en pruebas no invasivas. ^fImagen funcional para la detección de isquemia miocárdica cuando la ATC muestre un grado indeterminado de EC o no sea diagnóstica. ^gConsidere también la angina sin enfermedad obstructiva en las arterias coronarias epicárdicas (véase la sección 6).

síntomas, puede variar considerablemente de un día a otro e incluso durante el mismo día.

Las definiciones de la angina típica y atípica se resumen en la [tabla 3](#). Aunque sea subjetiva, la clasificación de la angina es práctica y útil para determinar la probabilidad de EC obstructiva^{2,3}. Varios estudios publicados desde 2015 informan de que la mayoría de los pacientes con sospecha de EC refieren dolor torácico atípico o no anginoso⁴⁶, mientras que tan solo el 10-15% presentan angina típica^{3,7,8}. La clasificación de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) se sigue usando ampliamente como sistema de gradación de

la angina⁹ para determinar el umbral en el que aparecen los síntomas en relación con la actividad física ([tabla 4](#)).

La exploración física de un paciente con sospecha de EC es muy importante, ya que permite valorar la presencia de anemia, hipertensión, valvulopatía, miocardiopatía hipertrófica o arritmias. También se recomienda calcular el índice de masa corporal (IMC) y explorar la presencia de enfermedad vascular no cardíaca, que podría ser asintomática (palpación de pulsos periféricos y auscultación carotídea y femoral, además de evaluar el índice tobillo-brazo [ITB]), y otros signos de entidades comórbidas como enfermedad tiroidea, enfermedad renal o diabetes. Asimismo hay que tener en cuenta otra información clínica, como la presencia de tos o dolor punzante, que hacen menos probable el diagnóstico de EC. También se debe intentar que se reproduzcan los síntomas por medio de la palpación¹⁰ y probar el efecto de la nitroglicerina sublingual para clasificar los síntomas ([tabla 3](#)).

3.1.1.1. Angina estable frente a angina inestable. La angina inestable puede presentarse de 3 maneras: *a)* como angina en reposo, por ejemplo dolor de naturaleza y localización características que ocurre en reposo y durante periodos prolongados (> 20 min); *b)* angina de nueva aparición, es decir, un episodio reciente (2 meses) de angina moderada o grave de nueva aparición (clase II-III

Tabla 3
Clasificación clínica tradicional de sospecha de síntomas anginosos

Angina típica	Cumple las 3 características siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor opresivo en el pecho o el cuello, la mandíbula, el hombro o el brazo • Provocado por el esfuerzo físico • Se alivia en unos 5 min con reposo o nitratos
Angina atípica	Cumple 2 de las características anteriores
Dolor torácico no anginoso	Cumple 1 o ninguna de las características anteriores

Tabla 4
Clasificación de la gravedad de la angina de esfuerzo según la *Canadian Cardiovascular Society*

Grado	Descripción de la gravedad de la angina	
I	Angina solo con esfuerzo extenuante	Presencia de angina durante la actividad ordinaria (caminar o subir escaleras) extenuante, rápida o prolongada
II	Angina con esfuerzo moderado	Ligera limitación de la actividad habitual cuando se realiza con rapidez, después de las comidas, con frío, viento o estrés emocional o a primera hora de la mañana, pero también al subir una cuesta o más de un piso de escaleras a paso normal y en condiciones normales
III	Angina con esfuerzo leve	Dificultad para caminar 1 o 2 manzanas o subir un piso de escaleras a paso normal y condiciones normales
IV	Angina en reposo	No es necesario el esfuerzo para que se desencadene la angina

de la CCS), o c) angina *in crescendo* o angina que aumenta rápidamente de gravedad e intensidad con un umbral más bajo de esfuerzo en corto tiempo. El diagnóstico y el tratamiento de la angina que cumple estos criterios se tratan en la guía de la ESC sobre SCA^{11,12}. La angina de nueva aparición generalmente se clasifica como angina inestable; sin embargo, si la angina ocurre por primera vez por un esfuerzo intenso y desaparece en reposo, se considera que corresponde a la definición de SCC en lugar de angina inestable. Para pacientes con angina inestable considerados en bajo riesgo, se recomienda aplicar los algoritmos diagnósticos y pronósticos propuestos en esta guía, una vez que haya remitido el periodo de inestabilidad¹¹. Los pacientes con angina inestable de bajo riesgo se caracterizan por no presentar angina recurrente, signos de IC, alteraciones en el ECG inicial o los posteriores ni elevación de las concentraciones de troponina¹¹. En este contexto se recomienda una estrategia diagnóstica no invasiva antes de valorar una estrategia invasiva. Según la definición anterior, las anginas estable e inestable se pueden superponer y muchos pacientes con SCC pasan por un periodo de angina inestable.

3.1.1.2. Diferenciación de los síntomas causados por enfermedad epicárdica frente a los causados por enfermedad microvascular/vasoespástica. La distinción entre los síntomas producidos por estenosis epicárdicas y los causados por enfermedad microvascular o vasoespástica no se puede establecer con un grado razonable de certeza. Frecuentemente es inevitable recurrir a pruebas para la detección de la isquemia o la visualización de la anatomía coronaria con el fin de descartar la presencia de EC obstructiva, que puede estar ausente en pacientes sintomáticos^{13,14}. El proceso diagnóstico para la detección de la enfermedad microvascular o vasoespástica se trata en la sección 6 de esta guía.

3.1.2. Paso 2: comorbilidades y otras causas de los síntomas

Antes de considerar la realización de pruebas diagnósticas, se debe valorar el estado de salud, las comorbilidades y la calidad de vida del paciente. Si la revascularización no es una opción probable o aceptable, se reducen las pruebas diagnósticas a un mínimo clínicamente indicado y se instaura un tratamiento farmacológico adecuado, que puede incluir fármacos antiagregantes, aun cuando no se haya demostrado definitivamente el diagnóstico de EC. Las pruebas funcionales de imagen no invasiva para la detección de la isquemia pueden ser una opción cuando sea necesario verificar el diagnóstico (figura 2).

Si el dolor tiene un origen claramente no anginoso, se pueden realizar otras pruebas diagnósticas para identificar otras causas del dolor, como una causa gastrointestinal, pulmonar o de músculo esquelético. No obstante, y siguiendo las recomendaciones de las GPC, estos pacientes requieren intervenciones para modificar los factores de riesgo estimados mediante escalas de riesgo validadas, como el método SCORE (www.heartscore.org)¹⁵.

3.1.3. Paso 3: pruebas básicas

Las pruebas básicas o de primera línea para pacientes con sospecha de EC incluyen bioquímica sanguínea estándar, ECG en reposo, una posible monitorización electrocardiográfica ambulatoria, ecocardiografía en reposo y, en algunos casos, radiografía de tórax. Estas pruebas pueden realizarse de manera ambulatoria.

3.1.3.1. Bioquímica sanguínea. Las pruebas de laboratorio se usan para identificar las posibles causas de la isquemia, establecer los factores de riesgo CV y enfermedades asociadas, y para determinar el pronóstico. La hemoglobina como parte del hemograma completo y las hormonas tiroideas (cuando haya sospecha de

alteraciones del tiroides) proporcionan información relacionada con posibles causas de la isquemia. En todos los pacientes con sospecha de EC, se debe determinar la glucemia en ayunas y la glucohemoglobina (HbA_{1c}). Si ambas determinaciones no son concluyentes, se recomienda realizar una prueba de tolerancia oral a la glucosa¹⁶. Dada la conocida asociación entre la diabetes y los eventos cardiovasculares adversos, es importante conocer el metabolismo de la glucosa. Los pacientes con diabetes deben recibir tratamiento acorde con las guías específicas^{15,16}. También se debe evaluar el perfil lipídico, incluidos el colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de alta intensidad, el colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad (cLDL) y los triglicéridos, de todos los pacientes con EC sospechada o confirmada para determinar el perfil de riesgo del paciente y establecer la necesidad de tratamiento^{15,17}. Se recomienda la determinación de lípidos y triglicéridos en ayudas para caracterizar la dislipemia grave o para el seguimiento de la hipertrigliceridemia¹⁷.

La enfermedad arterial periférica y la disfunción renal aumentan la probabilidad de EC y tienen un impacto negativo en el pronóstico^{18–20}. Por ello, se debe evaluar la función renal basal mediante la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe). También es razonable medir la concentración de ácido úrico, ya que la hiperuricemia es una comorbilidad frecuente y puede afectar a la función renal.

En caso de sospecha clínica de inestabilidad de la EC, hay que determinar los marcadores bioquímicos de daño miocárdico (como la troponina T o la troponina I), preferiblemente mediante un test de alta sensibilidad, y el tratamiento del paciente se realizará según la guía sobre SCA sin elevación persistente del segmento ST¹¹. En muchos pacientes con angina estable pueden detectarse valores bajos de troponina si se utilizan pruebas de alta sensibilidad. Las concentraciones de troponina aumentadas se asocian con resultados adversos^{21–25}, y pequeños estudios indican su posible valor adicional para el diagnóstico de la EC^{26,27}, pero son necesarios estudios más grandes para verificar la utilidad de las determinaciones sistemáticas en pacientes con sospecha de EC. Si bien otros biomarcadores podrían ser útiles para el pronóstico (véase la sección 5), no se ha establecido hasta la fecha su utilidad para el diagnóstico de la EC obstructiva.

Análítica sanguínea para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Si la evaluación indica inestabilidad clínica o SCA, se recomienda repetir la determinación de troponinas, preferiblemente con pruebas de alta sensibilidad o ultrasensibles, para descartar necrosis miocárdica asociada con SCA ^{28,29}	I	A
Se recomienda realizar las siguientes determinaciones:		
• Hemograma completo (incluida la hemoglobina) ³⁰	I	B
• Determinación de la creatinina y estimación de la función renal ^{31,32}	I	A
• Perfil lipídico (incluido el cLDL) ^{33,34}	I	A
Se recomienda el cribado de DM2 en pacientes con SCC, sospechado o confirmado, determinando HbA _{1c} y glucosa plasmática en ayunas; si estas pruebas no son concluyentes, se realizaría una prueba oral de tolerancia a la glucosa ^{16,35}	I	B
Se recomienda evaluar la función tiroidea en caso de sospecha clínica de alteraciones de los tiroides	I	C

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; EC: enfermedad coronaria; HbA_{1c}: glucohemoglobina; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.1.4. Electrocardiograma en reposo y monitorización ambulatoria

Desde hace casi un siglo, el paradigma del diagnóstico de la isquemia miocárdica se ha basado en la detección de alteraciones de repolarización, fundamentalmente en forma de depresiones del segmento ST. Por ello, el ECG de 12 derivaciones en reposo sigue siendo un componente indispensable de la evaluación inicial de los pacientes que presentan dolor de pecho sin una causa claramente no cardíaca. Se pueden encontrar 2 situaciones distintas en la evaluación clínica: a) un paciente sin síntomas de dolor o malestar de pecho, y b) un paciente con síntomas anginosos en curso. La primera situación tiene mayor prevalencia y son frecuentes los registros de ECG en reposo normales. Sin embargo, incluso en ausencia de alteraciones de repolarización, un ECG puede demostrar signos indirectos de EC, como signos de un IM previo (ondas Q patológicas) o alteraciones de la conducción (fundamentalmente bloqueo completo de rama y alteraciones de la conducción auriculoventricular [AV]). La fibrilación auricular es un hallazgo frecuente en pacientes con dolor de pecho (frecuentemente atípico). La depresión del segmento ST durante taquiarritmias supraventriculares no es predictiva de EC obstructiva^{36–39}.

El ECG puede ser crucial para diagnosticar isquemia miocárdica cuando se registran cambios dinámicos del segmento ST durante el episodio de angina. El diagnóstico de la angina de Prinzmetal o la angina vasoespástica se basa en la detección de elevaciones o depresiones típicas transitorias del segmento ST durante un ataque de angina (normalmente en reposo).

La monitorización y el registro ambulatorio de ECG a largo plazo no deben sustituir a la prueba de esfuerzo, aunque en algunos pacientes se puede considerar el ECG de 12 derivaciones para detectar episodios de angina que no están relacionados con el esfuerzo físico. La monitorización electrocardiográfica puede revelar una isquemia miocárdica silente en pacientes con SCC, pero en pocas ocasiones aporta información diagnóstica o pronóstica relevante que no se puede obtener con pruebas de esfuerzo⁴⁰. Los cambios en el ECG ambulatorio son muy frecuentes en mujeres, pero estos no se correlacionan con los hallazgos de las pruebas de esfuerzo⁴¹. Lo que es más importante, las estrategias terapéuticas dirigidas a la isquemia silente detectada en la monitorización ambulatoria no han mostrado beneficios claros en supervivencia^{42,43}.

Electrocardiograma en reposo para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda realizar un ECG en reposo a todos los pacientes con dolor torácico sin una causa no cardíaca obvia	I	C
Se recomienda realizar a todos los pacientes un ECG en reposo durante o inmediatamente después de un episodio de angina que indique inestabilidad clínica de la EC	I	C
Las alteraciones del segmento ST registradas durante taquiarritmias supraventriculares no se deben emplear como evidencia de EC	III	C

EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Electrocardiograma ambulatorio para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda ECG ambulatorio para pacientes con dolor torácico y sospecha de arritmia	I	C
Se debe considerar el ECG ambulatorio, preferiblemente de 12 derivaciones, para pacientes con sospecha de angina vasoespástica	IIa	C
No se debe emplear el ECG ambulatorio como prueba sistemática para pacientes con sospecha de SCC	III	C

©ESC 2019

EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.1.4.1. Pruebas de imagen mediante ecocardiografía y resonancia magnética en reposo. La ecocardiografía proporciona información importante sobre la función y la anatomía cardíaca. La fracción de eyección del VI (FEVI) suele ser normal en los pacientes con SCC⁴⁴. La presencia de una función disminuida del VI o anomalías en la movilidad regional de la pared del VI deberían motivar la sospecha de daño miocárdico isquémico⁴⁵, y un patrón de disfunción del VI circunscrito al territorio teórico de distribución de una arteria coronaria es típico en pacientes que ya han sufrido un IM^{46,47}. Detectar anomalías regionales de la movilidad parietal puede ser difícil mediante estimación visual; a tal efecto, las técnicas de imagen de *strain* pueden ser útiles para detectar alargamiento sistólico temprano, acortamiento sistólico disminuido o acortamiento postsistólico en pacientes con una función del VI aparentemente normal y sospecha clínica de SCC^{48–50}. Se ha observado que la función diastólica disminuida del VI es un signo temprano de disfunción miocárdica isquémica y también podría indicar una disfunción microvascular^{51,52}.

La ecocardiografía es una herramienta clínica importante para descartar otras causas del dolor de pecho; además, contribuye al diagnóstico de enfermedades cardíacas concurrentes, como valvulopatías, IC y la mayoría de las miocardiopatías⁵³, pero hay que recordar que estas enfermedades coexisten frecuentemente con la EC obstructiva. El uso de un agente ecocardiográfico de contraste puede ser útil en pacientes con una ventana acústica inadecuada⁵⁴.

Para los pacientes con sospecha de EC, se puede considerar la resonancia magnética cardíaca (RMC) cuando el ecocardiograma (realizado con contraste) no sea concluyente⁵⁵. En pacientes sin contraindicaciones para la RMC, esta prueba proporciona información sobre la anatomía cardíaca y la función sistólica, de modo similar al ecocardiograma. La RMC permite evaluar la función global y regional⁵⁶; además, el uso de realce tardío de gadolinio puede revelar un patrón típico de tejido miocárdico cicatricial en pacientes que han sufrido un IM⁵⁷.

Es importante evaluar la función del VI para la estratificación del riesgo de todos los pacientes (véase el apartado 3.2 del material adicional) y, por lo tanto, se debe realizar en todos los pacientes sintomáticos con sospecha de EC. El tratamiento de los pacientes con síntomas de angina o IC y FEVI reducida (< 40%) o en rango medio (40–49%) se describe en la sección 4 de este documento.

Ecocardiografía en reposo y resonancia magnética cardíaca para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda realizar un ecocardiograma en reposo a todos los pacientes para: <ul style="list-style-type: none"> • Excluir otras causas de la angina • Identificar alteraciones de la motilidad parietal regional que indiquen EC • Medir la FEVI para la estratificación del riesgo • Evaluar la función diastólica^{44,45,52,58} 	I	B
Se debe considerar la exploración por ultrasonidos carotídeos, realizada por médicos adecuadamente entrenados, para detectar placas en pacientes con sospecha de SCC sin enfermedad aterosclerótica conocida	IIa	C
Se puede considerar la RMC en pacientes con resultados no concluyentes en la ecocardiografía	IIb	C

©ESC 2019

EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RMC: resonancia magnética cardíaca; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.1.4.2. Radiografía torácica. 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 para la estratificación del riesgo. En algunas ocasiones puede ser útil para evaluar a pacientes con sospecha de IC. Puede ser útil también para pacientes con problemas pulmonares, que frecuentemente acompañan a la EC, o para descartar otras causas de dolor torácico en presentaciones atípicas.

Radiografía de tórax para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda RT para pacientes con presentación, signos y síntomas atípicos de IC o sospecha de enfermedad pulmonar	I	C

©ESC 2019

IC: insuficiencia cardíaca; RT: radiografía torácica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.1.5. Paso 4: evaluación de la probabilidad pretest y clínica de la presencia de enfermedad coronaria

El uso de técnicas para el diagnóstico de la EC obstructiva (la probabilidad de que un paciente tenga la enfermedad si los resultados de la prueba son anormales o normales) depende de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada y, por lo tanto, de la probabilidad de que un paciente dado tenga realmente EC. Las pruebas diagnósticas son más útiles cuando la probabilidad es intermedia. Cuando la probabilidad es alta, hay que examinar a un gran número de pacientes para identificar a un bajo número de pacientes que no tienen la enfermedad y en raras ocasiones una prueba negativa puede descartar la presencia de EC obstructiva (es decir, el valor predictivo negativo es bajo). Cuando la probabilidad es baja, una prueba negativa puede descartar la presencia de la enfermedad, pero cuanto más baja sea la probabilidad más alta es la probabilidad de un falso positivo (es decir, una prueba positiva en ausencia de EC obstructiva). Por lo tanto, en los pacientes que se encuentran en los extremos del intervalo de probabilidad es razonable no realizar pruebas diagnósticas y presumir la presencia o ausencia de EC obstructiva según la evaluación clínica.

La prevalencia de la enfermedad en la población estudiada y las características del paciente individual influyen en la probabilidad de EC obstructiva. Se puede usar un sencillo modelo predictivo para estimar la probabilidad pretest (PPT) de EC obstructiva basándose

en la edad, el sexo y la naturaleza de los síntomas⁵⁹. En la edición anterior de la guía⁶⁰, la estimación de la PPT se basó en los datos reunidos por Genders et al.⁶¹, que a su vez resultaban de la actualización de los datos de Diamond y Forrester⁵⁹. Cabe destacar que la prevalencia de la enfermedad para una constelación dada de factores (edad, sexo y naturaleza de los síntomas) fue más baja que en los datos de Diamond y Forrester. Desde la publicación de la versión anterior de la guía, varios estudios han indicado que la prevalencia de la enfermedad obstructiva en pacientes con sospecha de EC es más baja que en la actualización anterior^{7,8,62,63}.

Un análisis conjunto de 3 estudios contemporáneos de cohortes⁶⁴, que incluyeron a pacientes examinados por sospecha de EAC^{7,8,62}, indicó que la PPT basada en la edad, el sexo y los síntomas es aproximadamente un tercio de la estimada por el modelo utilizado en la versión anterior de la guía^{57,62}. La sobrestimación de la PPT es un factor que contribuye de manera importante al bajo rendimiento diagnóstico de las pruebas invasivas y no invasivas.

La nueva estimación de la PPT que se presenta en la [tabla 5](#) puede reducir sustancialmente la necesidad de pruebas invasivas y no invasivas en pacientes con sospecha de EC estable. La tabla ahora incluye también a los pacientes que refieren disnea como síntoma principal. Sin embargo, hay que señalar que la PPT de la [tabla 5](#) (al igual que en la edición anterior de la guía) se basan fundamentalmente en pacientes de países con un riesgo cardiovascular bajo, que además puede variar entre regiones y países.

La aplicación de las nuevas PPT ([tabla 5](#)) tiene consecuencias importantes en la derivación de pacientes para pruebas diagnósticas. Si una prueba diagnóstica ahora se aplaza cuando los pacientes tienen una PPT < 15%, esto resulta en un aumento de la proporción de pacientes a los que no se ha recomendado la prueba diagnóstica, ya que un número mayor de pacientes se clasifica con una PPT < 15%. Según los datos del estudio PROMISE, el 50% de los pacientes previamente clasificados con una probabilidad intermedia de EC obstructiva fue reclasificado a una PPT < 15% de acuerdo con la nueva clasificación⁶². En los datos del análisis conjunto⁶⁴ ([tabla 5](#)), se clasificó a una PPT < 15% al 57% de todos los pacientes.

Varios estudios han mostrado que los resultados de pacientes clasificados a una nueva PPT < 15% son buenos (riesgo anual de muerte CV o IM < 1%)^{7,62}. De ahí que se considere seguro aplazar las pruebas diagnósticas sistemáticas en pacientes con una PPT < 15%, con lo que se reducen los procedimientos innecesarios y los costes.

Estudios recientes han demostrado también que, cuando se realizaron pruebas diagnósticas, la prevalencia observada de la EC obstructiva fue < 5% en pacientes con una PPT < 15% según la clasificación de la edición de 2013^{7,63}. Por ello, este Grupo de Trabajo reconoce que la realización de pruebas diagnósticas en pacientes con una nueva PPT del 5-15% refleja con más fidelidad la práctica clínica actual, por lo que se puede considerar, especialmente en presencia de síntomas limitantes que requieren aclaración^{7,63}. Las preferencias del paciente, los recursos del centro y la disponibilidad de las pruebas, el juicio médico y la adecuada información del paciente siguen siendo importantes a la hora de tomar decisiones sobre pruebas diagnósticas no invasivas para un paciente dado que tiene una PPT del 5-15%, además se debe considerar la mayor probabilidad de un resultado falso positivo. En pacientes con una PPT ≤ 5%, se puede presumir que la probabilidad de la enfermedad es tan baja que solo se deben realizar pruebas diagnósticas si existe una razón imperiosa. La implementación de las nuevas PPT indica también que los pacientes no deben ser referidos directa y sistemáticamente a pruebas invasivas, excepto cuando datos clínicos o de otra índole indiquen una probabilidad alta de EC obstructiva.

Los modelos clínicos que incorporan información sobre factores de riesgo CV, cambios electrocardiográficos en reposo o calcificación coronaria han mejorado la identificación de pacientes con EC

Tabla 5

Probabilidad pretest de enfermedad coronaria obstructiva en 15.815 pacientes sintomáticos según edad, sexo y naturaleza de los síntomas en un análisis conjunto⁶⁴ de datos contemporáneos^{62,70,80}

Edad (años)	Típica		Atípica		No anginosa		Disnea*	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
> 70	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

©ESC 2019

EC: enfermedad coronaria; PPT: probabilidad pretest.

*Además de las clases descritas por Diamond y Forrester⁵⁹, se incluye también a los pacientes con disnea sola o disnea como síntoma primario. Los campos de color verde oscuro representan a los grupos para los que las pruebas no invasivas son más beneficiosas (PPT > 15%). Los campos de color verde claro representan a los grupos con una PPT de 515%, para quienes se puede considerar la realización de pruebas diagnósticas después de evaluar la probabilidad clínica con base en los modificadores de la PPT que se presentan en la figura 3.

obstructiva, comparados con los que emplean únicamente la edad, el sexo y los síntomas^{3,7,60,65–68}. Por lo tanto, la presencia de factores de riesgo CV (como historia familiar de ECV, dislipemia, diabetes, hipertensión, tabaquismo y otros factores del estilo de vida) que aumentan la probabilidad de EC obstructiva se pueden usar como modificadores de la estimación de la PPT. Cuando se disponga de información sobre cambios de la onda Q, del segmento ST o de la onda T en el ECG, disfunción del VI indicativa de isquemia, hallazgos en el ECG de esfuerzo o información sobre el calcio coronario obtenida por tomografía computarizada, estos datos se pueden emplear para mejorar la estimación de la PPT de EC obstructiva^{3,69}. Particularmente, la ausencia de calcio coronario (puntuación Agatston = 0) se asocia con una baja prevalencia de EC obstructiva (< 5%) y con un riesgo bajo de muerte o IM no mortal (riesgo anual < 1%)^{69,70}. No obstante, hay que destacar que la imagen de calcio coronario no excluye la presencia de estenosis coronaria causada por una lesión aterosclerótica no calcificada⁷⁰ y que la presencia de calcio coronario es un mal predictor de EC obstructiva⁶⁹. Aunque no se ha establecido el uso óptimo de estos factores para mejorar la estimación de la PPT, se deben considerar, además de la edad, el sexo y la naturaleza de los síntomas, para determinar la probabilidad clínica total de EC obstructiva, como se ilustra en la figura 3. Esto tiene una importancia especial en los

pacientes con sospecha de EC y una PPT del 5-15% según la edad, el sexo y la naturaleza de los síntomas.

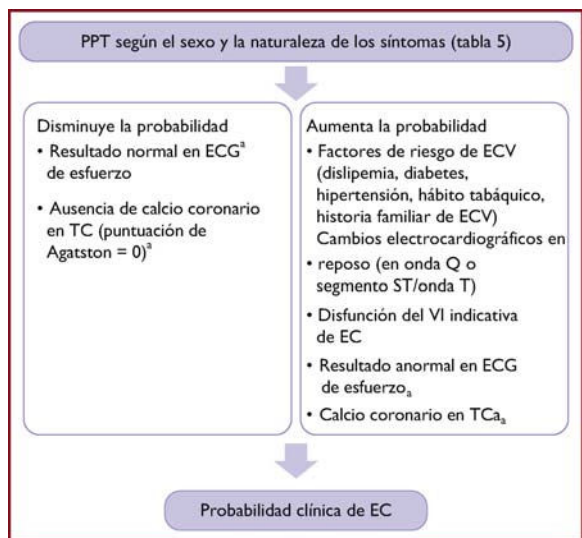
3.1.6. Paso 5: selección de las pruebas más apropiadas

Para los pacientes en los que la revascularización no está indicada debido a comorbilidades o a la calidad de vida general, se debe realizar un diagnóstico clínico de la EC e instaurar tratamiento farmacológico. Si el diagnóstico de EC es incierto, se puede considerar el uso de pruebas de imagen funcional para la detección de isquemia miocárdica (figura 2).

En caso de pacientes con una probabilidad clínica alta de EC, síntomas que no responden a tratamiento farmacológico o con angina típica a niveles bajos de esfuerzo y una evaluación clínica inicial (incluida ecocardiografía y, en algunos casos, ECG de esfuerzo) que indica un riesgo alto de eventos, proceder directamente con coronariografía invasiva sin realizar otras pruebas diagnósticas es una opción razonable. En estas circunstancias, la indicación de revascularización debe estar basada en la importancia hemodinámica de la estenosis confirmada en la coronariografía^{71,72}.

Para otros pacientes en los que no se puede descartar una EC mediante la evaluación clínica, se recomienda realizar pruebas diagnósticas no invasivas para establecer el diagnóstico y valorar el riesgo de eventos. En esta guía se recomienda el uso de imagen funcional no invasiva para la isquemia o imagen anatómica mediante angiografía por TC como prueba inicial para el diagnóstico de la EC.

3.1.6.1. Pruebas funcionales no invasivas. Las pruebas funcionales no invasivas para el diagnóstico de la EC obstructiva están diseñadas para detectar isquemia miocárdica por la presencia de cambios electrocardiográficos o alteraciones en la movilidad parietal mediante RMC de estrés o ecocardiografía de estrés, o cambios en la perfusión mediante gammagrafía por emisión monofotónica (SPECT), gammagrafía por emisión de positrones (PET), ecocardiografía miocárdica de contraste o RMC de contraste. La isquemia se puede provocar con ejercicio o con estresantes farmacológicos, bien por el aumento de la carga de trabajo y la demanda de oxígeno, bien por la heterogeneidad de la perfusión miocárdica producida por la vasodilatación. Las pruebas funcionales no invasivas se asocian con una alta precisión para la detección de estenosis coronarias que limitan el flujo, comparadas con pruebas funcionales no invasivas (reserva fraccional de flujo [FFR])⁷³. No obstante, la aterosclerosis coronaria no relacionada con isquemia no se detecta mediante pruebas funcionales y, en caso de una prueba funcional negativa, deben modificarse los factores de riesgo



©ESC 2019

Figura 3. Factores que determinan la probabilidad clínica de EC obstructiva. EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; PPT: probabilidad pretest; VI: ventrículo izquierdo; TC: tomografía computarizada. ^aSi está disponible.

de los pacientes mediante escalas de riesgo y recomendaciones ampliamente utilizadas.

3.1.6.2. Evaluación anatómica no invasiva. La angiografía por TC (ATC) permite realizar una valoración anatómica no invasiva de la luz y la pared arteriales, con una alta precisión para la detección de estenosis coronarias obstructivas definidas mediante ACI⁷³, utilizando un medio de contraste intravenoso. Sin embargo, no todas las estenosis del 50-90% por estimación visual tienen necesariamente relevancia funcional, es decir, no siempre inducen isquemia miocárdica^{73,74}. Por ello, se recomiendan tanto las pruebas funcionales invasivas como las no invasivas para la evaluación posterior de estenosis angiográficas detectadas mediante ATC o ACI, excepto cuando se detecten estenosis muy restrictivas (diámetro de estenosis > 90%) mediante angiografía invasiva. La presencia o ausencia de aterosclerosis coronaria no obstructiva en la ATC proporciona información pronóstica que puede ser útil para guiar el tratamiento preventivo⁷⁵. El estudio SCOT-HEART demostró una reducción significativa de la tasa del criterio de valoración primario compuesto de muerte cardiovascular o IM no mortal (el 2,3 frente al 3,9% durante 5 años de seguimiento) en pacientes en los que se realizó ATC además de las pruebas diagnósticas habituales, que consistieron predominantemente en ECG de esfuerzo⁶. Otros estudios aleatorizados y prospectivos han demostrado que el uso de ATC en el proceso diagnóstico se asocia con resultados clínicos similares a los obtenidos con pruebas funcionales de imagen en pacientes con sospecha de EC^{4,6,76}. En pacientes con EC extensa, la ATC combinada con RFF-TC no fue inferior a la ACI y RFF para la toma de decisiones y la identificación de objetivos para la revascularización⁷⁷.

3.1.6.3. Utilidad del electrocardiograma de esfuerzo. El ECG de esfuerzo tiene un rendimiento diagnóstico menor que las pruebas de imagen y tiene menos potencia para considerar o descartar la

presencia de EC obstructiva⁷³. Desde la edición anterior de la guía, varios estudios aleatorizados han comparado los efectos sobre los resultados clínicos de estrategias diagnósticas basadas en el ECG de esfuerzo o en pruebas de imagen^{6,78,79}. Estos estudios han mostrado que el uso adicional de ATC^{5,6,78,80} o de imagen funcional⁷⁹ aclara el diagnóstico, permite establecer objetivos para los tratamientos e intervenciones preventivas y reduce potencialmente el riesgo de IM, comparado con un ECG de esfuerzo. Algunos registros, pero no todos, han mostrado también beneficios similares con el uso de una prueba de imagen en pacientes tratados en la práctica clínica diaria^{81,82}. Por lo tanto, esta guía recomienda el uso de una prueba diagnóstica de imagen, en lugar del ECG de esfuerzo, como prueba inicial para el diagnóstico de la EC obstructiva.

Se puede considerar el uso del ECG de esfuerzo como una alternativa para el diagnóstico de la EC obstructiva cuando no se disponga de técnicas de imagen, teniendo en cuenta el riesgo de obtener resultados falsos negativos y falsos positivos^{73,83}. El ECG de esfuerzo no tiene valor diagnóstico en pacientes con alteraciones electrocardiográficas que impiden la interpretación de cambios del segmento ST durante el estrés (como bloque de rama izquierda [BRI], ritmo de marcapasos, síndrome de Wolff-Parkinson-White, depresión del segmento ST $\geq 0,1$ mV en el ECG en reposo o pacientes tratados con digital). Además de la información sobre cambios electrocardiográficos, el ECG de esfuerzo proporciona además información clínica y pronóstica de utilidad. Por ello, se puede considerar la realización de un ECG de esfuerzo en algunos pacientes como complemento a la evaluación clínica para evaluar los síntomas, los cambios en el segmento ST, la tolerancia al ejercicio, arritmias, la respuesta de la presión arterial y el riesgo de eventos.

3.1.6.4. Selección de pruebas diagnósticas. Se pueden usar pruebas funcionales o anatómicas para establecer el diagnóstico de EC obstructiva. En la figura 4 se resumen las estrategia diagnósticas

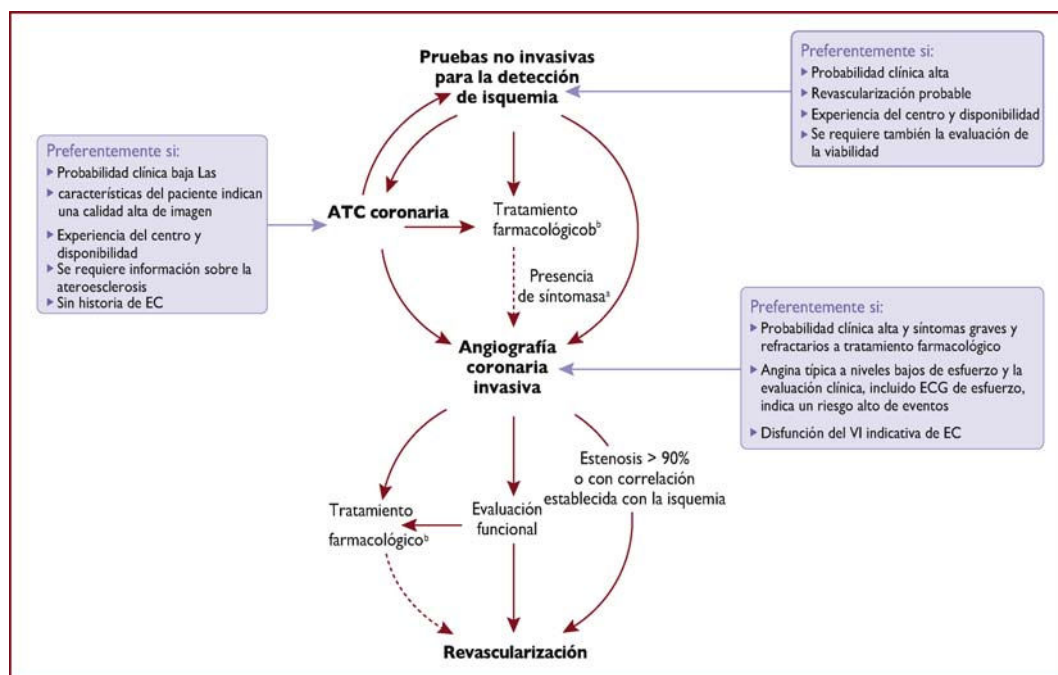


Figura 4. Estrategias diagnósticas para pacientes con sospecha de EC obstructiva. Dependiendo de las condiciones clínicas y del entorno sanitario, el proceso diagnóstico puede comenzar con una de estas 3 opciones: pruebas no invasivas, ATC o coronariografía invasiva. Cada uno de estos procesos diagnósticos permite reunir información funcional y anatómica para establecer adecuadamente el diagnóstico y la estrategia de tratamiento. En todos los pacientes se deben tener en cuenta los factores que modifican el riesgo. ATC: angiografía por tomografía computarizada; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; VI: ventrículo izquierdo. ^aConsidere la presencia de angina microvascular. ^bMedicación antianginosa y factores que modifican el riesgo.

más importantes. En cuanto a las decisiones sobre revascularización, es necesario disponer de información sobre la anatomía y la isquemia.

3.1.6.5. Impacto de la probabilidad clínica en la selección de pruebas diagnósticas. Cada prueba diagnóstica no invasiva tiene una franja específica de probabilidad clínica de EC obstructiva en el que la utilidad de su aplicación es máxima. Los cocientes de probabilidad de los tests constituyen un parámetro de su capacidad para clasificar correctamente a los pacientes y se pueden usar para la selección de las pruebas más útiles para un paciente dado^{73,84}. Teniendo en cuenta la probabilidad clínica de EC obstructiva y el cociente de probabilidad de un test particular, se puede evaluar la probabilidad postest de EC obstructiva tras la realización de dicho test. Este abordaje permite estimar el intervalo óptimo de probabilidad clínica para cada prueba: aquel en el que se puede reclasificar a los pacientes desde una probabilidad intermedia a una probabilidad baja o alta de EC cuando se ha realizado el test (figura 5)⁷³.

La ATC coronaria es la prueba preferida para los pacientes con un intervalo de probabilidad clínica de EC bajo, sin diagnóstico previo de la enfermedad y con características asociadas con una probabilidad alta de buena calidad de imagen. No solo permite detectar aterosclerosis coronaria subclínica, sino también descartar la EC anatómica y funcionalmente significativa (figura 5). Tiene una mayor capacidad de precisión cuando la prueba se realiza en poblaciones con una probabilidad clínica baja⁸⁵. Hasta la fecha, los estudios que evaluaron los resultados del uso de ATC incluyeron mayoritariamente a pacientes con una probabilidad clínica baja^{4,5}.

Típicamente, las pruebas funcionales no invasivas para la detección de isquemia tienen mayor potencia diagnóstica. En estudios de resultados, estas pruebas se asocian con un menor número de pacientes derivados a coronariografía invasiva, comparadas con una estrategia basada en la imagen anatómica^{55,76,86}. Antes de tomar decisiones sobre la revascularización, es preciso realizar una evaluación funcional de la isquemia (no invasiva o invasiva) en la mayoría de los pacientes. Por lo tanto, las pruebas funcionales no invasivas pueden ser la opción preferida

para pacientes que se encuentran en la franja más alta de probabilidad clínica si la revascularización es probable o para pacientes con un diagnóstico previo de EC.

En pacientes con sospecha de EC y una probabilidad clínica muy baja ($\leq 5\%$), hay que descartar otras causas cardiacas para el dolor de pecho y ajustar sus factores de riesgo CV aplicando un método para la estimación del riesgo. Para pacientes con episodios no provocados de síntomas anginosos que ocurren fundamentalmente en reposo, se debe considerar la angina vasoespástica, establecer el diagnóstico y tratar adecuadamente (véase la sección 6).

Además de la precisión diagnóstica y la probabilidad clínica, la elección de una prueba no invasiva depende también de las características del paciente, la experiencia del centro y la disponibilidad de las pruebas. Algunas pruebas diagnósticas pueden tener mayor rendimiento en unos pacientes que en otros. Por ejemplo, la frecuencia cardiaca irregular y la presencia de calcificación coronaria extensa se asocian con una mayor probabilidad de obtener una calidad de imagen no diagnóstica en la ATC coronaria y, por lo tanto, no se recomienda para este tipo de pacientes⁸⁵. La ecocardiografía de estrés y la imagen de perfusión por SPECT se pueden combinar con una prueba de esfuerzo dinámico, y esta sería la opción preferida si se considera importante la información adicional obtenida en la prueba de esfuerzo, como la tolerancia al ejercicio y la respuesta de la frecuencia cardiaca al ejercicio. El ECG de esfuerzo no se puede usar como herramienta diagnóstica en presencia de alteraciones electrocardiográficas que impidan la evaluación de la isquemia. Es preciso sopesar los riesgos asociados con una prueba diagnóstica frente a los beneficios para el paciente individual⁸⁷. Por ejemplo, hay que tener en cuenta la exposición a la radiación ionizante asociada con la ATC y la imagen nuclear de perfusión, especialmente en individuos jóvenes⁸⁷. Asimismo hay que tener en cuenta las contraindicaciones a estresantes farmacológicos y medios de contraste (contraste yodado y quelantes del gadolinio). Cuando una prueba diagnóstica se usa adecuadamente, el beneficio clínico de obtener un diagnóstico certero y la instauración de tratamiento excede los riesgos potenciales de dicha prueba⁸⁷.

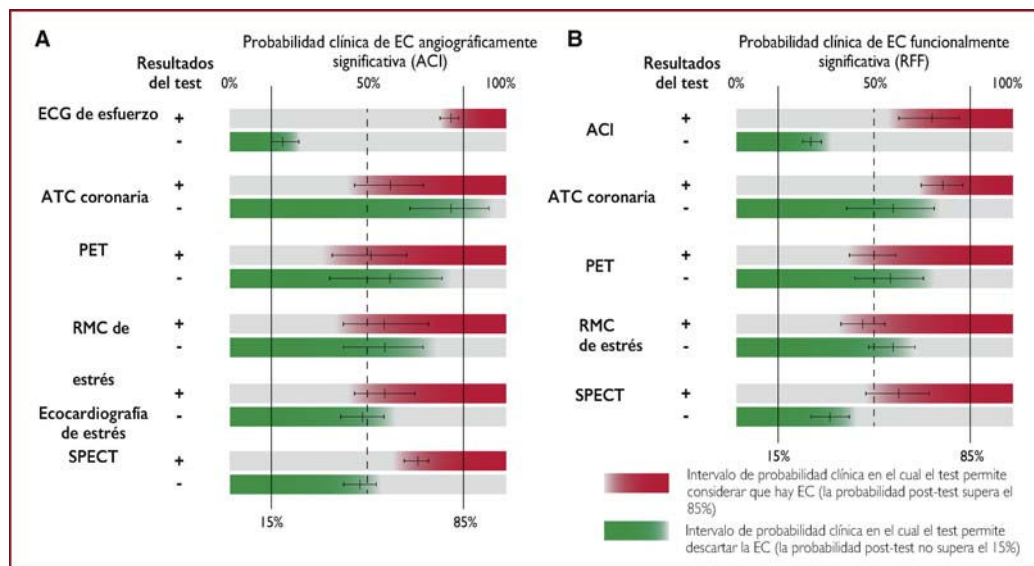


Figura 5. Franjas de probabilidad clínica de EC en los que un test dado permite considerar (rojo) o descartar (verde) la presencia de EC obstructiva. A: el estándar de referencia es la evaluación anatómica mediante coronariografía invasiva. B: el estándar de referencia es la evaluación funcional mediante la reserva fraccional del flujo. Nótese que en la sección B los datos sobre ecocardiografía de estrés y SPECT son más limitados que los de otras técnicas⁷³. La línea discontinua marca los valores medios y su intervalo de confianza del 95%. Figura adaptada de Knuuti et al.⁷³. ACI: angiografía coronaria invasiva; ATC: angiografía por tomografía computarizada; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; PET: tomografía por emisión de positrones; RFF: reserva fraccional de flujo; RMC: resonancia magnética cardiaca; SPECT: tomografía por emisión monofotónica.

3.1.6.6. Pruebas invasivas. La ACI solo es necesaria para el diagnóstico de pacientes con sospecha de EC y resultados no concluyentes en pruebas no invasivas o, excepcionalmente, para determinados profesionales porque lo exige su reglamento⁸⁸. La ACI podría estar indicada para determinar las opciones de revascularización cuando las pruebas no invasivas indican un riesgo alto de eventos⁸⁸.

En pacientes con alta probabilidad clínica de EC, síntomas que no responden a tratamiento farmacológico o con angina típica a niveles bajos de ejercicio, en los que la evaluación clínica inicial indica un riesgo alto de eventos, puede ser razonable la ACI temprana, sin realizar previamente una estratificación no invasiva del riesgo, para identificar lesiones potencialmente susceptibles de tratamiento de revascularización (figura 4). Se debe complementar la ACI con la evaluación funcional invasiva, especialmente en pacientes con estenosis coronarias del 50-90% o enfermedad multivasa, dado que frecuentemente se observan diferencias entre la importancia angiográfica y hemodinámica de las estenosis coronarias^{89–91}. La integración sistemática de la ACI con RFF ha producido cambios en la estrategia de tratamiento del 30-50% de los pacientes sometidos a ACI electiva^{92,93}.

Los métodos para la realización de ACI han mejorado sustancialmente, y como resultado ha habido una reducción de las tasas de complicaciones y la deambulación precoz del paciente, especialmente en los procedimientos por vía radial⁹⁴. La tasa compuesta de complicaciones mayores asociadas con el cateterismo diagnóstico por vía femoral (fundamentalmente hemorragia que requiere transfusión sanguínea) sigue siendo del 0,5-2%⁹⁵. La tasa compuesta de muerte, IM o ictus es del orden de un 0,1-0,2%⁹⁶. La ACI no debe realizarse en pacientes con angina que rechazan procedimientos invasivos, prefieren evitar la revascularización, no son candidatos a ICP o cirugía de revascularización aortocoronaria (CABG) o cuando no se espera que la revascularización mejore su estado funcional o su calidad de vida. Las técnicas intracoronarias para la evaluación de la anatomía coronaria se tratan brevemente en el material adicional de este documento.

Pruebas de imagen para el diagnóstico inicial de pacientes sintomáticos con sospecha de enfermedad coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el uso de pruebas no invasivas de imagen funcional para detectar isquemia miocárdica ^c o ATC para el diagnóstico inicial de EC en pacientes sintomáticos en los que no se puede descartar EC obstructiva por la evaluación clínica ^{40,50,55,73,78–80}	I	B
Se recomienda seleccionar las pruebas diagnósticas no invasivas iniciales según la probabilidad clínica de EC y otras características del paciente que puedan influir en la realización de la prueba ^d , la experiencia del centro y la disponibilidad	I	C
Se recomienda el uso de pruebas no invasivas de imagen funcional para la detección de isquemia miocárdica cuando la ATC haya mostrado EC de importancia funcional indeterminada o cuando no sea diagnóstica ^{40,55,73}	I	B
Se recomienda la coronariografía invasiva como prueba alternativa para el diagnóstico de EC en pacientes con probabilidad clínica alta, síntomas graves y refractarios a tratamiento médico o angina típica a niveles bajos de esfuerzo y una evaluación clínica que indique un riesgo alto de eventos. La evaluación invasiva funcional debe estar disponible para evaluar la estenosis antes de la revascularización, excepto en casos de estenosis de grado muy alto (estenosis > 90% del diámetro) ^{71,72,74}	I	B

(Continuación)

Pruebas de imagen para el diagnóstico inicial de pacientes sintomáticos con sospecha de enfermedad coronaria

Se debe considerar la coronariografía invasiva con evaluación funcional para confirmar el diagnóstico de EC en pacientes con diagnóstico incierto en pruebas no invasivas ^{71,72}	IIa	B
Se debe considerar la ATC como prueba alternativa a la coronariografía invasiva cuando los resultados de pruebas no invasivas sean equívocas o no diagnósticas	IIa	C
No se recomienda la ATC en caso de calcificación coronaria extensa, frecuencia cardíaca irregular, obesidad significativa, incapacidad del paciente para cooperar aguantando la respiración u otra condición que dificulte la adquisición de imágenes de buena calidad	III	C
No se recomienda la detección de calcio coronario por TC para identificar a los individuos con EC obstructiva	III	C

©ESC 2019

ATC: angiografía por tomografía computarizada; EC: enfermedad coronaria; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia

^cEcocardiografía de estrés, resonancia magnética de estrés, TC por emisión monofotónica o tomografía por emisión de positrones.

^dCaracterísticas que determinan la capacidad de ejercicio, la posibilidad de obtener buena calidad de imagen, exposición estimada a la radiación y riesgos o contraindicaciones.

Electrocardiograma de esfuerzo para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de enfermedad coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el ECG de esfuerzo para evaluar tolerancia al ejercicio, síntomas, arritmias, respuesta de la presión arterial y riesgo de eventos para pacientes seleccionados ^c	I	C
Se puede considerar el ECG de esfuerzo como prueba alternativa para considerar o descartar la EC cuando no se disponga de pruebas de imagen no invasivas ^{73,83}	IIb	B
Se puede considerar el ECG de esfuerzo para pacientes en tratamiento para evaluar el control de los síntomas y la isquemia	IIb	C
No se recomienda el ECG de esfuerzo con fines diagnósticos en pacientes con depresión del segmento ST ≥ 0,1 en el ECG en reposo o en tratamiento con digital	III	C

©ESC 2019

EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cCuando esta información tenga impacto en la estrategia diagnóstica o el tratamiento.

3.1.7. Paso 6: evaluar el riesgo de eventos

Debido a su impacto en las decisiones sobre el tratamiento, la evaluación del riesgo de eventos está recomendada para todos los pacientes con sospecha o diagnóstico nuevo de EC. La estratificación del riesgo sirve para identificar a los pacientes con alto riesgo de eventos que se pueden beneficiar de la revascularización más allá de la mejoría de los síntomas. Normalmente, la estratificación del riesgo de eventos se basa en la evaluación realizada para el diagnóstico de la EC. En todos los pacientes se debe estratificar el riesgo de eventos cardiovasculares con base en la evaluación clínica, la evaluación de la función del VI mediante ecocardiografía en reposo y, en la mayoría de los casos, la

evaluación no invasiva de la isquemia o la anatomía coronaria. Aunque el valor diagnóstico del ECG de esfuerzo es limitado⁷³, la depresión del segmento ST a una carga baja de trabajo combinada con síntomas de esfuerzo (angina o disnea), capacidad de ejercicio baja, ectopia ventricular compleja o arritmias, y una respuesta anormal de la presión arterial son marcadores de un alto riesgo de mortalidad cardíaca^{97–100}. Los pacientes con angina típica y disfunción sistólica del VI con un patrón indicativo de EC tienen un riesgo alto de mortalidad cardíaca¹⁰¹. Solo se requiere la ACI para la estratificación del riesgo en un subgrupo seleccionado de pacientes y adicionalmente la evaluación de la RFF, según proceda (figura 4). La evaluación del riesgo de los pacientes con IC y disfunción del VI, pacientes asintomáticos con EC confirmada y pacientes con síntomas recurrentes después de una intervención coronaria se trata en las secciones 4 y 5.

3.1.7.1. *Definición de los niveles de riesgo.* En pacientes con SCC establecido, el riesgo anual de mortalidad cardíaca se emplea para

describir el riesgo de eventos. Al igual que en la edición anterior⁶⁰, el riesgo alto de eventos se define como una tasa anual de mortalidad cardíaca > 3% y el riesgo bajo de eventos, como una tasa anual de mortalidad cardíaca < 1%. La definición de riesgo alto de eventos según los hallazgos de las pruebas diagnósticas de pacientes sintomáticos o pacientes con SCC establecido se encuentra en la tabla 6.

Cabe destacar que el nivel de riesgo es diferente de la estimación del riesgo basada en el método SCORE en individuos asintomáticos sin diabetes que aparentemente están sanos (véase la sección 7). El método SCORE estima la mortalidad cardiovascular a 10 años en sujetos asintomáticos. Las diferencias entre métodos y escalas de evaluación del riesgo se recogen en la figura 6. Los resultados de diferentes modalidades de test que corresponden a un riesgo alto de eventos se presentan en la tabla 6 y se tratan con más detalle en los apartados 1.1 y 1.2 del material adicional^{102,104}. Para todas las pruebas no invasivas incluidas en la tabla 6, un resultado normal se asocia con un riesgo bajo de eventos¹⁰⁵.

Tabla 6
Definición de riesgo alto de eventos para distintos tipos de pruebas en pacientes con síndrome coronario crónico establecido^{90,102–104}

ECG de esfuerzo	Mortalidad cardiovascular > 3% al año según la escala <i>Duke Treadmill Score</i>
Imagen de perfusión por SPECT o PET	Área de isquemia ≥ 10% del miocardio del ventrículo izquierdo
Ecocardiografía de estrés	≥ 3 de 16 segmentos con hipocinesia o acinesia inducida por estrés
RMC	≥ 2 de 16 segmentos con defectos de perfusión por estrés o ≥ 3 segmentos con disfunción inducida por dobutamina
ATC o ACI	Enfermedad de 3 vasos con estenosis proximal, enfermedad en TCI o enfermedad proximal en la descendente anterior
Pruebas funcionales invasivas	RFF ≤ 0,8, iFR ≤ 0,89

ACI: angiografía coronaria invasiva; ATC: angiografía por tomografía computarizada; ECG: electrocardiograma; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; PET: tomografía por emisión de positrones; RFF: reserva fraccional de flujo; RMC: resonancia magnética coronaria; SPECT: tomografía por emisión de fotón único; TCI: tronco común izquierdo.

*Para más información consulte el material suplementario.

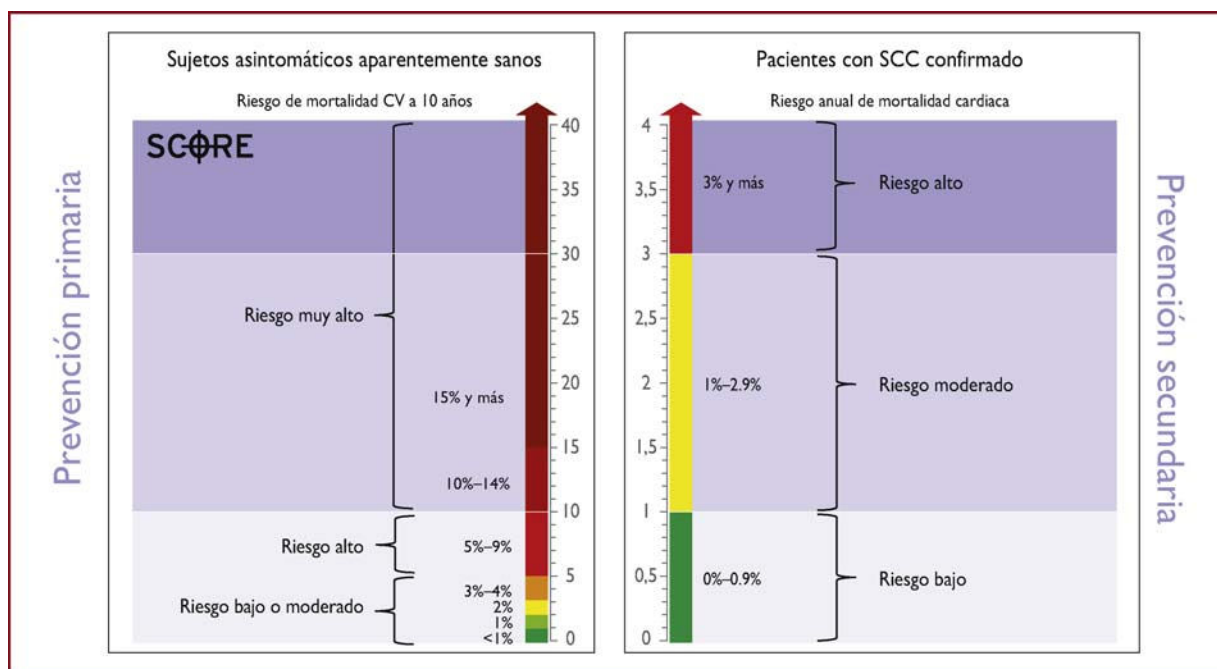


Figura 6. Comparación de la evaluación de riesgo de sujetos asintomáticos aparentemente sanos (prevención primaria) y pacientes con SCC confirmado (prevención secundaria). Nótese que en sujetos asintomáticos (panel izquierdo) el método SCORE estima la mortalidad cardiovascular a 10 años, mientras que en pacientes sintomáticos (panel derecho) se estima la mortalidad cardíaca anual. SCC: síndrome coronario crónico; SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*.

Recomendaciones sobre la evaluación del riesgo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda estratificar el riesgo según la evaluación clínica y los resultados de las pruebas que se usaron inicialmente para establecer el diagnóstico de EC ^{6,75,102,103}	I	B
Se recomienda ecocardiografía en reposo para cuantificar la función del VI de los pacientes con sospecha de EC	I	C
Se recomienda la estratificación del riesgo, preferiblemente mediante pruebas de imagen con estrés o ATC coronaria (siempre que la disponibilidad y la experiencia del centro lo permitan) u opcionalmente ECG de esfuerzo con estrés (si el paciente puede hacer ejercicio y el ECG permite la identificación de cambios isquémicos), para los pacientes con sospecha o nuevo diagnóstico de EC ^{60,75,102,106}	I	B
Para pacientes sintomáticos con perfil de riesgo alto, se recomienda realizar ACI complementada con evaluación fisiológica invasiva (RFF) para estratificar el riesgo cardiovascular, especialmente cuando los síntomas responden inadecuadamente al tratamiento médico y se valora la revascularización para mejorar el pronóstico ^{104,107}	I	A
Se recomienda realizar ACI complementada con evaluación fisiológica invasiva (RFF/iFR) para pacientes con síntomas leves o asintomáticos que reciben tratamiento farmacológico, en los que la estratificación no invasiva del riesgo indica un riesgo alto de eventos y se considera la revascularización para mejorar el pronóstico ^{104,107}	I	A
Se debe considerar la ACI complementada con evaluación fisiológica invasiva (RFF) para estratificar el riesgo de los pacientes con resultados no concluyentes o conflictivos en pruebas no invasivas ⁷⁴	IIa	B
Si se dispone de ATC para estratificar el riesgo de eventos, se debe realizar una prueba adicional de imagen con estrés antes de referir a los pacientes con síntomas leves o asintomáticos a ACI ^{108,109}	IIa	B
La evaluación ecocardiográfica de <i>strain</i> longitudinal total proporciona información adicional a la FEVI y se puede considerar cuando esta sea > 35% ^{110–114}	IIb	B
Se puede considerar el uso de ultrasonidos intravasculares para la estratificación del riesgo de los pacientes con estenosis intermedia en TCI ^{115,116}	IIb	B
No se recomienda realizar una ACI únicamente para estratificar el riesgo	III	C

©ESC 2019

ACI: angiografía coronaria invasiva; ATC: angiografía por tomografía computarizada; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; RFF: reserva fraccional de flujo; TCI: tronco común izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.2. Intervenciones en el estilo de vida**3.2.1. Aspectos generales de la atención de pacientes con enfermedad coronaria**

El objetivo del tratamiento de los SCC es reducir los síntomas y mejorar el pronóstico mediante tratamiento farmacológico e intervenciones apropiadas, además del control de los factores de riesgo, que incluye modificaciones en el estilo de vida. En el estudio COURAGE, el tratamiento médico óptimo abarcaba la adherencia al tratamiento farmacológico, el asesoramiento conductual y apoyo para controlar los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida proporcionado por personal de enfermería¹¹⁷. La estrategia

para lograr un tratamiento óptimo de la enfermedad debe contar con la participación de un equipo multidisciplinario que proporcione apoyo individualizado y flexible a los pacientes.

La medición de resultados referida por los pacientes proporciona información relevante y sistemática sobre los síntomas, el funcionamiento y las preocupaciones de los pacientes. Estas mediciones se están implementando gradualmente en los servicios de salud, y se demuestran útiles para mejorar la atención médica y la experiencia de los pacientes, la comunicación entre los profesionales sanitarios y los pacientes (incluyendo temas sensibles), ahorrar tiempo en consultas y aumentar la satisfacción de los profesionales sanitarios¹¹⁸.

3.2.2. Modificación del estilo de vida y control de los factores de riesgo

La implementación de un estilo de vida saludable, combinada con un tratamiento adecuado de prevención secundaria, reduce el riesgo de posteriores eventos CV y la mortalidad. Las recomendaciones e intervenciones en el estilo de vida se tratan ampliamente en la GPC ESC 2016 sobre prevención de las enfermedades cardiovasculares en la práctica clínica¹⁵. Los factores relativos al estilo de vida son importantes y la implementación de comportamientos saludables (incluidos el abandono del tabaquismo y la adherencia a la actividad física recomendada, dieta y peso saludables; véase la [tabla 7](#)) reducen significativamente el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y muerte, incluso tras realizar un ajuste estadístico por tratamientos de prevención secundaria e intervenciones basados en la evidencia^{119–122}. Los beneficios comienzan a ser evidentes a los 6 meses del evento inicial¹¹⁹.

Los profesionales de atención primaria tienen un papel importante en la prevención. En el estudio aleatorizado EUROACTION, el brazo destinado a atención primaria demostró que un programa coordinado por enfermería fue más eficaz para ayudar a los pacientes a lograr los objetivos relacionados con el estilo de vida y los factores de riesgo frente a la atención médica habitual¹²³. En otro estudio aleatorizado en los Países Bajos, personal especializado de enfermería demostró una eficacia similar a la de los médicos de atención primaria en la reducción del riesgo cardiovascular¹²³.

3.2.2.1. Tabaquismo. El abandono del tabaquismo mejora el pronóstico de los pacientes con SCC y se asocia con una reducción del 36% del riesgo de mortalidad para los pacientes que dejan este hábito¹²⁴. Las medidas para promover el abandono del tabaco incluyen consejos breves, asesoramiento, intervenciones conductuales y tratamiento farmacológico, como el de sustitución nicotínica. Los pacientes también deben evitar ser fumadores pasivos.

Si bien el asesoramiento breve al paciente duplica la probabilidad de que deje de fumar a corto plazo, un asesoramiento y apoyo más intensivos (intervenciones conductuales, apoyo telefónico o medidas de autoayuda) son más efectivos que el asesoramiento breve, especialmente si se mantienen durante 1 mes^{125,126}. Todas las formas de tratamiento de sustitución nicotínica, el bupropión y la vareniclina son más efectivas para el abandono del tabaco frente a un grupo de control, y la combinación de estrategias conductuales y farmacológicas es efectiva y muy recomendable¹²⁵. En un metanálisis en red de 63 estudios clínicos (incluidos 8 estudios con pacientes CV) no se observó un aumento de eventos CV adversos mayores asociados con el tratamiento de sustitución nicotínica, bupropión o vareniclina¹²⁷. El tratamiento de sustitución nicotínica se asoció con eventos menores, como arritmias y angina, y el bupropión pareció tener un efecto protector contra los eventos CV adversos mayores¹²⁷. El uso de cigarrillos electrónicos se considera una alternativa menos nociva que los

Tabla 7

Recomendaciones sobre el estilo de vida para pacientes con síndrome coronario crónico

Factor	
Tabaquismo	Use estrategias farmacológicas y conductuales para ayudar a los pacientes a dejar de fumar. Evitar el tabaquismo pasivo
Dieta saludable	Dieta con alto contenido en vegetales, fruta y cereales integrales. Limitar el consumo de grasas saturadas a menos del 10% de la ingesta total. Limitar el consumo de alcohol a menos de 100 g/semana o 15 g/día
Actividad física	30-60 min de actividad física moderada la mayoría de los días, aunque la actividad física irregular también es beneficiosa
Control del peso	Obtener y mantener un peso saludable (IMC < 25) o reducir el peso mediante la ingesta recomendada de calorías y el aumento de la actividad física
Otros	Adherencia al tratamiento médico prescrito. La actividad sexual de intensidad baja o moderada tiene poco riesgo para los pacientes estables asintomáticos

©ESC 2019

cigarrillos convencionales, pero no dejan de ser perjudiciales. Existen nuevos dispositivos que pueden liberar contenidos más altos de nicotina y los cigarrillos electrónicos emiten otros componentes, como carbonilos y partículas finas y ultrafinas¹²⁸. Aunque en revisiones sistemáticas más antiguas la evidencia sobre la utilidad de los cigarrillos electrónicos (fundamentalmente dispositivos de primera generación) para dejar de fumar fue limitada e inconsistente, comparados con placebo o tratamiento de sustitución nicotínica, un estudio reciente mostró que el cigarrillo electrónico es más efectivo que el tratamiento de sustitución nicotínica para el abandono del tabaco¹²⁹⁻¹³³. En este estudio aleatorizado que incluyó a 886 fumadores, el grupo asignado a cigarrillo electrónico mantuvo una tasa de abstinencia al año del 18%, frente al 9,9% del grupo asignado a sustitución nicotínica (riesgo relativo [RR] = 1,83; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,30-2,58; p < 0,001)¹³³.

En la consulta clínica con fumadores, los médicos deben recordar 5 componentes para el abandono del hábito tabáquico: pregunte al paciente si fuma, aconseje dejar de fumar, valore la motivación, ayude a dejar de fumar (ayuda farmacológica y derivación a asesoramiento conductual) y planifique el seguimiento (figura 7).

3.2.2.2. Dieta y consumo de alcohol. La dieta poco saludable contribuye de manera importante a la aparición y progresión de la EC, y el cambio a una dieta saludable en pacientes con SCC se ha asociado con una reducción de la mortalidad y los eventos

CV (las características recomendadas para la dieta se encuentran en la tabla 8).

Está recomendada una dieta de tipo mediterráneo, caracterizada por su alto contenido en fruta, vegetales, legumbres, fibra, ácidos grasos poliinsaturados, frutos secos y pescado, evitando o limitando el consumo de hidratos de carbono refinados, carnes rojas, productos lácteos y ácidos grasos saturados¹³⁵⁻¹³⁸. Aunque el consumo leve o moderado de alcohol (1-2 copas al día) no aumenta el riesgo de IM, un consumo > 100 g por semana se asoció con una tasa más alta de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en un metanálisis de datos individuales¹³⁹. El análisis *Global Burden of Disease 1990-2016* concluyó que la ingesta cero de alcohol fue el nivel en el que se minimizó el riesgo de muerte y discapacidad¹⁴⁰.

3.2.2.3. Control del peso. En un estudio por poblaciones, el riesgo a lo largo de la vida de ECV y morbimortalidad CV fue más alto en sujetos con sobrepeso u obesidad que en los sujetos con IMC normal (20-25). La obesidad se asoció con una esperanza de vida más corta y el sobrepeso, con el desarrollo de ECV a una edad más temprana¹⁴¹⁻¹⁴³. El perímetro de cintura es un marcador de obesidad central y tiene una clara relación con el desarrollo de ECV y diabetes. Se recomienda una circunferencia de cintura ≤ 94 cm para los varones (≤ 90 cm para los varones asiáticos) y ≤ 80 cm para las mujeres. En sujetos con EC, la pérdida intencionada de peso se relaciona con un riesgo significativamente más bajo de resultados clínicos adversos¹⁴⁴. Aunque ha habido mucha controversia en relación con las dietas bajas en grasa comparadas con

**Figura 7.** Cinco componentes para el abandono del hábito tabáquico.**Tabla 8**Características de una dieta saludable^{134,137,141,142}

Aumento de la ingesta de fruta y vegetales (≥ 200 g de cada al día)
35-45 g de fibra al día, preferiblemente de cereales integrales
Consumo moderado de frutos secos (30 g al día, sin sal)
1-2 raciones de pescado a la semana (una de ellas debe ser pescado graso)
Consumo moderado de carne magra, productos lácteos bajos en grasa y aceites vegetales líquidos
Consumo de ácidos grasos saturados < 10% de la ingesta calórica total; sustituir por ácidos grasos poliinsaturados
Minimizar el consumo de ácidos grasos insaturados trans (< 1% de la ingesta calórica total), preferiblemente evitar los que proceden de alimentos procesados
≤ 5-6 g de sal al día
En caso de consumir alcohol, se recomienda limitar la ingesta a ≤ 100 g/semana o < 15 g/día
Evitar el consumo de alimentos con alto contenido calórico, como los refrescos azucarados

©ESC 2019

©ESC 2019

dietas bajas en hidratos de carbono, Gardner et al.¹⁴⁵ observaron que los beneficios y la pérdida de peso fueron similares en ambos grupos. Este hallazgo fue independiente del genotipo de los pacientes y de la secreción basal de insulina. Para el control del peso se recomienda una dieta saludable, con una ingesta calórica limitada a la cantidad necesaria para lograr y mantener un peso saludable (IMC < 25), y un aumento de la actividad física.

3.2.2.4. Actividad física. Al ejercicio físico se lo ha denominado «policomprimido» por sus numerosos efectos beneficiosos en los factores de riesgo y la fisiología CV^{146,147}. El ejercicio mejora la angina por el mayor aporte de oxígeno al miocardio y el aumento de la capacidad de ejercicio es un predictor independiente de un aumento de la supervivencia en varones y mujeres con SCC, incluso entre los que reciben un régimen de tratamiento basado en la evidencia^{122,147,148}.

Cada aumento de 1 ml/kg/min en el consumo pico de oxígeno durante el ejercicio se asoció con una reducción del 14-17% del riesgo de muerte CV y por cualquier causa en mujeres y varones¹²².

Para los pacientes con SCC, se recomienda realizar 30-60 min de actividad aeróbica de intensidad moderada al menos 5 veces por semana¹⁴⁷. Incluso la actividad física irregular durante el tiempo de ocio reduce el riesgo de mortalidad de los pacientes previamente sedentarios¹⁴⁹ y el aumento de la actividad se asocia con una mortalidad cardiovascular más baja¹⁵⁰. Los pacientes sedentarios necesitan ayuda para llegar a entrenar 30-60 min la mayoría de los días, estar convencidos de los beneficios del ejercicio e instrucción para saber qué hacer en caso de un episodio de angina durante el ejercicio. Los ejercicios de resistencia mantienen la masa, la fuerza y la función muscular y, combinados con ejercicios aeróbicos, mejoran la sensibilidad de la insulina y el control de los lípidos y la presión arterial.

3.2.2.5. Rehabilitación cardiaca. La rehabilitación cardiaca basada en el ejercicio, comparada con la ausencia de ejercicio, ha demostrado de forma consistente su eficacia para reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por causas CV, y este beneficio se mantiene en la actualidad¹⁵¹⁻¹⁵³. La mayoría de los pacientes que participan en un programa de rehabilitación cardiaca son derivados después de un infarto agudo de miocardio o un procedimiento de revascularización, mientras que, según los datos de 12 países europeos, un 0-24% de los pacientes son derivados por SCC¹⁵⁴. Hay que destacar que los beneficios de la rehabilitación cardiaca se producen en todas las categorías diagnósticas¹⁵¹⁻¹⁵³.

3.2.2.6. Factores psicosociales. Los pacientes con enfermedad cardiaca tienen el doble de riesgo de sufrir trastornos del ánimo y ansiedad que las personas sin enfermedad cardiaca^{155,156}. El estrés psicosocial, la depresión y la ansiedad se asocian con peores resultados y, además, dificultan que los pacientes hagan cambios positivos en su estilo de vida o cumplan con el régimen de tratamiento. La guía de la ESC sobre prevención recomienda la evaluación de los factores de riesgo psicosociales¹⁵. Varios estudios clínicos, además de recabar evidencia sobre la reducción de la mortalidad y eventos cardiacos, mostraron que las intervenciones psicosociales (asesoramiento o terapia cognitiva conductual) y el tratamiento farmacológico tienen efectos beneficiosos en la depresión, la ansiedad y el estrés, comparados con placebo¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

3.2.2.7. Factores ambientales. Se estima que la contaminación del aire es uno de los 10 factores de riesgo más importantes para la mortalidad total. La exposición a aire contaminado aumenta el riesgo de IM, hospitalización y muerte por IC, ictus y arritmias¹⁶⁰. Los pacientes con SCC deben evitar las zonas de tráfico muy congestionado. Los purificadores de aire con filtros de alta eficacia (HEPA) reducen la contaminación en interiores y el uso de

respiradores N95 en zonas muy contaminadas tiene un efecto protector¹⁶⁰. El ruido ambiental también aumenta el riesgo de ECV¹⁶¹. Se debe promover políticas y normativas para la reducción de la contaminación del aire y el ruido ambiental. Los pacientes deben recibir información sobre estos riesgos.

3.2.2.8. Actividad sexual. Los pacientes con SCC a menudo se preocupan por el riesgo CV asociado con la actividad sexual o sufren disfunción sexual¹⁶². El riesgo de muerte súbita o infarto agudo de miocardio (IAM) es muy bajo, especialmente si la actividad sexual se realiza con una pareja estable en un ambiente familiar, sin estrés ni una previa ingesta excesiva de comida o alcohol^{163,164}. Aunque la actividad sexual aumenta transitoriamente el riesgo de IM, es la causa de menos del 1% de los IAM, y menos del 1-1,7% de las muertes súbitas ocurren durante la actividad sexual¹⁶⁴. El gasto de energía durante la actividad sexual suele ser bajo o moderado (3-5 equivalentes metabólicos), y subir 2 pisos de escaleras se suele usar como una actividad equivalente en términos de energía consumida^{163,164}. La actividad física regular disminuye el riesgo de eventos adversos durante la actividad sexual¹⁶⁵. La disfunción sexual en pacientes con SCC incluye la disminución de la libido y de la actividad sexual, y se asocia con una alta prevalencia de disfunción eréctil. La disfunción sexual puede estar causada por enfermedad vascular subyacente, factores psicosociales, fármacos específicos, número de medicamentos y cambios en las relaciones¹⁶⁶. Los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores beta (a excepción del nebivolol) influyen negativamente en la función eréctil, pero estudios publicados desde 2011 no han encontrado una relación clara entre los medicamentos CV contemporáneos y la disfunción eréctil^{162,164,165}. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 usados para tratar la disfunción eréctil suelen ser seguros en pacientes con SCC, pero no se deben administrar a pacientes tratados con nitratos¹⁶⁴. El personal sanitario debe preguntar a los pacientes sobre la actividad sexual y ofrecer asesoramiento.

3.2.2.9. Adherencia y sostenibilidad. La adherencia a los cambios en el estilo de vida y a la medicación supone un reto. Una revisión sistemática de estudios epidemiológicos indicó que un porcentaje importante de pacientes no cumplen con el tratamiento farmacológico y que el 9% de los eventos CV en Europa son atribuibles a una mala adherencia¹⁶⁷. En varones de edad avanzada con cardiopatía isquémica, la mayor adherencia a la medicación parece asociarse positivamente con mejores resultados clínicos, independientemente de otras enfermedades¹⁶⁸. La polifarmacia tiene una influencia negativa en la adherencia al tratamiento¹⁶⁹ y la complejidad del régimen farmacológico se asocia con la falta de adherencia y con tasas más altas de hospitalización¹⁷⁰. A la hora de prescribir fármacos, se deben priorizar los medicamentos que han probado su eficacia con el nivel más alto de evidencia y los que ofrecen un beneficio mayor. La simplificación del régimen farmacológico puede ayudar, y hay evidencia de los beneficios de estrategias de formación cognitiva, el seguimiento y la monitorización electrónicos, además del apoyo de personal dedicado de enfermería. La revisión de la medicación por personal de atención primaria puede ser útil en pacientes con múltiples comorbilidades para minimizar el riesgo de interacciones adversas y para simplificar el régimen farmacológico^{117,171-173}.

En cada consulta de atención primaria o de seguimiento con el especialista, se debe promover el cambio de comportamiento y la adherencia a la medicación, enfatizar su importancia, derivar para asesoramiento cuando sea necesario y reforzar los logros de los pacientes. En el estudio GOSPEL, el apoyo a largo plazo (intensivo durante los primeros 6 meses, después cada 6 meses durante 3 años) dio como resultado una mejoría significativa en los factores de riesgo y una reducción de varios criterios clínicos de

morbimortalidad¹²¹. El *Multicenter Lifestyle Demonstration Project* mostró que pacientes con SCC realizaron cambios intensivos en el estilo de vida, que se mantenían a los 12 meses, y mejoraron los factores de riesgo y la forma física¹⁷⁴.

3.2.2.10. Vacunación antigripal. La vacunación anual contra la gripe puede mejorar la prevención del IAM en pacientes con SCC^{175,176}, cambiar el pronóstico de la IC¹⁷⁷ y reducir la mortalidad CV en adultos de edad ≥ 65 años^{178–180}. Por ello, la vacunación anual contra la gripe está recomendada para los pacientes con EC, particularmente los ancianos.

Recomendaciones sobre las intervenciones en el estilo de vida

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda mejorar los factores relativos al estilo de vida además del tratamiento farmacológico apropiado ^{119–122,124,148–153}	I	A
Se recomiendan las intervenciones cognitivo-conductuales para ayudar a los pacientes a alcanzar un estilo de vida saludable ^{181–183}	I	A
Se recomienda la rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio como un medio efectivo para que los pacientes con SCC tengan una forma de vida saludable y para el control del riesgo ^{151–153}	I	A
Se recomienda la participación de un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud (cardiólogos, médicos de atención primaria, enfermería, dietistas, fisioterapeutas, psicólogos y farmacéuticos) ^{121,123,181,184}	I	A
Se recomienda la intervención psicológica para mejorar los síntomas de depresión en pacientes con SCC ^{126,127}	I	B
Se recomienda la vacunación antigripal anual para los pacientes con SCC, especialmente en los ancianos ^{175,176,178,179,185–187}	I	B

©ESC 2019

SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.3. Tratamiento farmacológico

Los objetivos del tratamiento farmacológico de los pacientes con SCC son reducir los síntomas de angina y la isquemia inducida por el ejercicio y la prevención de eventos CV.

Las formulaciones de nitroglicerina de acción rápida proporcionan el alivio inmediato de los síntomas o previenen la aparición de síntomas en circunstancias que podrían desencadenar un episodio de angina. Los fármacos antiisquémicos, pero también los cambios en el estilo de vida, el ejercicio regular, la educación del paciente y la revascularización, pueden minimizar o erradicar los síntomas en el largo plazo (prevención a largo plazo).

La prevención de eventos CV tiene como objetivo el IM y la muerte asociados con la EC y se centra fundamentalmente en la reducción de la incidencia de eventos trombóticos agudos y la aparición de disfunción ventricular. La estrategia terapéutica incluye tratamiento farmacológico y cambios en el estilo de vida, como se describe en la guía de la ESC publicada en 2016 sobre prevención de las ECV en la práctica clínica¹⁵.

3.3.1. Fármacos antiisquémicos

3.3.1.1. Estrategia general. El tratamiento óptimo se puede definir como aquel que controla satisfactoriamente los síntomas y previene los eventos cardíacos asociados con los SCC, con una adherencia máxima del paciente y una incidencia mínima de eventos adversos^{188–191}. Sin embargo, no existe una única definición de

tratamiento óptimo para los pacientes con SCC, ya que se debe adaptar a las características y preferencias de cada paciente¹⁹². El tratamiento inicial suele consistir en 1 o 2 fármacos antianginosos, según se requiera, además de fármacos para la prevención secundaria de ECV¹⁹³. La selección inicial de tratamiento depende de la tolerancia estimada según el perfil individual y las comorbilidades del paciente, las interacciones potenciales de fármacos en tratamientos combinados, las preferencias del paciente cuando se le haya informado de los potenciales efectos adversos y de la disponibilidad de los fármacos. No se ha establecido claramente si la combinación de 2 fármacos antianginosos (p. ej., un bloqueador beta [BB] y un bloqueador de los canales del calcio [BCC]) es superior a la monoterapia con cualquier clase de fármaco antianginoso para la reducción de eventos clínicos^{194–197}.

Los bloqueadores betaadrenérgicos o los BCC se recomiendan como primera línea de tratamiento, aunque, hasta ahora ningún ensayo clínico aleatorizado ha comparado esta estrategia frente a otra alternativa que use inicialmente otros fármacos antiisquémicos o la combinación de un BB y un BCC^{191,195}. Los resultados de un metanálisis en red de 46 estudios y 71 tratamientos comparados apoyan la combinación inicial de un BB y un BCC¹⁹⁸. El mismo metanálisis indicó que la adición de fármacos antiisquémicos de segunda línea (nitratos de acción prolongada, ranolazina, trimetazidina y, en menor grado, ivabradina) pueden ser beneficiosos combinados con un BB o un BCC como tratamiento de primera línea, mientras que no hay datos sobre el nicorandil. No obstante, hay que señalar que los estudios incluidos usaron criterios de valoración primaria sobre el uso de nitratos, la frecuencia de la angina, el tiempo hasta la angina o hasta la depresión del segmento ST y el tiempo total de ejercicio, pero ningún estudio o metanálisis ha evaluado con suficiente potencia los efectos en la morbimortalidad de la combinación de un BB o un BCC con un fármaco antiisquémico de segunda línea¹⁹⁸. Sea cual fuere la estrategia inicial, la respuesta al tratamiento antianginoso se debe reevaluar 2–4 semanas después de la instauración del tratamiento.

3.3.1.2. Fármacos disponibles. Se ha demostrado que los fármacos antiisquémicos alivian los síntomas relacionados con la isquemia miocárdica, pero no previenen los eventos CV en la mayoría de los pacientes con SCC. La *tabla 3* del material adicional resume los efectos secundarios principales, las interacciones fármaco-fármaco y las precauciones relativas a fármacos antiisquémicos; la *tabla 2* recoge los principales mecanismos de acción de estos fármacos.

3.3.1.3. Nitratos. Nitratos de acción rápida para la angina de esfuerzo aguda

Las formulaciones de nitroglicerina sublingual o en aerosol proporcionan el alivio inmediato de la angina de esfuerzo. La nitroglicerina en aerosol actúa más rápidamente que la sublingual¹⁹⁹. Cuando se presenta la angina, el paciente debe descansar sentado (estar de pie promueve el síncope y estar tumbado aumenta el retorno venoso y la precarga) y tomar nitroglicerina (tableta sublingual de 0,3–0,6 mg sin ingestión o 0,4 mg en aerosol sobre la lengua sin ingestión ni inhalación) cada 5 min hasta que desaparezca el dolor, o un máximo de 1,2 mg durante 15 min. Si la angina persiste durante este tiempo, es preciso buscar atención médica. La nitroglicerina se puede administrar de forma profiláctica antes de realizar actividades físicas que previsiblemente provoquen la angina. La acción del dinitrato de isosorbida (5 mg sublingual) es más lenta que la nitroglicerina debido a que el dinitrato requiere la conversión hepática a mononitrato. El efecto del dinitrato de isosorbida puede durar aproximadamente 1 h cuando se administra sublingual o puede persistir varias horas en caso de toma oral.

Nitratos de acción prolongada para la profilaxis de la angina
Se debe considerar el uso de nitratos de acción prolongada (p. ej., nitroglicerina, dinitrato de isosorbida o mononitrato de

isosorbida) como tratamiento de segunda línea para el alivio de la angina cuando el tratamiento inicial con BB o BCC no dihidropiridínicos (DHP) esté contraindicado, no se tolere bien o sea insuficiente para controlar los síntomas. Hay pocos datos que comparen los nitratos frente a BB o BCC de los que extraer conclusiones firmes sobre su respectiva eficacia²⁰⁰. Cuando se administran largo tiempo, los nitratos de acción prolongada producen tolerancia, con la consiguiente pérdida de eficacia, lo cual requiere la suspensión de los nitratos o la reducción de la dosis durante un periodo de 10–14 h aproximadamente. La nitroglicerina se puede administrar por vía oral o por vía transdérmica mediante parches de liberación lenta. La biodisponibilidad del dinitrato de isosorbida depende de la variabilidad interindividual de la conversión hepática y suele ser menor que la biodisponibilidad del mononitrato de isosorbida (su metabolito activo), que es del 100%. El ajuste de la dosis es fundamental en todas las formulaciones para obtener el máximo control de los síntomas con una dosis tolerable. La suspensión del tratamiento debe hacerse de manera gradual y no abrupta, para evitar un efecto rebote de la angina²⁰². Los efectos secundarios más frecuentes son la hipotensión, la cefalea y el rubor cutáneo. Las contraindicaciones incluyen la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, la estenosis valvular aórtica avanzada y el uso concomitante de inhibidores de la fosfodiesterasa (p. ej., sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo) o riociguat.

3.3.1.4. Bloqueadores beta. La dosis de BB se debe ajustar para limitar la frecuencia cardiaca a 55–60 lpm en reposo^{203,204}. La suspensión del tratamiento debe hacerse de manera gradual y no abrupta. Los BB se pueden combinar con BCC dihidropiridínicos para reducir la taquicardia inducida por las dihidropiridinas, pero su valor clínico adicional no está claro^{205–208}. Hay que tener precaución cuando se combine un BB con verapamilo o diltiazem por el posible empeoramiento de la IC y el riesgo de bradicardia excesiva o bloqueo AV. La combinación de un BB con un nitrato atenúa la taquicardia refleja asociada con los nitratos. Los efectos secundarios más importantes de los BB son fatiga, depresión, bradicardia, bloqueo cardiaco, broncoespasmo, vasoconstricción periférica, hipotensión postural, impotencia y enmascaramiento de síntomas de hipoglucemia.

En algunos pacientes con IM reciente o IC crónica y fracción de eyección reducida, el uso de BB se asoció con una reducción significativa de la mortalidad y/o los eventos CV^{209–215}, pero su efecto protector en pacientes con EC sin IM previo o IC no está claramente establecido y son necesarios más estudios con grupo de control²¹⁶. En un análisis retrospectivo del registro REACH (21.860 pacientes) se observó que, en pacientes con factores de riesgo de EC, con IM previo conocido o con EC sin IM, el uso de BB no se asoció con una reducción de la mortalidad CV²¹⁷. En un registro nacional retrospectivo que incluyó a 755.215 pacientes de edad \geq 65 años con historia de EC sin IM previo ni IC con fracción de eyección reducida y sometidos a ICP electiva, el uso de BB al alta no se asoció con ninguna reducción de la morbimortalidad CV en el seguimiento a los 30 días y a los 3 años²¹⁸. Sin embargo, en pacientes con o sin IM previo sometidos a CABG, los BB se asociaron con un menor riesgo de mortalidad y eventos CV adversos a largo plazo²¹⁹. Otros estudios observacionales y metanálisis han cuestionado el beneficio del tratamiento con BB a largo plazo (> 1 año) para pacientes con IM previo^{216,220–224}. Esta sigue siendo una cuestión en debate²²⁵, además, no está claro el papel de los BB comparados con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).

3.3.1.5. Bloqueadores de los canales de calcio. Aunque los BCC mejoran los síntomas y la isquemia miocárdica, no se ha probado su efecto beneficioso en las variables más importantes de la morbilidad o la mortalidad de los pacientes con SCC^{192,226–228}

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

Verapamilo. El verapamilo tiene una amplia gama de indicaciones, como todos los tipos de angina (de esfuerzo, vasoespástica e inestable), las taquicardias supraventriculares y la hipertensión. La evidencia indirecta indica que tiene un buen perfil de seguridad, pero no está exento de riesgo de bloqueo cardiaco, bradicardia e IC. Comparado con el metoprolol, su acción antianginosa es similar²²⁹. Comparado con el atenolol en la hipertensión y la EC, el verapamilo se asoció con menos casos de diabetes, menos ataques anginosos²³⁰ y menos depresión psicológica²³¹. No se aconseja la combinación de BB con verapamilo debido al riesgo de bloqueo cardiaco.

Diltiazem. Por sus escasos efectos secundarios y comparado con el verapamilo, el diltiazem tiene ventajas para el tratamiento de la angina de esfuerzo. De modo similar que el verapamilo, actúa mediante la vasodilatación periférica aliviando la constricción coronaria inducida por el ejercicio, con un discreto efecto inotrópico e inhibición del nódulo sinusal. No hay datos de estudios comparativos sobre el uso de diltiazem y verapamilo.

En algunos pacientes se puede combinar un BCC no DHP con BB para el tratamiento de la angina. En estos casos se debe monitorizar la tolerancia del paciente por la posibilidad de bradicardia excesiva o signos de IC. No se aconseja el uso de BCC no DHP en pacientes con disfunción del VI.

Dihidropiridinas

Nifedipino de acción prolongada. Este fármaco es un potente vasodilatador arterial con escasos efectos secundarios. El nifedipino de acción prolongada combinado con un BB está ampliamente probado en pacientes con angina e hipertensión²³². En el estudio ACTION, un estudio grande con grupo de control, la adición de nifedipino de acción prolongada (60 mg/día) al tratamiento convencional de la angina no tuvo efectos en la supervivencia libre de eventos CV mayores, aunque tuvo un buen perfil de seguridad y se asoció con una reducción de la necesidad de angiografía coronaria e intervenciones CV²³². El nifedipino tiene pocas contraindicaciones (estenosis aórtica avanzada, miocardiopatía hipertrófica obstructiva o IC) y una combinación cuidadosa de nifedipino con un BB es factible y deseable. Los efectos secundarios de la vasodilatación incluyen cefalea y edema de tobillo.

Amlodipino. Por su vida media muy larga y su buena tolerabilidad, el amlodipino es un fármaco efectivo para el tratamiento de la angina y la hipertensión; además solo se toma una vez al día, lo cual lo diferencia de otros fármacos que requieren 2 o 3 dosis diarias. Tiene pocos efectos secundarios, fundamentalmente edema de tobillo. En un estudio clínico de 24 meses, el amlodipino (10 mg/día) se asoció con una reducción de la revascularización coronaria y la hospitalización por angina en pacientes con SCC y presión arterial normal (alrededor del 75% tratados con un BB)²³³. El amlodipino (5–10 mg/día) redujo más eficazmente la isquemia inducida por el ejercicio que el BB atenolol (50 mg/día), aunque la combinación de ambos fármacos es incluso mejor²³⁴. Sin embargo, la combinación de BCC y BB habitualmente está infrautilizada, incluso en algunos estudios sobre el «tratamiento óptimo» de la angina estable de esfuerzo.

3.3.1.6. Ivabradina. Varios estudios han demostrado que la ivabradina no es inferior al atenolol o el amlodipino para el tratamiento de la angina y la isquemia en pacientes con SCC^{235,236}. La combinación de ivabradina (7,5 mg 2 veces al día) y atenolol dio como resultado un mejor control de la frecuencia cardiaca y de los síntomas anginosos²³⁷. En 10.917 pacientes con angina limitante reclutados en el estudio BEAUTIFUL para la evaluación de la morbimortalidad, la ivabradina no redujo la variable principal compuesta de muerte CV, hospitalización por IM o IC²³⁸. Asimismo, en el estudio SIGNIFY, que incluyó a 19.102 pacientes con EC, sin IC clínica y una frecuencia cardiaca \geq 70 lpm, no hubo una diferencia

significativa en la incidencia de la variable principal compuesta de muerte de causa CV o IM no mortal entre el grupo asignado a ivabradina y el grupo de placebo²³⁹. La ivabradina se asoció con una mayor incidencia de la variable principal entre 12.049 pacientes con angina limitante, pero no en los pacientes sin esta ($p = 0,02$ para la interacción). En 2014, la EMA formuló recomendaciones para la reducción del riesgo de bradicardia y la monitorización de pacientes tratados con ivabradina²⁴⁰. En resumen, los datos disponibles respaldan el uso de ivabradina como fármaco de segunda línea en pacientes con SCC.

3.3.1.2.5. Nicorandil

El nicorandil es un nitrato derivado de la nicotinamida, cuyo efecto antianginoso es similar al de los nitratos y los BB^{241–244}. Los efectos secundarios incluyen náusea, vómitos y potencialmente ulceración de la boca, los intestinos y las mucosas²⁴⁵.

En el estudio IONA, que incluyó a 5.126 pacientes y grupo de control, el nicorandil redujo significativamente la incidencia de la variable compuesta de muerte por EC, IM no mortal o ingreso no programado por sospecha de angina en pacientes con SCC, pero no tuvo efectos en la variable compuesta de muerte por cardiopatía isquémica o IM no mortal²⁴⁶. Estos resultados respaldan el uso de nicorandil como fármaco de segunda línea para pacientes con SCC.

3.3.1.2.6. Ranolazina

La ranolazina es un inhibidor selectivo de la corriente tardía de sodio. Los efectos secundarios incluyen mareo, náusea y estreñimiento. Además, la ranolazina aumenta el intervalo QT corregido y, por ello, se debe usar con precaución en pacientes con intervalo QT largo o tratados con fármacos que prolongan el intervalo QT.

En un estudio que incluyó grupo de control y a 6.560 pacientes con SCA sin elevación del segmento ST, la adición de ranolazina al tratamiento estándar no redujo la incidencia de la variable de eficacia compuesta de muerte CV, IM o isquemia recurrente²⁴⁷. Sin embargo, en el subgrupo relativamente numeroso de pacientes con angina crónica ($n = 3.565$), se observó una reducción significativa de la isquemia recurrente, menos empeoramiento de la angina y menos intensificación del tratamiento antianginoso²⁴⁸. En otro estudio aleatorizado de pacientes con diabetes y EC tratados con 1 o 2 fármacos antianginosos, la ranolazina redujo la angina y el uso de nitroglicerina sublingual con buena tolerabilidad²⁴⁹. En el estudio RIVER-PCI, la ranolazina no redujo la incidencia de la variable compuesta de revascularización indicada por isquemia o

ingreso sin revascularización en 2.651 pacientes con historia de angina crónica y revascularización incompleta tras la ICP, incluidos los pacientes sometidos o no a ICP indicada por EC, ni tampoco redujo los síntomas anginosos al año^{250,251}. Estos resultados respaldan el uso de la ranolazina como fármaco de segunda línea para pacientes con SCC y angina refractaria a tratamiento habitual con BB, BCC y/o nitratos de acción prolongada. Por el contrario, no hay evidencia que respalde el uso de ranolazina en pacientes con SCC y revascularización incompleta tras ICP.

3.3.1.2.7. Trimetazidina

La trimetazidina parece tener un perfil hemodinámicamente neutro²⁵². La trimetazidina (35 mg/12 h) combinada con un BB (atenolol) mejoró la isquemia miocárdica inducida por el esfuerzo, como muestra la revisión realizada por la EMA en junio de 2012^{253,254}. Sigue estando contraindicada en la enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores, como temblor, rigidez muscular, trastornos de la marcha y síndrome de piernas inquietas. Un metanálisis realizado en 2014 de 13 estudios mayoritariamente chinos que incluyeron a 1.682 pacientes mostró que el tratamiento con trimetazidina añadido a otros fármacos antianginosos se asoció con un menor número semanal de ataques de angina, menor uso semanal de nitroglicerina, mayor tiempo hasta una depresión de 1 mm en el segmento ST, mayor carga total de trabajo y mayor duración del ejercicio pico que el tratamiento con otros fármacos antianginosos para la angina estable²⁵⁵. Estos resultados respaldan el uso de trimetazidina como fármaco de segunda línea para pacientes con SCC cuyos síntomas no se controlan bien o que no toleran otros medicamentos para la angina de pecho.

3.3.1.2.8. Alopurinol

En 2010, un estudio aleatorizado con *crossover* que incluyó a 65 pacientes con EC mostró que una dosis diaria de 600 mg de alopurinol aumentó el tiempo hasta la depresión del segmento ST y la angina²⁵⁶. Un estudio observacional en el que el alopurinol se administró en 29.298 ocasiones mostró una asociación entre el uso de alopurinol y una reducción del riesgo de IM en ancianos, especialmente cuando se administró durante más de 2 años²⁵⁷. Sin embargo, no se ha establecido por ahora la utilidad del alopurinol para reducir la incidencia de eventos clínicos en las ECV²⁵⁸.

Se ha propuesto una estrategia escalonada para el tratamiento antiisquémico en los SCC que depende de algunas características basales de los pacientes (figura 8). En caso de una respuesta

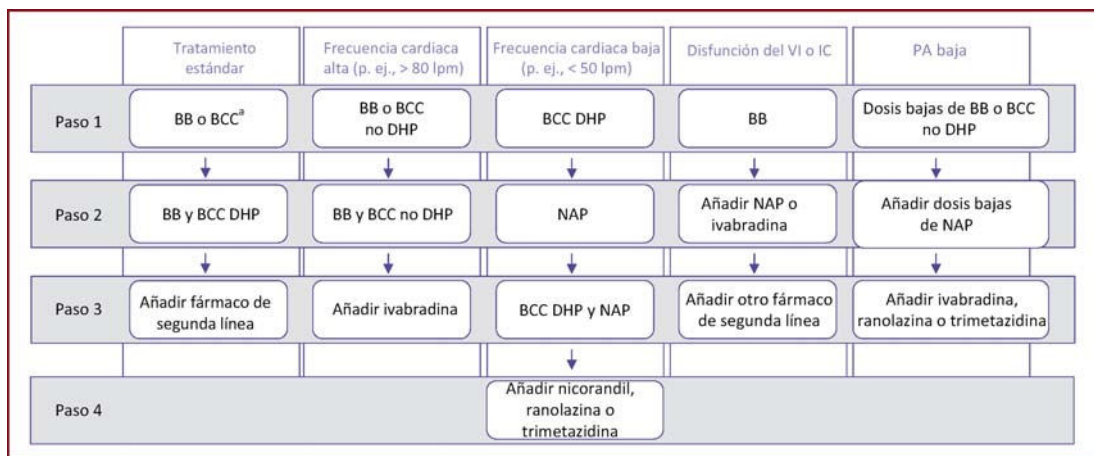


Figura 8. Estrategia gradual para el tratamiento antiisquémico a largo plazo en pacientes con síndrome coronario crónico y características basales específicas. BB: bloqueador beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio (de cualquier clase); DHP: dihidropiridínico; IC: insuficiencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; NAP: nitrato de acción prolongada; PA: presión arterial; VI: ventrículo izquierdo. ^aSe debe considerar la combinación de un BB y un BCC no DHP como primer paso; se puede considerar la combinación de un BB o un BCC con un fármaco de segunda línea como primer paso; ^b La combinación de un BB y un BDD no DHP inicialmente debe usar dosis bajas de cada medicamento bajo estrecho control de tolerancia, particularmente la frecuencia cardiaca y presión arterial; ^c Las dosis bajas de BB o de BDD no DHP deben usarse bajo un estrecho control de la tolerancia, particularmente la frecuencia cardiaca y la presión arterial; ^d La ivabradina no debe combinarse con BDD no DHP; ^e Considere añadir el fármaco elegido en el paso 2 al probado en el paso 1 si la presión arterial permanece sin cambios.

incompleta o mala tolerancia, está justificado proceder con el siguiente paso. La estrategia debe adaptarse a las características y preferencias de cada paciente, por lo que no siempre se debe seguir los pasos indicados en la **figura 8**.

3.3.1.3. Pacientes con presión arterial baja

En pacientes con PA baja, el tratamiento antianginoso debe instaurarse a dosis muy bajas, preferentemente con fármacos que no tengan efectos en la PA, o con poco efecto. Se puede comenzar con dosis bajas de BB o BCC no DHP vigilando la tolerancia. Se puede usar también ivabradina (en pacientes en ritmo sinusal), ranolazina o trimetazidina.

3.3.1.4. Pacientes con frecuencia cardiaca baja

La frecuencia cardiaca elevada tiene una relación lineal con los eventos CV y se ha demostrado el beneficio de la reducción de la frecuencia cardiaca como objetivo de tratamiento mediante distintos fármacos en pacientes con SCC^{203,259–261}. Sin embargo, en pacientes con bradicardia basal (< 60 lpm), se debe evitar el uso de fármacos reductores de la frecuencia cardiaca (BB, ivabradina y BCC reductores de la frecuencia cardiaca), y si fueran necesarios, se usarán con precaución comenzando con dosis muy bajas. Son preferibles los fármacos antianginosos sin efecto reductor de la frecuencia cardiaca.

(Continuación)

Recomendaciones sobre fármacos antiisquémicos para pacientes con síndrome coronario crónico

Se debe considerar la administración de nicorandil ^{241–244,246} , ranolazina ^{248,265} , ivabradina ^{235–237} o trimetazidina ^{252,255} como tratamiento de segunda línea para reducir la frecuencia de la angina y mejorar la tolerancia al ejercicio para sujetos que no toleran, tienen contraindicaciones o cuyos síntomas no se controlan adecuadamente con BB, BCC y nitratos de acción prolongada	Ila	B
Para sujetos con la frecuencia cardiaca y la presión arterial basales bajas, se puede considerar la administración de ranolazina o trimetazidina como fármacos de primera línea para reducir la frecuencia de la angina y mejorar la tolerancia al ejercicio	Ilb	C
Para algunos pacientes seleccionados, se puede considerar la combinación de un BB o un BCC con fármacos de segunda línea (ranolazina, nicorandil, ivabradina o trimetazidina) como tratamiento de primera línea, dependiendo de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la tolerancia ¹⁹⁸	Ilb	B
No se recomienda el uso de nitratos en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva ²⁶⁶ ni el uso concomitante de inhibidores de la fosfodiesterasa ²⁶⁷	III	B

©ESC 2019

BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; DHP: dihidropiridínicos; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cNo se ha demostrado ningún beneficio para el pronóstico.

Recomendaciones sobre fármacos antiisquémicos para pacientes con síndrome coronario crónico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Consideraciones generales</i>		
El tratamiento médico de pacientes sintomáticos requiere 1 o más fármacos para el alivio de la angina/ isquemia combinados con fármacos para la prevención de eventos	I	C
Se recomienda instruir a los pacientes sobre la enfermedad, los factores de riesgo y la estrategia de tratamiento	I	C
Se recomienda evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento médico en un plazo adecuado (p. ej., 2–4 semanas después de la instauración de un fármaco) ²⁶²	I	C
<i>Alivio de la angina/isquemia^c</i>		
Se recomienda la administración de nitratos de acción corta para el alivio inmediato de la angina de esfuerzo ^{195,263}	I	B
Está indicado el tratamiento de primera línea con BB o BCC para controlar la frecuencia cardiaca y los síntomas ^{205,264}	I	A
Si los síntomas de angina no se controlan adecuadamente con un BB o un BCC, se debe considerar la combinación de un BB con un BCC DHP	Ila	C
Se debe considerar el tratamiento inicial de primera línea con la combinación de un BB y un BCC no DHP ^{194,198,264}	Ila	B
Se debe considerar la administración de nitratos de acción prolongada como segunda línea de tratamiento cuando el tratamiento inicial con un BB o un BCC no DHP está contraindicado, no se tolera o no controla adecuadamente los síntomas de angina ^{200,201}	Ila	B
Cuando se prescriben nitratos de acción prolongada, se debe considerar un periodo de tiempo sin nitratos o a dosis bajas para reducir la tolerancia ²⁰¹	Ila	B

3.3.2. Prevención de eventos

3.3.2.1. *Antiagregantes plaquetarios.* La trombosis coronaria sintomática está causada por la activación y agregación plaquetarias, que fundamenta el tratamiento antiagregante en pacientes con SCC, dado el equilibrio favorable entre la prevención de eventos isquémicos y el riesgo hemorrágico. El tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) con ácido acetilsalicílico y un inhibidor oral del P2Y₁₂ es la base del tratamiento antitrombótico tras el IM o ICP.

3.3.2.1.1. *Ácido acetilsalicílico a dosis bajas.* El ácido acetilsalicílico actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 plaquetaria y, por lo tanto, de la producción de tromboxano, que normalmente es completa con dosis mantenidas ≥ 75 mg/día. Los efectos secundarios gastrointestinales del ácido acetilsalicílico aumentan con dosis más altas y la evidencia actual apoya el uso de dosis diarias de 75–100 mg para la prevención de eventos isquémicos en pacientes con EC, con o sin historia de IM^{268–270}. Dado que el ácido acetilsalicílico inhibe la ciclooxigenasa 1 de forma constante y predecible en los pacientes que cumplen el tratamiento, no son necesarias pruebas de la función plaquetaria para monitorizar la respuesta individual²⁷¹. Aunque otros antiinflamatorios no esteroideos no selectivos inhiben de manera reversible la ciclooxigenasa 1, como el ibuprofeno, no se recomienda su uso como tratamiento alternativo para los pacientes con intolerancia al ácido acetilsalicílico por sus efectos adversos en el riesgo CV²⁷².

3.3.2.1.2. *Inhibidores orales del P2Y₁₂.* Los inhibidores del P2Y₁₂ actúan como antagonistas del receptor plaquetario P2Y₁₂, por lo que inhiben la activación plaquetaria y la formación de trombos

arteriales. El clopidogrel y el prasugrel son profármacos de la tienopiridina que bloquean irreversiblemente el P2Y₁₂ mediante metabolitos activos. El ticagrelor es un inhibidor reversible del receptor del P2Y₁₂ que no requiere activación metabólica.

El estudio CAPRIE mostró un ligero beneficio del clopidogrel y un perfil de riesgo similar, comparado con el ácido acetilsalicílico, para la prevención de eventos CV en pacientes con historia de IM, ictus o EAP²⁷³. El análisis por subgrupos indicó un mayor beneficio del clopidogrel para los pacientes con EAP. Aunque su efecto antiagregante es menor, el clopidogrel demostró una eficacia similar al ticagrelor en pacientes con EAP²⁷⁴. El clopidogrel está limitado por efectos farmacodinámicos que afectan a la conversión de su metabolito activo, que se asocian parcialmente con variantes de pérdida de función del gen *CYP2C19* y que llevan a la falta de eficacia del clopidogrel en algunos pacientes²⁷¹. Los fármacos que inhiben el *CYP2C19*, como omeprazol, pueden reducir la respuesta al clopidogrel²⁷⁵.

El prasugrel tiene un efecto antiagregante más rápido, más predecible y, en término medio, mayor que el clopidogrel y no es sensible a interacciones entre fármacos ni al efecto de variantes de pérdida de función del *CYP2C19*. El prasugrel es más eficaz que el clopidogrel para pacientes con SCA tratados con ácido acetilsalicílico y sometidos a ICP, pero no para los pacientes con SCA que reciben tratamiento farmacológico^{276,277}. El prasugrel, comparado con clopidogrel, se asoció con más complicaciones hemorrágicas mortales y no mortales en pacientes con SCA sometidos a ICP, produciendo aparentemente un daño en pacientes con historia de ictus isquémico y una falta de beneficio en pacientes mayores de 75 años y en pacientes con un peso corporal < 60 kg²⁷⁶.

El ticagrelor tiene el nivel más alto y predecible de inhibición del P2Y₁₂ en pacientes que cumplen con el tratamiento de mantenimiento²¹⁹, además de un inicio más rápido de la acción y una interrupción más rápida y predecible de la acción, comparado con clopidogrel^{278–280}. El ticagrelor en monoterapia parece tener un perfil similar de eficacia y seguridad que el ácido acetilsalicílico en monoterapia para pacientes sometidos previamente a ICP²⁸¹. El ticagrelor (con una dosis de carga de 180 mg seguida de 90 mg 2 veces al día) logró una mayor reducción de los eventos isquémicos, comparado con clopidogrel, en pacientes con SCA tratados con el ácido acetilsalicílico, independientemente de la estrategia de revascularización, pero con más eventos hemorrágicos no mortales^{282,283}. El ticagrelor en dosis de 90 o 60 mg 2 veces al día redujo la incidencia del criterio de valoración compuesto de IM, ictus o muerte CV, comparado con placebo, en pacientes estables tratados con ácido acetilsalicílico que habían sufrido un IM 1–3 años antes²⁸⁴. Ambas dosis de ticagrelor se asociaron con un incremento de hemorragias no mortales, pero no de las mortales. Estas dosis de ticagrelor tuvieron un perfil de eficacia y seguridad equivalente que se demostró al alcanzar niveles similares de inhibición plaquetaria²⁸⁵. El ticagrelor puede producir disnea, que suele ser transitoria, leve y tolerable, aunque en algunas ocasiones es preciso cambiar a una tienopiridina^{286,287}. El ticagrelor se metaboliza mediante el citocromo P3A (*CYP3A*) y, consecuentemente, no debe utilizarse con inhibidores o inductores potentes del *CYP3A*.

No se ha establecido el momento óptimo para iniciar la inhibición del P2Y₁₂ antes de la coronariografía y posible ICP en pacientes con SCC pero, con base en el mayor uso del acceso radial y la experiencia clínica, se puede considerar el pretratamiento con clopidogrel para los pacientes con una probabilidad alta de ICP²⁸⁴. Algunos estudios farmacodinámicos respaldan el uso de prasugrel o ticagrelor en indicaciones no autorizadas para pacientes estables que van a someterse a ICP electiva y tienen un riesgo alto de trombosis del *stent*, aunque no se ha establecido el equilibrio entre la eficacia y la seguridad de esta estrategia terapéutica²⁸⁸.

3.3.2.1.3. Duración del tratamiento antiagregante plaquetario doble. Tras la ICP para la angina estable, el TAPD durante 6 meses alcanza el equilibrio óptimo entre eficacia y seguridad para la mayoría de los pacientes²⁸⁴. La interrupción prematura de la inhibición del P2Y₁₂ se asocia con un aumento del riesgo de trombosis del *stent*, por lo que se desaconseja²⁸⁴. No obstante, se puede considerar una duración más corta del TAPD para pacientes con riesgo de hemorragia potencialmente mortal cuando el riesgo de trombosis del *stent* transcurridos 1–3 meses sea muy bajo²⁸⁴. Según los estudios de fase III, la duración estándar recomendada para el TAPD después de un SCA es de 12 meses, aunque se puede valorar una duración más corta para los pacientes con riesgo hemorrágico alto^{11,284}. Un estudio sobre TAPD para pacientes sometidos a ICP mostró que el tratamiento con clopidogrel o prasugrel durante más de 12 meses redujo la incidencia de eventos isquémicos y trombosis del *stent*, sin beneficios en la mortalidad y con mayor riesgo de sangrado²⁸⁹. En pacientes tratados por IM se observó un mayor beneficio del tratamiento prolongado con clopidogrel o prasugrel²⁹⁰.

El estudio PEGASUS-TIMI 54 demostró que el tratamiento prolongado con ticagrelor (60 o 90 mg 2 veces al día), instaurado en pacientes estables al menos 1 año después del IM, redujo los eventos isquémicos, pero a costa de más hemorragias no mortales²⁸⁴. La dosis de 60 mg se toleró mejor y en muchos países está aprobada para esta indicación. El análisis por subgrupos demostró mayores reducciones absolutas de los eventos isquémicos con el tratamiento prolongado con ticagrelor (60 mg 2 veces al día) en pacientes con alto riesgo tras el IM con diabetes, EAP o EC multivaso^{291–293}.

3.3.2.2. Anticoagulantes en el ritmo sinusal. Los anticoagulantes inhiben la acción y la formación de trombina, la cual tiene un papel fundamental en la coagulación y la activación plaquetaria. Consecuentemente, los anticoagulantes reducen el riesgo de eventos trombóticos. La mayor seguridad y eficacia del TAPD para la prevención de la trombosis del *stent*, comparado con el ácido acetilsalicílico y la anticoagulación, llevaron al abandono de esta estrategia a favor del TAPD tras la ICP²⁸⁴. La combinación de tratamiento antiagregante plaquetario y tratamiento anticoagulante con dosis estándar de warfarina o apixabán para la prevención secundaria en los SCA se asoció con un equilibrio desfavorable entre la eficacia y el riesgo hemorrágico^{294,295}. No obstante, estudios recientes han renovado el interés por la combinación de dosis bajas de anticoagulantes y tratamiento antiagregante plaquetario.

3.3.2.2.1. Rivaroxabán a dosis bajas. El rivaroxabán es un inhibidor del factor Xa que se ha estudiado a dosis bajas (2,5 mg 2 veces al día) en varias poblaciones de pacientes en ritmo sinusal; esta dosis corresponde a un cuarto de la dosis que se emplea para la anticoagulación en pacientes con FA. Comparado con placebo, el rivaroxabán en dosis de 2,5 mg 2 veces al día redujo el criterio de valoración compuesto de IM, ictus o muerte CV en pacientes estables tratados predominantemente con ácido acetilsalicílico y clopidogrel tras un SCA, a expensas de un aumento de las hemorragias, pero con evidencia de una reducción de la mortalidad CV²⁹⁶. Posteriormente, el estudio COMPASS comparó este régimen de tratamiento combinado con ácido acetilsalicílico frente a ácido acetilsalicílico solo o rivaroxabán solo (5 mg 2 veces al día) en pacientes con SCC o EAP, y se demostró una reducción de los eventos isquémicos a expensas de un aumento del riesgo de hemorragia predominantemente no mortal²⁹⁷. Hay que señalar que no se cumplieron los umbrales predeterminados para la mortalidad CV y por cualquier causa. Se observaron mayores reducciones del riesgo absoluto en pacientes con alto riesgo y diabetes, EAP o enfermedad renal crónica moderada, así como en fumadores activos. En el estudio GEMINI-

ACS se comparó el rivaroxabán en dosis de 2,5 mg 2 veces al día frente a ácido acetilsalicílico en pacientes tratados con un inhibidor del P2Y₁₂ que estaban estables tras la ICP. Los resultados indican un perfil similar de seguridad para el rivaroxabán y el ácido acetilsalicílico en este contexto, pero son necesarios estudios grandes que corroboren este hallazgo²⁹⁸. Además, se desconoce en qué medida es seguro realizar una ICP sin pretratamiento con ácido acetilsalicílico.

3.3.2.2.2. *Anticoagulantes en la fibrilación auricular.* El tratamiento anticoagulante está recomendado para pacientes con fibrilación auricular (FA) y SCC para reducir el riesgo de ictus y otros eventos isquémicos. En pacientes con FA, los anticoagulantes se han demostrado superiores al ácido acetilsalicílico en monoterapia o el TAPD con clopidogrel para la prevención del ictus, por lo que están recomendados para esta indicación²⁹⁹. Cuando se inicie la anticoagulación en un paciente con FA elegible para tratamiento con uno de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) (apixabán, dabigatrán, edoxabán o rivaroxabán), se recomienda el uso de estos fármacos en lugar de un antagonista de la vitamina K (AVK)²⁹⁹.

3.3.2.3.1. *Combinación de tratamientos anticoagulante y antiagregante plaquetario tras la ICP para pacientes con FA u otra indicación de anticoagulación oral*

Hasta la fecha no se han realizado estudios dedicados específicamente a pacientes con SCC y FA sometidos a ICP, por lo que las decisiones se tienen que fundamentar en estudios clínicos que han incluido un gran porcentaje de pacientes con SCA. En cuanto al tratamiento periprocedimiento, se recomienda evitar la suspensión de AVK, siempre que sea factible, mientras que el tratamiento con un NACO se debe interrumpir 12-48 h antes de la ICP electiva, dependiendo de la función renal y del régimen particular del fármaco³⁰⁰. Es preferible el acceso radial y la administración de heparina no fraccionada durante el procedimiento (dosis estándar de 70-100 U/kg o dosis reducida de 30-50 U/kg para los pacientes que continúan el tratamiento con un AVK)³⁰⁰. Está recomendado el pretratamiento con ácido acetilsalicílico 75-100 mg/día y clopidogrel (dosis de carga de 300-600 mg para los pacientes que no reciben tratamiento de mantenimiento), en lugar de prasugrel o ticagrelor³⁰⁰. Los pacientes tratados con un AVK que reciben ácido acetilsalicílico y clopidogrel tras la ICP deben tener un objetivo de INR entre 2,0-2,5, con un tiempo en rango terapéutico > 70%³⁰⁰. Realizado con posterioridad a otros estudios sobre tratamientos antitrombóticos tras la ICP evaluados en la edición anterior de la guía^{88,284}, el estudio AUGUSTUS (sin enmascaramiento, con diseño factorial 2 × 2, aleatorización y grupo de control) mostró, en primer lugar, que el apixabán en dosis de 5 mg 2 veces al día (es decir, la dosis indicada para la profilaxis de la trombosis en la FA) se asoció con una menor incidencia de hemorragias mayores o clínicamente relevantes que los AVK, y en segundo lugar, que el ácido acetilsalicílico, comparado con placebo, se asoció con una incidencia de hemorragias significativamente mayor, lo que demuestra que el apixabán y placebo además de un inhibidor del P2Y₁₂ (mayoritariamente clopidogrel) fue la combinación más segura³⁰¹. Sin embargo, hubo un número mayor pero no estadísticamente significativo de trombosis del *stent* con placebo que con ácido acetilsalicílico y el estudio no tenía suficiente potencia estadística para evaluar esta diferencia entre grupos³⁰¹. Por consiguiente, cuando se considere que prevalece el riesgo trombotico sobre el riesgo hemorrágico, se recomienda el tratamiento triple (anticoagulación oral, ácido acetilsalicílico y clopidogrel) durante 1 mes o más para cubrir el periodo en el que se estima que el riesgo de trombosis del *stent* es superior al riesgo de sangrado^{300,301}. En la actualidad no hay evidencia suficiente para apoyar el uso de tratamiento doble con anticoagulación oral

y ticagrelor o prasugrel como alternativa al tratamiento triple^{300,301}.

3.3.2.3.2. *Tratamiento combinado a largo plazo para pacientes con FA u otra indicación de anticoagulación*

Se recomienda generalmente la ACO en monoterapia durante 6-12 meses después de la ICP para pacientes con FA, ya que no hay datos específicos que respalden el tratamiento a largo plazo con un ACO y un fármaco antiagregante plaquetario; sin embargo, para algunos pacientes con riesgo isquémico alto se puede considerar el tratamiento doble con un ACO y ácido acetilsalicílico o clopidogrel³⁰⁰.

3.3.2.3.3. *Inhibidores de la bomba de protones.* Los inhibidores de la bomba de protones reducen el riesgo hemorrágico gastrointestinal en pacientes que reciben tratamiento antiagregante y pueden ser útiles para mejorar la seguridad²⁷⁵. El uso a largo plazo de inhibidores de la bomba de protones se asocia con hipomagnesemia, pero no se ha determinado la utilidad de la monitorización de la concentración sérica de magnesio. Los inhibidores de la bomba de protones que inhiben el CYP2C19, particularmente omeprazol y esomeprazol, pueden reducir la respuesta farmacodinámica al clopidogrel. Aunque no se ha demostrado que esto influya en el riesgo de eventos isquémicos o trombosis del *stent*, generalmente se desaconseja la coadministración de omeprazol o esomeprazol con clopidogrel.

3.3.2.3.4. *Cirugía cardíaca y tratamiento antitrombótico.* Normalmente los pacientes con SCC que van a someterse a cirugía cardíaca electiva deben continuar el tratamiento con ácido acetilsalicílico, mientras que otros fármacos antitrombóticos se deben suspender durante distintos intervalos dependiendo de la duración de la acción y la indicación (prasugrel, ≥ 7 días antes; clopidogrel, ≥ 5 días antes; ticagrelor, ≥ 3 días antes, y rivaroxabán, apixabán, edoxabán y dabigatrán, 1-2 días antes, dependiendo de la dosis y la función renal). Reinstaurar el tratamiento con ácido acetilsalicílico tras la CABG puede mejorar la permeabilidad de los injertos³⁰². No está claro el papel del TAPD o del tratamiento doble con ácido acetilsalicílico y rivaroxabán tras la CABG por falta de estudios prospectivos grandes. Sin embargo, los resultados de varios estudios indican que el DTAP, comparado con ácido acetilsalicílico en monoterapia, se asocia con tasas más altas de permeabilidad de los injertos^{284,303,304}.

3.3.2.3.5. *Cirugía no cardíaca y tratamiento antitrombótico.* La cirugía no cardíaca se asocia con un aumento del riesgo de IM. Siempre que sea posible, después de una ICP se recomienda aplazar la cirugía electiva hasta que se complete el curso recomendado de TAPD. Normalmente, esto implica retrasar la cirugía durante 6 meses tras la ICP, aunque un equipo multidisciplinario que incluya un cardiólogo intervencionista, si está clínicamente indicado, podría valorar un plazo de 3-6 meses. En la mayoría de los procedimientos quirúrgicos se debe continuar el tratamiento con ácido acetilsalicílico, ya que el beneficio es mayor que el riesgo hemorrágico, pero podría no ser apropiado para los procedimientos asociados con un riesgo hemorrágico extremadamente alto (procedimientos intracraneales, resección transuretral de próstata, procedimientos intraoculares, etc.)²⁸⁴. El estudio COMPASS, que incluyó a pacientes con SCC e historia de revascularización periférica, demostró los beneficios del ácido acetilsalicílico y rivaroxabán (2,5 mg 2 veces al día), comparado con ácido acetilsalicílico solo, en cuanto a la reducción de eventos adversos mayores en las extremidades inferiores y la mortalidad, lo cual indica la necesidad de estratificar el riesgo de enfermedad aterosclerótica en los pacientes sometidos a cirugía vascular no cardíaca^{305,306}.

Recomendaciones para la prevención de eventos I

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Tratamiento antitrombótico para pacientes con SCC en ritmo sinusal</i>		
Se recomienda AAS 75-100 mg/día para pacientes con antecedentes de IAM o revascularización ²⁷⁰	I	A
Está recomendado el uso de clopidogrel 75 mg/día como alternativa al AAS para pacientes con intolerancia a este ²⁷³	I	B
Puede ser preferible el uso de clopidogrel 75 mg/día en vez de AAS para pacientes sintomáticos o asintomáticos con EAP o antecedente de ictus isquémico o AIT ²⁷³	IIB	B
Se puede considerar la administración de AAS 75-100 mg/día para pacientes sin antecedente de IM o revascularización pero con evidencia confirmada de EC en pruebas de imagen	IIB	C
Se debe considerar la adición de un segundo fármaco antitrombótico al AAS para la prevención secundaria a largo plazo en pacientes con riesgo alto de eventos isquémicos ^c sin riesgo hemorrágico alto (véanse las opciones en la tabla 9) ^{289,296,297,307}	Ila	A
Se puede considerar la adición de un segundo fármaco antitrombótico al AAS para la prevención secundaria a largo plazo en pacientes con riesgo moderadamente aumentado de eventos isquémicos ^e sin riesgo hemorrágico alto (véanse las opciones en la tabla 9) ^{289,296,297,307}	IIB	A
<i>Tratamiento antitrombótico tras ICP para pacientes con SCC en ritmo sinusal</i>		
Se recomienda AAS 75-100 mg/día tras el implante de stents ²⁸⁴	I	A
Se recomienda clopidogrel 75 mg/día tras una dosis de carga apropiada (p. ej., 600 mg o > 5 días de tratamiento de mantenimiento), además del AAS, durante los 6 meses siguientes al implante, independientemente del tipo de stent, excepto cuando esté indicada una duración más corta (1-3 meses) debido al riesgo o la incidencia de hemorragia potencialmente mortal ²⁸⁴	Ila	A
Se debe considerar la administración de clopidogrel 75 mg/día tras una dosis de carga apropiada (p. ej., 600 mg o > 5 días de tratamiento de mantenimiento) durante 3 meses para los pacientes con riesgo más alto de hemorragia potencialmente mortal ²⁸⁴	Ila	A
Se puede considerar la administración de clopidogrel 75 mg/día tras una dosis de carga apropiada (p. ej., 600 mg o > 5 días de tratamiento de mantenimiento) durante 1 mes para pacientes con riesgo muy alto de hemorragia potencialmente mortal ²⁸⁴	IIB	C
Se puede considerar el uso de prasugrel o ticagrelor, al menos como tratamiento inicial, en situaciones específicas de alto riesgo en el implante electivo de stents (p. ej., expansión no óptima del stent u otras características del procedimiento asociadas con alto riesgo de trombosis del stent, implante complejo en TCI o multivaso) o cuando no se pueda administrar TAPD por intolerancia al AAS	IIB	C
<i>Tratamiento antitrombótico para pacientes con SCC y FA</i>		
Cuando se instaure anticoagulación oral en pacientes con FA candidatos a NACO ^f , es preferible el uso de este tipo de fármacos en lugar de AVK ^{299-301,308-311}	I	A
Se recomienda tratamiento ACO (NACO o AVK con un tiempo en rango terapéutico > 70%) para pacientes con FA y una puntuación ^g CHA ₂ DS ₂ -VAS _c ≥ 2 los varones y ≥ 3 las mujeres ²⁹⁹	I	A
Se debe considerar el tratamiento ACO (NACO o AVK con un tiempo en rango terapéutico > 70%) para pacientes con FA y una puntuación ^g CHA ₂ DS ₂ -VAS _c ≥ 1 los varones y ≥ 2 las mujeres ²⁹⁹	Ila	B

(Continuación)

Recomendaciones para la prevención de eventos I

Se puede considerar la administración de AAS 75-100 mg/día (o clopidogrel 75 mg/día), además de ACO a largo plazo, para pacientes con FA, antecedente de IAM y riesgo alto de eventos isquémicos recurrentes ^c que no tienen un riesgo hemorrágico alto ^{d0,295,297,299}	IIB	B
<i>Tratamiento antitrombótico para pacientes con FA u otra indicación de ACO sometidos a ICP</i>		
Se recomienda la administración periprocedimiento de AAS y clopidogrel para pacientes sometidos a implante de stents coronarios	I	C
Para pacientes elegibles para el tratamiento con un NACO, se recomienda el uso de un NACO (apixabán 5 mg/12 h, dabigatrán 150 mg/12 h, edoxabán 60 mg/día o rivaroxabán 20 mg/día) ^f , en lugar de un AVK, combinado con tratamiento antiagregante plaquetario ^{300,301,308,310,311}	I	A
Cuando se administre rivaroxabán y se considere que el riesgo hemorrágico prevalece sobre el riesgo de trombosis del stent ^h o ictus isquémico ^g , se debe considerar el uso de dosis de rivaroxabán de 15 mg/día en lugar de 20 mg/día mientras dure el tratamiento antiagregante plaquetario concomitante con 1 o 2 fármacos ^{300,301,308,310}	Ila	B
Cuando se administre dabigatrán y se considere que el riesgo hemorrágico ^d prevalece sobre el riesgo de trombosis del stent o ictus isquémico ^g , se debe considerar el uso de una dosis de dabigatrán de 110 mg/12 h en lugar de 150 mg/12 h mientras dure el tratamiento antiagregante concomitante con 1 o 2 fármacos ^{300,301,308}	Ila	B
Tras una ICP sin complicaciones, se debe considerar la suspensión temprana (≤ 1 semana) del AAS y la continuación del tratamiento doble con un ACO y clopidogrel, siempre que el riesgo de trombosis del stent sea bajo o cuando se considere que el riesgo hemorrágico prevalece sobre el riesgo de trombosis del stent ^h , independientemente del tipo de stent implantado ^{301,308-310}	Ila	B
Se debe considerar el tratamiento triple con AAS, clopidogrel y un ACO durante al menos 1 mes cuando el riesgo de trombosis del stent ^h sea mayor que el riesgo hemorrágico. La duración total del tratamiento (≤ 6 meses) se decidirá según la evaluación de dichos riesgos y se especificará claramente antes del alta	Ila	C
Para pacientes con indicación de tratamiento con un AVK combinado con AAS o clopidogrel, se debe regular cuidadosamente la dosis del AVK con una razón internacional normalizada en el intervalo de 2,0-2,5 y un tiempo en rango terapéutico > 70% ^{300,301,308-310}	Ila	B
Se puede considerar el tratamiento doble con un ACO y ticagrelor o prasugrel como alternativa al tratamiento triple con un ACO, AAS y clopidogrel para pacientes con riesgo moderado o alto de trombosis del stent ^h , independientemente del tipo de stent implantado	IIB	C
No se recomienda el uso de ticagrelor o prasugrel como parte del tratamiento antitrombótico triple con AAS y un ACO	III	C
<i>Uso de inhibidores de la bomba de protones</i>		
Se recomienda el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones para pacientes que toman AAS en monoterapia, TAPD o ACO en monoterapia que tienen riesgo alto de hemorragia gastrointestinal ²⁸⁴	I	A

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonista de la vitamina K; CHA₂DS₂-VAS_c: insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75

(doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer); EC: enfermedad coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; SCC: síndrome coronario crónico; TAPD: doble tratamiento antiagregante plaquetario; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEC multivaso difusa con al menos una de las siguientes características: DM que requiere tratamiento, IM recurrente, EAP o ERC con una TFGe de 15-59 ml/min/1,73 m².

^dAntecedente de hemorragia intracerebral o ictus isquémico, antecedente de otra afección intracraneal, hemorragia gastrointestinal o anemia recientes causados probablemente por pérdida gastrointestinal de sangre, otro trastorno gastrointestinal asociado con un aumento del riesgo hemorrágico, insuficiencia hepática, diátesis sanguínea o coagulopatía, edad muy avanzada o fragilidad o insuficiencia renal que requiere diálisis o con una TFGe < 15 ml/min/1,73 m².

^eAl menos una de las siguientes condiciones: EC multivaso/difusa, DM que requiere tratamiento, IM recurrente, EAP, IC o ERC con una TFGe de 15-59 ml/min/1,73 m².

^fConsulte la información sobre el uso de dosis reducidas de cada NACO para pacientes con ERC, peso corporal < 60 kg, edad > 75-80 años e interacciones del fármaco.

^gIC congestiva, edad ≥ 75 años (2 puntos), DM, antecedente de ictus/AIT/embolia (2 puntos), enfermedad vascular (EC confirmada en pruebas de imagen o coronariografía³¹², historia de IM, EAP o placa aórtica), edad 65-74 años y sexo femenino.

^hEl riesgo de trombosis del *stent* incluye: a) el riesgo de que ocurra la trombosis, y b) el riesgo de muerte en caso de trombosis del *stent*, ambos riesgos relacionados con las características anatómicas, clínicas y del procedimiento. Los factores de riesgo para pacientes con SCC incluyen: implante de *stents* en TCI, DA proximal o última arteria permeable; expansión no óptima del *stent*; longitud del *stent* > 60 mm; DM; ERC; bifurcación con 2 *stents* implantados; tratamiento de oclusión total crónica, y antecedente de trombosis del *stent* en pacientes que reciben tratamiento antitrombótico adecuado.

3.3.3. Estatinas y otros fármacos hipolipemiantes

La dislipemia requiere tratamiento farmacológico y modificaciones en el estilo de vida, según las recomendaciones de la guía específica³¹⁵. Los pacientes con EC establecida tienen un riesgo muy alto de eventos CV y se debe valorar su tratamiento con estatinas, independientemente de las cifras de cLDL. El objetivo de tratamiento es reducir el cLDL a < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o como mínimo un 50% si el valor basal es 1,8-3,5 mmol/l (70-135 mg/dl). Cuando no se puede alcanzar este nivel, se ha demostrado que la

adición de ezetimiba reduce el colesterol y los eventos CV en pacientes con SCA y en pacientes con diabetes³¹⁶, sin un efecto adicional en la mortalidad³¹⁷. Además del ejercicio, la dieta y el control del peso que se debe recomendar a todos los pacientes, algunos complementos dietéticos, como los fitoesteroles, pueden reducir en menor medida el cLDL, aunque no se ha demostrado que mejoren los resultados clínicos³¹⁸. Estos complementos también se emplean en pacientes con intolerancia a las estatinas, quienes constituyen un grupo con mayor riesgo de eventos CV³¹⁹. Estudios publicados desde 2015 han demostrado que los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (evolcumab³²⁰ y alirocumab³²¹⁻³²³) son efectivos para la reducción estable del cLDL a ≤ 1,3 mmol/l (50 mg/dl). En estudios de resultados, estos fármacos han demostrado reducir los eventos CV, principalmente isquémicos, con escaso impacto o sin impacto en la mortalidad³²⁴. Las concentraciones muy bajas de colesterol se toleran bien y se asocian con menos eventos³²⁵, pero el alto coste de los inhibidores de la PCSK9, inasequibles para muchos sistemas de salud³²⁶, y el desconocimiento de su seguridad a largo plazo han limitado su uso hasta la fecha. La aféresis de lipoproteínas de baja densidad y nuevos tratamientos, como el mipomersén y la lomitapida, requieren más investigación.

Para pacientes sometidos a ICP, se ha demostrado que la atorvastatina a dosis altas reduce la frecuencia de eventos periprocedimiento, en pacientes tanto no tratados antes con estatinas como en tratamiento crónico con estatinas³²⁷.

3.3.4. Bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los IECA pueden reducir la mortalidad, el IM, el ictus y la IC en los pacientes con disfunción del VI³²⁸⁻³³⁰, enfermedad vascular previa³³¹⁻³³³ y diabetes de alto riesgo³³⁴. Se recomienda considerar el uso de IECA (o antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARAI]) en caso de intolerancia) para el tratamiento de los pacientes con SCC e hipertensión, FEVI del 40%, diabetes o ERC, excepto cuando esté contraindicado (p. ej., insuficiencia renal grave, hiperpotasemia, etc.); sin embargo, no todos los estudios demostraron que los IECA reducen la mortalidad por cualquier causa, la mortalidad CV, el IM no mortal, el ictus o la IC en pacientes con aterosclerosis y la función del VI conservada^{331,332,335}. Un metanálisis que incluyó 24 estudios y 61.961 pacientes, documentó que, en pacientes con SCC sin IC, los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) redujeron los eventos CV y la muerte

Tabla 9

Opciones de tratamiento antitrombótico doble combinado con AAS 75-100 mg/día para pacientes con riesgo alto^a o moderado^b de eventos isquémicos y sin riesgo hemorrágico alto^c

Fármaco	Dosis	Indicación	Precauciones adicionales	Referencias
Clopidogrel	75 mg/día	Pacientes con antecedente de IM que han tolerado el TAPD durante 1 año		2890,290
	10 mg/día o 5 mg/día en caso de peso < 60 kg o edad > 75 años	Tras la ICP para pacientes con historia de IM que han tolerado el TAPD durante 1 año	Edad > 75 años	289,290,313
Rivaroxabán	2,5/12 h	Historia de IM > 1 año o EC multivaso	Aclaramiento de creatinina 15-29 ml/min	297
Ticagrelor	60 mg/12 h	Pacientes con historia de IM que han tolerado el TAPD durante 1 año		291-2930,307,314

EC: enfermedad coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardíaca; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; TTAP: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aEl riesgo alto de eventos isquémicos se define como EC multivaso difusa con al menos una de las siguientes características: DM que requiere medicación, IM recurrente, EAP o ERC con una TFGe de 15-59 ml/min/1,73 m².

^bEl riesgo moderadamente aumentado de eventos isquémicos se define como la presencia de al menos una de las siguientes condiciones: EC multivaso/difusa, DM que requiere medicación, IM recurrente, EAP, IC o ERC con una TFGe de 15-59 ml/min/1,73 m².

^cEl riesgo hemorrágico alto se define como: antecedente de hemorragia intracerebral o ictus isquémico, antecedente de otra afección intracraneal, hemorragia gastrointestinal o anemia recientes causados probablemente por pérdida gastrointestinal de sangre, otro trastorno gastrointestinal asociado con un aumento del riesgo hemorrágico, insuficiencia hepática, diátesis sanguínea o coagulopatía, edad muy avanzada o fragilidad o insuficiencia renal que requiere diálisis o con una TFGe < 15 ml/min/1,73 m². Las opciones de tratamiento se presentan en orden alfabético.

solo cuando se compararon con placebo, pero no en la comparación con controles activos³³⁶. Por ello, generalmente no se recomienda el tratamiento con IECA para pacientes con SCC, sin IC ni riesgo CV alto, excepto cuando se requiera para cumplir los objetivos de PA.

La neprilisina es una enzima endógena que degrada los péptidos vasoactivos, como la bradicina y los péptidos natriuréticos. La inhibición farmacológica de la neprilisina eleva las concentraciones de estos péptidos y potencia la diuresis, la natriuresis, la relajación miocárdica y el antirremodelado, reduciendo además la secreción de renina y aldosterona. El primero de su clase es el LCZ696, que combina valsartán y sacubitrilo (inhibidor de neprilisina) en un solo comprimido. En pacientes con IC (FEVI \leq 35%) que permanecen sintomáticos a pesar de recibir tratamiento óptimo con un IECA, un BB y un antagonista del receptor de mineralocorticoides (ARM), se recomienda sustituir el IECA por sacubitrilo-valsartán para reducir adicionalmente el riesgo de hospitalización por IC y muerte de los pacientes ambulatorios³³⁷.

El empleo de bloqueadores de la aldosterona, como la espironolactona o la eplerenona, está recomendado para pacientes con IM previo que reciben tratamiento con dosis terapéuticas de un IECA y un BB, tienen una FEVI \leq 35% y diabetes o IC^{338,339}. Hay que tomar precauciones cuando se administre un ARM a pacientes con la función renal disminuida (tasa de filtrado glomerular estimada [TFGe] $<$ 45 ml/min/1,73 m²) y pacientes con concentraciones séricas de potasio \geq 5,0 mmol/l³⁴⁰.

Recomendaciones para la prevención de eventos II

Fármacos hipolipemiantes	Clase ^a	Nivel ^b
Las estatinas están recomendadas para todos los pacientes con SCC ^{340,341,342}	I	A
Si no se alcanza el objetivo terapéutico ^c con la dosis máxima tolerada de estatinas, se recomienda añadir ezetimiba ^{317,320}	I	B
Para pacientes con riesgo muy alto que no alcanzan el objetivo de tratamiento ^c con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba, se recomienda la combinación con un inhibidor del PCSK9 ^{320,323}	I	A
IECA		
Está recomendado el uso de IECA (o ARAlI) para pacientes con otras entidades (como IC, hipertensión o diabetes) ^{328–330}	I	A
Se debe considerar el uso de IECA para pacientes con SCC y riesgo muy alto de eventos cardiovasculares ^{331,332,335,336}	Ila	A
Otros fármacos		
Los BB están recomendados para pacientes con disfunción del VI o IC sistólica ^{211,212,214}	I	A
Se debe considerar el tratamiento oral a largo plazo con BB para los pacientes con antecedente de IAMCEST ^{213,220–222,225,343}	Ila	B

ARAlI: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PCSK9: proproteína *convertasa* subtilisina/kexina 9; SCC: síndrome coronario crónico; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLos objetivos del tratamiento se encuentran en la GPC ESC/EAS sobre el tratamiento de las dislipemias³¹⁵.

3.3.4. Tratamiento de sustitución hormonal

Los resultados de grandes estudios aleatorizados muestran que el tratamiento de sustitución hormonal no proporciona beneficios pronósticos y aumenta el riesgo de ECV en mujeres $>$ 60 años³⁴⁴.

3.4. Revascularización

En pacientes con SCC, el tratamiento médico óptimo (TMO) es esencial para reducir los síntomas, detener el avance de la aterosclerosis y prevenir eventos aterotrombóticos. La revascularización miocárdica tiene un papel central en la atención a los SCC como complemento del tratamiento médico, pero sin suplantarlos. Los 2 objetivos de la revascularización son aliviar los síntomas y mejorar el pronóstico.

Las guías anteriores apoyaron la indicación de revascularización fundamentalmente para pacientes con SCC que, aunque reciben TMO basado en evidencia, siguen sintomáticos o para los que la revascularización puede mejorar el pronóstico⁸⁸. Esas recomendaciones indicaban que la revascularización de pacientes con angina y estenosis significativa era, por lo general, un tratamiento de segunda línea después del fracaso del TMO. No obstante, la angina se asocia con una mala calidad de vida, una resistencia física reducida, depresión, hospitalizaciones y consultas recurrentes, además de resultados clínicos desfavorables^{345,346}.

La revascularización mediante ICP o CABG puede aliviar la angina de manera efectiva, reducir el uso de fármacos anti-isquémicos y mejorar la capacidad física y la calidad de vida, comparada con tratamiento médico solo. En el seguimiento a 5 años del estudio FAME 2, la revascularización mejoró la calidad de vida y redujo el uso de fármacos antianginosos y sus efectos secundarios³⁴⁷. El estudio ORBITA, que utilizó procedimientos simulados en el grupo de control, no encontró ninguna mejoría significativa en la capacidad de ejercicio mediante ICP²⁶². El estudio señala que existe un efecto placebo significativo en los resultados clínicos y nos alerta de los errores potenciales al interpretar criterios de valoración que pueden estar sesgados en los estudios que no incluyen un grupo de control con tratamiento simulado y enmascaramiento. No obstante, los resultados del estudio ORBITA no se reflejan en esta guía de práctica clínica, dados el pequeño tamaño del estudio, el corto plazo de observación hasta el crossover y su insuficiente potencia estadística para evaluar criterios de valoración clínicos.

La revascularización mediante ICP o CABG también puede eliminar de manera eficaz la isquemia miocárdica y sus manifestaciones clínicas adversas en los pacientes con estenosis coronarias significativas y reducir el riesgo de eventos CV agudos mayores, incluidos el IM y la muerte CV. Numerosos metanálisis que compararon la ICP frente a tratamiento médico inicial en pacientes con SCC no encontraron ningún beneficio^{348,349} o solo un beneficio escaso^{104,350,351} en términos de supervivencia o IM con la estrategia invasiva. En este sentido, en guías anteriores se identificó a subgrupos específicos de pacientes (basados en la anatomía del árbol coronario, la función del VI, factores de riesgo, etc.) en los que la revascularización podría mejorar el pronóstico, indicando que en otros grupos no tendría este efecto⁸⁸.

En un metanálisis de Windecker et al. se observó un incremento en la reducción de la muerte y el IM mediante revascularización, comparada con tratamiento médico, en pacientes con SCC cuando la revascularización se realizó con CABG o *stents* farmacoactivos (SFA) de nueva generación, frente a angioplastia con balón, *stents* sin recubrir o SFA de primera generación³⁵¹. Datos publicados en 2018 indican que las estrategias de revascularización podrían tener un impacto pronóstico más amplio. El seguimiento a los 5 años del estudio FAME 2 confirmó un beneficio clínico en pacientes tratados con ICP de las estenosis específicamente responsables de la isquemia (RFF $<$ 0,80) y que además recibieron TMO, comparado con TMO solo, en términos de una tasa significativamente más baja de revascularización urgente (*hazard ratio* [HR] = 0,27; IC95%, 0,18–0,41) y una tasa más baja de IM espontáneo (HR = 0,62; IC95%, 0,39–0,99)³⁴⁷. A diferencia de algunos metanálisis más antiguos, este hallazgo se confirmó en un metanálisis a nivel de pacientes (n =

2.400) tratados con revascularización invasiva guiada por evaluación fisiológica, en el que se mostró una reducción significativa de la muerte cardíaca y el IM en un seguimiento medio de 33 meses con la ICP guiada por RRF, frente a tratamiento médico solo (HR = 0,74; IC95%, 0,56-0,989; p = 0,041)³⁵². En conjunto, y más allá de los casos con localizaciones anatómicas específicas (p. ej., estenosis en tronco común) o con isquemia extensa (> 10%), estos nuevos datos apoyan una indicación menos restrictiva de la ICP para los pacientes con SCC y estenosis localizadas en vasos grandes que causan un gradiente de presión intracoronario significativo. La figura 9 resume una estrategia práctica para las indicaciones de revascularización en los SCC dependiendo de la presencia o ausencia de síntomas y la documentación no invasiva de isquemia. No obstante, siempre se debe evaluar la relación entre el riesgo y el beneficio para cada paciente y solo se debe considerar la revascularización cuando se estime que el beneficio es superior al riesgo. Asimismo es esencial compartir las decisiones sobre el tratamiento, por lo que los pacientes deben recibir información

sobre las ventajas y desventajas de ambas estrategias, incluido el riesgo de hemorragia asociado con el TAPD en los casos de revascularización mediante ICP. Para la elección de la modalidad de revascularización más adecuada (ICP o CABG), se refiere al lector a la guía de la ESC sobre revascularización miocárdica publicada en 2018⁸⁸.

4. PACIENTES CON UN NUEVO EPISODIO DE INSUFICIENCIA CARDIACA O CON LA FUNCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO REDUCIDA

En Europa, la EC es la causa más frecuente de IC y la mayoría de los datos en los que se fundamentan las recomendaciones de tratamiento proceden de la investigación realizada en pacientes con miocardiopatía isquémica. Dado que la disfunción sistólica es el resultado fisiopatológico de la isquemia y el daño miocárdico, la mayoría de los pacientes con IC sintomática tienen la fracción de

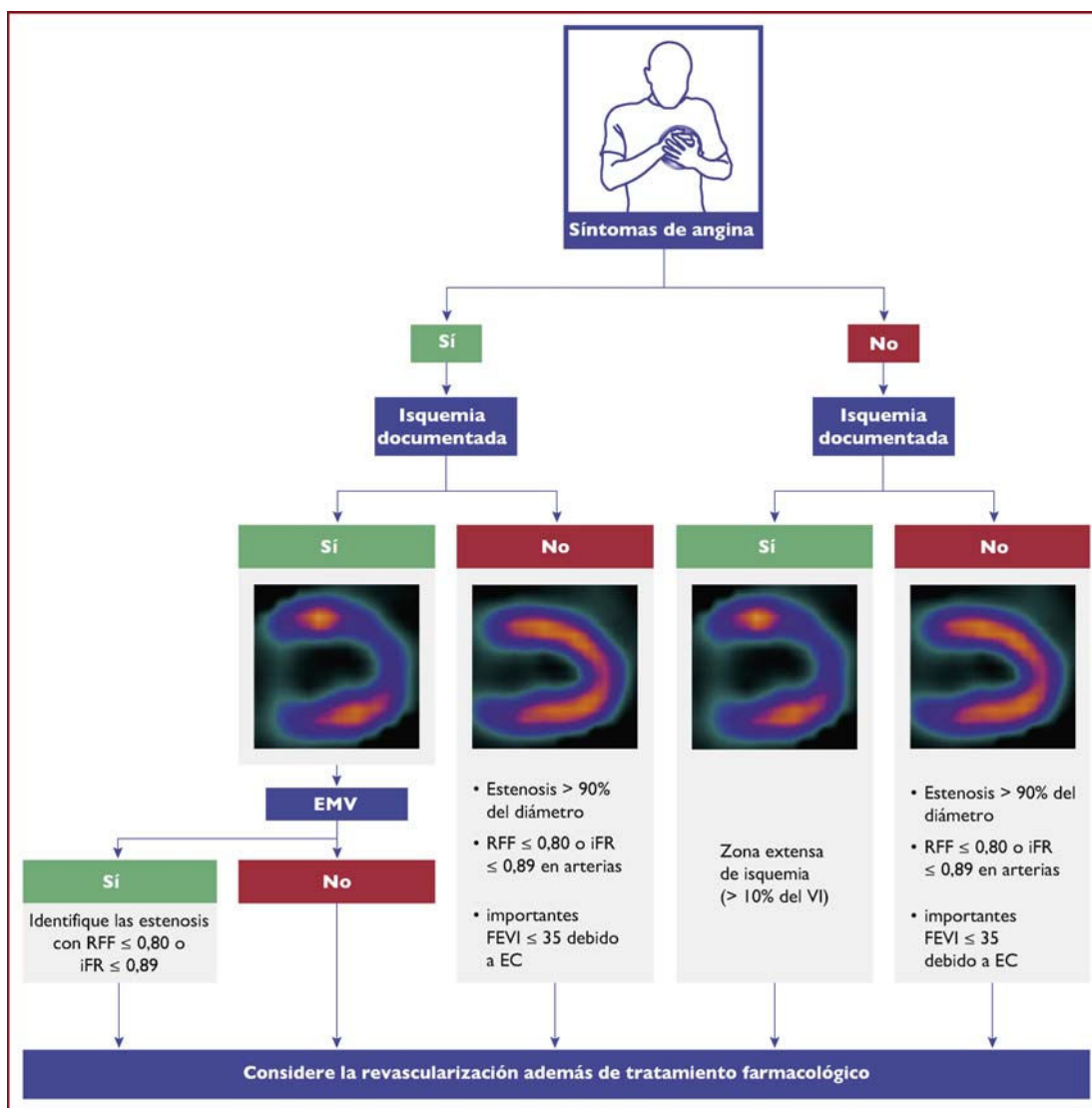


Figura 9. Algoritmo para la toma de decisiones en pacientes sometidos a coronariografía invasiva. La decisión de revascularización mediante ICP o CABG se basa en la presentación clínica (presencia o ausencia de síntomas) y la documentación previa de la isquemia (presente o ausente). Si la isquemia no se ha documentado previamente, la indicación de revascularización depende de la evaluación invasiva del grado de estenosis o del pronóstico. Entre los pacientes sin síntomas y con isquemia, se incluyen los candidatos a implante percutáneo de válvula aórtica y cirugía valvular u otra. CABG: cirugía de revascularización coronaria; EC: enfermedad coronaria; EMV: enfermedad multivaso; ICP: intervención coronaria percutánea; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RFF: reserva fraccional de flujo; VI: ventrículo izquierdo.

eyección reducida (< 40%), si bien en algunos pacientes con SCC e IC sintomática la fracción de eyección puede estar conservada (\geq 50%). Para la atención clínica de los pacientes con IC sintomática, se deben seguir las recomendaciones de la guía de la ESC sobre IC publicada en 2016³⁴⁰.

La historia médica debe incluir la evaluación de los síntomas indicativos de IC, particularmente la intolerancia al ejercicio y la disnea de esfuerzo. Se deben registrar todos los eventos previos importantes relacionados con la EC, incluido el IM y los procedimientos de revascularización, así como las comorbilidades CV que requieren tratamiento, como FA, hipertensión o disfunción valvular, y las comorbilidades no CV, como ERC, diabetes, anemia o cáncer. También se deben revisar el tratamiento médico actual, la adherencia y la tolerancia.

En la exploración física se debe evaluar el estado nutricional de los pacientes y estimar la edad biológica y la capacidad cognitiva. Los signos físicos que se deben registrar son la frecuencia cardiaca, el ritmo cardiaco, la PA en posición supina, los soplos indicativos de estenosis aórtica o insuficiencia mitral, los signos de congestión pulmonar con estertores basales o derrame pleural, los signos de congestión sistémica con edema dependiente, hepatomegalia y presión yugular venosa elevada.

El ECG proporciona información sobre la frecuencia y el ritmo cardiacos, las extrasístoles, los signos de isquemia, las ondas Q patológicas, la hipertrofia, las alteraciones de la conducción y el bloqueo completo de rama.

Las pruebas de imagen deben incluir un examen ecocardiográfico con Doppler para evaluar la evidencia de miocardiopatía isquémica con IC y fracción de eyección reducida, en rango medio o conservada, disfunción sistólica focal o difusa del ventrículo izquierdo o del derecho, evidencia de disfunción diastólica, hipertrofia, volumen de las cámaras, función valvular y evidencia de hipertensión pulmonar. La radiografía de tórax puede detectar signos de congestión pulmonar, edema intersticial, infiltración o derrame pleural. Se debe realizar coronariografía invasiva o ATC para establecer la presencia y el grado de EC, si no se ha confirmado con anterioridad, y evaluar la indicación de revascularización^{52,53}.

Las pruebas de laboratorio incluyen la cuantificación de péptidos natriuréticos para descartar el diagnóstico de IC. En caso de confirmarse, se debe evaluar la gravedad de la IC^{25,49}. Se debe determinar sistemáticamente la función renal y los electrolitos séricos para detectar insuficiencia renal, hiponatremia o hiperpotasemia, especialmente cuando se inicie el tratamiento farmacológico y se aumenten las dosis.

El tratamiento de los pacientes con IC sintomática requiere la administración de diuréticos, preferiblemente diuréticos del asa, para aliviar los signos y síntomas de congestión pulmonar y sistémica. Los inhibidores del SRA (IECA, ARAII, inhibidores del receptor de la neprililina) y del sistema nervioso adrenérgico (bloqueadores beta) están indicados para todos los pacientes con IC sintomática³⁴⁰. Para los pacientes con síntomas persistentes también está indicado el uso de un ARM. El aumento de la dosis de estos fármacos debe ser gradual para evitar hipotensión sistólica sintomática, insuficiencia renal o hiperpotasemia.

Los pacientes que permanecen sintomáticos, tienen disfunción sistólica del VI y evidencia de taquiarritmias ventriculares o bloqueo de rama pueden ser candidatos a tratamiento con dispositivos (terapia de resincronización cardiaca o desfibrilador automático implantable). Estos dispositivos pueden aliviar los síntomas, reducir la morbilidad y mejorar la supervivencia^{353–356}. Los pacientes con IC se pueden descompensar rápidamente tras la aparición de taquiarritmias auriculares o ventriculares y deben recibir tratamiento acorde con las guías actuales. Los pacientes con IC y estenosis aórtica o insuficiencia mitral hemodinámicamente significativas pueden requerir una intervención percutánea o quirúrgica.

Se debe considerar la revascularización miocárdica para pacientes elegibles con IC, dependiendo de los síntomas, la anatomía coronaria y el perfil de riesgo. La revascularización de los pacientes con IC causada por miocardiopatía isquémica puede mejorar la función del VI y el pronóstico al reducir la isquemia de miocardio viable hibernado. Siempre que sea posible, la cooperación entre un equipo multidisciplinario de IC es muy recomendable^{348,357,358}.

Recomendaciones generales para el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario crónico e insuficiencia cardiaca sintomática causada por miocardiopatía isquémica y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico	Clase ^a	Nivel ^b
El tratamiento diurético está recomendado para pacientes sintomáticos con signos de congestión pulmonar o sistémica para aliviar los síntomas de IC ^{359,360}	I	B
Los BB están recomendados como parte esencial del tratamiento debido a su eficacia para aliviar la angina y reducir la morbimortalidad en la IC ^{214,361–367}	I	A
Los IECA están recomendados para pacientes con IC sintomática o disfunción del VI asintomática tras el IM para mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad ^{333,368}	I	A
Se recomienda el uso de un ARAII como alternativa para los pacientes que no toleran el tratamiento con IECA o de un inhibidor dual de la neprililina y los receptores de la angiotensina para pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento médico óptimo ^{337,369}	I	B
Se recomienda el uso de un ARM para pacientes que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento adecuado con un IECA y un BB, para reducir la morbimortalidad ^{360,370}	I	A
Se debe considerar el uso de nitratos orales o transcutáneos (tratamiento antianginoso efectivo, seguro en la IC) ³⁷¹	IIa	A
Se debe considerar la administración de ivabradina para pacientes en ritmo sinusal, FEVI \leq 35% y frecuencia cardiaca en reposo $>$ 70 lpm que siguen sintomáticos a pesar de un tratamiento adecuado con BB, IECA y ARM, para reducir la morbimortalidad ^{238,372,373}	IIa	B
Se puede considerar el uso de amlodipino para el alivio de la angina en pacientes con IC que no toleran el tratamiento con BB, y se considera seguro en la IC ^{374,375}	IIb	B
Recomendaciones sobre dispositivos, comorbilidades y revascularización		
Para pacientes con IC y bradicardia con BAV de alto grado que requieren estimulación eléctrica, se recomienda TRC con marcapasos frente a estimulación ventricular derecha ³⁵³	I	A
Se recomienda el uso de DAI para pacientes con taquiarritmias ventriculares documentadas que causan inestabilidad hemodinámica (prevención secundaria) y para pacientes con IC sintomática y FEVI \leq 35% para reducir el riesgo de muerte súbita y la mortalidad por cualquier causa ^{354,376–382}	I	A
La TRC está recomendada para reducir la morbimortalidad en pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal, con una duración del QRS \geq 150 ms y morfología de BCR1 y FEVI \leq 35% a pesar de un tratamiento médico óptimo para los síntomas ^{355,356,383–392}	I	A

(Continuación)

Recomendaciones generales para el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario crónico e insuficiencia cardíaca sintomática causada por miocardiopatía isquémica y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

La TRC está recomendada para reducir la morbilidad en pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal, con una duración QRS de 130-149 ms y morfología de BCRI y FEVI \leq 35% a pesar de un tratamiento médico óptimo para los síntomas ^{355,356,383–392}	I	B
Se recomienda realizar un perfil de riesgo completo y la atención médica multidisciplinaria que incluya el tratamiento de las comorbilidades más importantes, como hipertensión, hiperlipemia, diabetes, anemia y obesidad, además de intervenciones para el abandono del tabaquismo y la modificación del estilo de vida ^{393–396}	I	A
Se recomienda la revascularización miocárdica cuando persista la angina a pesar del tratamiento con fármacos antianginosos ^{348,357,397}	I	A

©ESC 2019

ARAI: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; BAV: bloqueo auriculoventricular; BB: bloqueadores beta; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; DAL: desfibrilador automático implantable; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; IM: infarto de miocardio; SCC: síndrome coronario crónico; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

5. PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LARGA DURACIÓN DE SÍNDROME CORONARIO CRÓNICO

Los pacientes con diagnóstico de larga duración de SCC requieren tratamiento crónico y supervisión (figura 10). El curso clínico de los SCC puede ser benigno a lo largo del tiempo. No obstante, con el paso de los años los pacientes con SCC pueden sufrir complicaciones CV o ser objeto de tratamientos, en algunos casos relacionados directamente con la EC subyacente. Además, pueden producirse interacciones terapéuticas o pronósticas con la enfermedad de base. Dado que el riesgo de complicaciones existe también en ausencia de síntomas, la evaluación del riesgo debe realizarse tanto a los pacientes sintomáticos como a los asintomáticos.

Se puede considerar la evaluación periódica del riesgo individual de los pacientes (figura 10). Los métodos que aplican parámetros clínicos se han demostrado capaces de predecir resultados en pacientes con SCC. Además, las escalas de riesgo que combinan parámetros clínicos y biomarcadores son más precisas. En 2017 se desarrolló y validó un modelo de riesgo basado en biomarcadores para predecir la mortalidad CV en pacientes con SCC³⁹⁸.

5.1. Pacientes con síntomas estabilizados más de 1 año tras un síndrome coronario agudo o pacientes revascularizados recientemente

Tras la revascularización o la estabilización de un SCA (< 1 año), los pacientes deben ser monitorizados más estrechamente, debido al mayor riesgo de complicaciones y a los cambios en el tratamiento farmacológico⁴⁵. Por ello, se recomiendan como mínimo 2 consultas de seguimiento durante el primer año. En pacientes con disfunción sistólica del VI antes del procedimiento de revascularización o después del SCA, se debe considerar la reevaluación de la función del VI a las 8-12 semanas de la intervención. La función cardíaca puede mejorar por la acción de la

revascularización sobre territorios de miocardio aturdido o hibernado^{52,53}. Por otro lado, la función cardíaca podría haberse deteriorado por la presencia de otras ECV concomitantes (p. ej., valvulopatía, infección o inflamación, arritmia, etc.). En estos casos, es preciso identificar y tratar estas afecciones. Asimismo se puede considerar la evaluación no invasiva de la isquemia miocárdica tras la revascularización para descartar una isquemia residual o documentar su presencia, lo que servirá de referencia en evaluaciones futuras.

5.2. Pacientes estabilizados más de 1 año tras el diagnóstico inicial o la revascularización

Es necesario que un profesional especializado en cardiología (cardiólogo, médico de atención primaria o enfermería) evalúe anualmente el riesgo del paciente, incluso cuando el paciente esté asintomático. Se recomienda que la evaluación anual incluya el estado clínico general y la adherencia a la medicación, además del perfil de riesgo (como se refleja en las escalas de riesgo). Cada 2 años, se deben realizar pruebas de laboratorio, que incluyen perfil lipídico, función renal, hemograma completo y, posiblemente, biomarcadores⁴⁵. Los pacientes cuyo perfil de riesgo empeora con el tiempo podrían necesitar un tratamiento más intenso o pruebas diagnósticas adicionales, aunque no se ha probado que el tratamiento guiado por escalas de riesgo mejore los resultados.

En cada consulta de seguimiento se debe realizar un ECG de 12 derivaciones para registrar la frecuencia y el ritmo cardíacos, detectar cambios que indiquen isquemia o infarto silentes e identificar alteraciones en segmentos electrocardiográficos específicos (p. ej., en los intervalos PR, QRS y QT). Puede ser beneficioso evaluar la función del VI (diastólica y sistólica), el estado de las válvulas y las dimensiones cardíacas en pacientes aparentemente asintomáticos cada 3-5 años^{52,53}. En caso de una reducción inexplicable de la función sistólica del VI, particularmente si es regional, se recomienda realizar pruebas de imagen de la anatomía coronaria. Del mismo modo, puede ser beneficioso evaluar de forma no invasiva la presencia de isquemia silente en pacientes aparentemente asintomáticos cada 3-5 años, preferiblemente mediante imagen de estrés. No se debe emplear la ATC para el seguimiento de pacientes con EC establecida, dado que, aunque tiene capacidad para visualizar la anatomía coronaria, no proporciona información funcional relacionada con la isquemia. No obstante, se podría emplear en casos específicos para establecer la permeabilidad de injertos coronarios.

Se debe reevaluar periódicamente el perfil lipídico y el estado glucémico para determinar la eficacia del tratamiento y, en pacientes sin diabetes, detectar el posible desarrollo de diabetes. Aunque no hay evidencia para establecer recomendaciones sobre la frecuencia de la reevaluación de estos factores de riesgo, el consenso general respalda una evaluación anual.

En varios estudios, los valores elevados de marcadores inflamatorios, particularmente de proteína C reactiva de alta sensibilidad, se han asociado con un aumento del riesgo de eventos en pacientes con o sin EC²⁵, aunque se ha cuestionado la fuerza de esta asociación debido a los sesgos observados en las publicaciones y los informes de resultados³⁹⁹. El factor de Von Willebrand, la interleucina 6 y el péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) también se han identificado como predictores de resultados²⁵. Otros biomarcadores disponibles que han demostrado predecir el pronóstico en pacientes con SCC son la frecuencia cardíaca, la hemoglobina y el recuento leucocitario⁴⁰⁰. Las escalas de riesgo basadas en biomarcadores agregados pueden tener mayor precisión que las que emplean biomarcadores individuales. Una escala de riesgo basada en múltiples biomarcadores, que combinó la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la proteína de choque

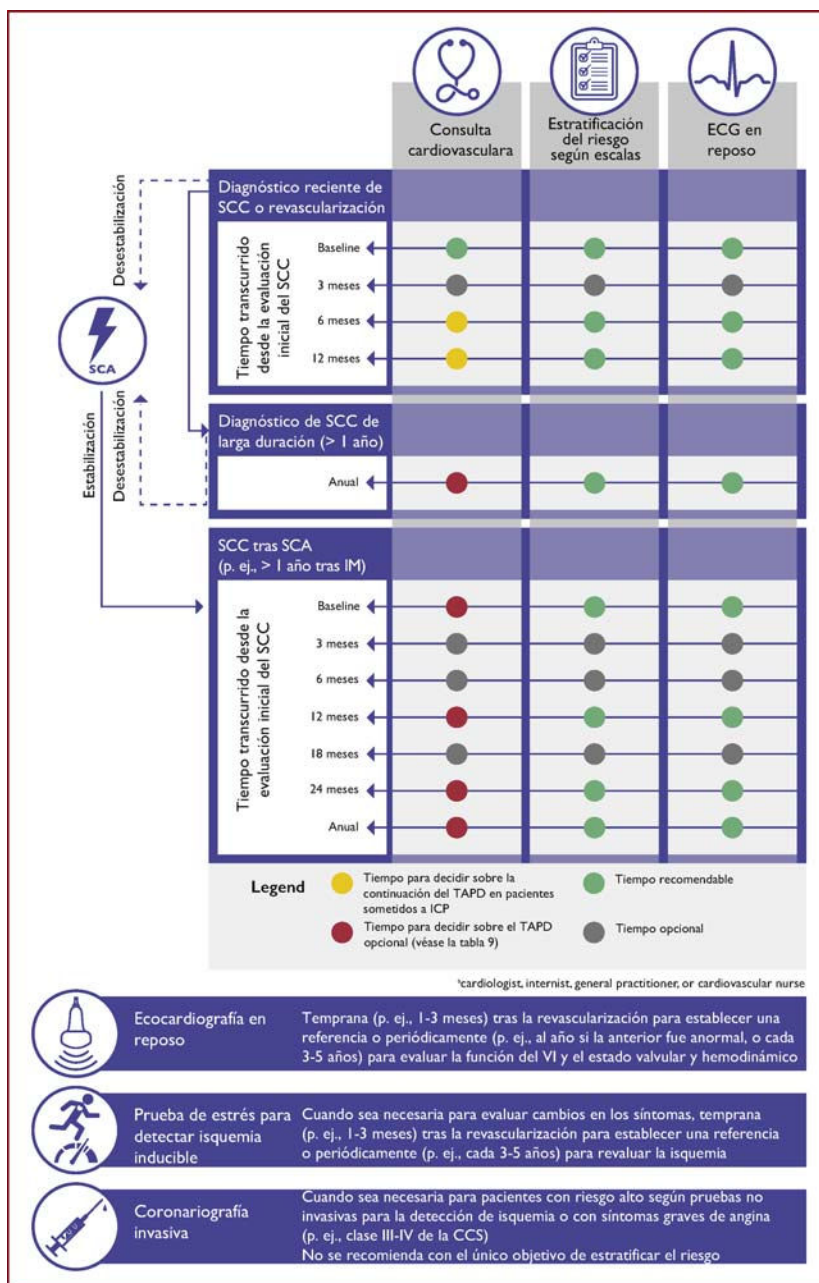


Figura 10. Algoritmo de tratamiento de los tipos de pacientes más comunes que se observan en consulta ambulatoria de SCC. La frecuencia del seguimiento puede variar según criterio médico. CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; ECG: electrocardiograma; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; VI: ventrículo izquierdo. *Cardiología, medicina interna, atención primaria o enfermería cardiovascular.

térmico 70 y productos de la degradación de la fibrina, mostró una mejora significativa en la concordancia estadística y el índice neto de reclasificación, comparada con un modelo basado en datos clínicos⁴⁰¹. Se observaron resultados similares con la combinación de troponina T de alta sensibilidad, NT-proBNP y cLDL³⁹⁸. Varios estudios mostraron que escalas de riesgo basadas en factores genéticos, comparados con factores de riesgo tradicionales, mejoraron la predicción del riesgo en muestras de población general^{402,403} y la predicción de eventos recurrentes en poblaciones con SCC conocido^{404–407}. Aunque el uso de biomarcadores individuales y agregados ofrece un valor pronóstico adicional, actualmente no hay evidencia de que su uso sistemático mejore la atención de los pacientes. Sin embargo, este tipo de determinaciones puede ser útil en algunos casos como, por ejemplo, cuando

se buscan alteraciones hemostáticas en pacientes con IM previo que no tienen factores de riesgo convencionales ni historia familiar de EC.

Los pacientes con síntomas inequívocos de SCA deben ser referidos inmediatamente para evaluación, de acuerdo con la guía actual sobre diagnóstico y tratamiento de los SCA. Para los pacientes con síntomas más inciertos se recomiendan las pruebas de imagen de estrés⁴⁰⁸ y, si no estuvieran disponibles y el ECG permite identificar la isquemia, se puede realizar un examen electrocardiográfico de estrés con ejercicio como alternativa. Para los pacientes con angina grave y un perfil clínico de riesgo alto, se recomienda su derivación directa para ACI, siempre que se pueda realizar al mismo tiempo la evaluación fisiológica de la relevancia hemodinámica de la estenosis en el laboratorio de cateterismos (p.

ej., índice diastólico instantáneo sin ondas [iFR] o reserva fraccional de flujo [RFF]). Asimismo, la ACI está recomendada para pacientes con evidencia de isquemia significativa confirmada mediante pruebas no invasivas.

Recomendaciones para pacientes con diagnóstico de larga duración de síndrome coronario crónico

Recomendaciones para pacientes asintomáticos	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda una consulta periódica con un especialista en ECV para reevaluar posibles cambios en el perfil de riesgo de los pacientes, incluyendo la evaluación clínica de los cambios en el estilo de vida, la adherencia a los objetivos para el control de los factores de riesgo CV y el desarrollo de comorbilidades que pudieran afectar al tratamiento y la evolución	I	C
Para pacientes con síntomas leves o asintomáticos, que reciben tratamiento médico, en los que la estratificación de riesgo mediante pruebas no invasivas indica un riesgo alto y se valora la revascularización para mejorar el pronóstico, se recomienda realizar coronariografía invasiva (con RFF, si fuera necesario)	I	C
No se recomienda la ATC coronaria como prueba sistemática de seguimiento para pacientes con EC establecida	III	C
No se recomienda la coronariografía invasiva con el único objetivo de estratificar el riesgo	III	C
Pacientes sintomáticos		
Se recomienda reevaluar el estado de la EC de los pacientes con deterioro de la función sistólica del VI que no se puede atribuir a una causa reversible (p. ej., taquicardia o miocarditis de larga duración)	I	C
Se recomienda la estratificación del riesgo de los pacientes con síntomas nuevos o empeorados, preferiblemente mediante imagen de estrés o, como alternativa, ECG de esfuerzo con estrés ⁴⁰⁸	I	B
Se recomienda referir rápidamente a los pacientes con empeoramiento significativo de los síntomas a examen médico	I	C
Se recomienda la coronariografía invasiva (con RFF/iFR, si es necesario) para la estratificación del riesgo de pacientes con EC grave, especialmente en caso de síntomas refractarios a tratamiento médico o con perfil clínico de riesgo alto	I	C

©ESC 2019

ATC: angiografía por tomografía computarizada; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; RFF: reserva fraccional de flujo; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6. ANGINA SIN ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA EN LAS ARTERIAS CORONARIAS EPICÁRDICAS

En la práctica clínica se observa frecuentemente una discrepancia importante entre los hallazgos relativos a la anatomía coronaria, la presencia de síntomas y los resultados de pruebas no invasivas¹³. Estos pacientes requieren una atención especial, ya que la angina y la enfermedad no obstructiva se asocian con un riesgo aumentado de eventos clínicos adversos¹⁴. El bajo rendimiento diagnóstico de la ACI se puede explicar por la presencia de: a) estenosis angiográficamente leves o moderadas, o estrechamiento coronario difuso, cuya importancia funcional la ACI subestima; b) trastornos que afectan al territorio microcirculatorio y escapan a la resolución de las técnicas angiográficas, y c) estenosis dinámicas en vasos epicárdicos causadas por espasmo coronario o puentes intramiocárdicos que no son evidentes

durante la ATC o la ACI. La medición de presiones intracoronarias es útil en los primeros 2 casos. Durante el proceso diagnóstico, los pacientes con angina o isquemia miocárdica que presentan estenosis coronarias sin relevancia isquémica, determinada por los valores de RFF o iFR, se pueden clasificar como pacientes con enfermedad epicárdica no obstructiva.

La presencia de síntomas anginosos claros y resultados anormales en pruebas no invasivas en pacientes con vasos epicárdicos no obstruidos debe llevar a la sospecha de isquemia por una causa no obstructiva. En muchas ocasiones, y casi siempre por la persistencia de los síntomas, los pacientes con angina y enfermedad no obstructiva se someten a numerosas pruebas diagnósticas, incluida la repetición de ATC o ACI, que aumentan los costes sanitarios⁴⁰⁹. Debido a la falta de implementación de vías diagnósticas que investiguen los trastornos coronarios microcirculatorios o vasomotores, rara vez se llega a un diagnóstico final basado en evidencia objetiva. Por todo ello, el desaliento y la depresión no son raros en esta población de pacientes^{410,411}. Se ha demostrado que el uso de una estrategia sistemática y estructurada para explorar los trastornos microcirculatorios y vasomotores en pacientes con EC no obstructiva, como se describe más adelante, aumenta el rendimiento diagnóstico^{412,413}. Además, un estudio aleatorizado publicado en 2018 mostró que, en pacientes con EC no obstructiva, el tratamiento individualizado guiado por los resultados de pruebas intracoronarias (reserva coronaria de flujo [RCF], resistencia microcirculatoria y pruebas con acetilcolina) redujo significativamente los síntomas de angina, comparado con el tratamiento médico convencional no guiado por este tipo de pruebas⁴¹⁴.

6.1. Angina microvascular

Los pacientes con angina microvascular presentan típicamente angina relacionada con el ejercicio, evidencia de isquemia en pruebas no invasivas y ausencia de estenosis o estenosis leves o moderadas (40-60%) identificadas en la ACI o la ATC y consideradas funcionalmente no relevantes⁴¹⁵. Dada la similitud en las características de la angina, se suele sospechar un origen microvascular de la angina por exclusión, tras descartar una enfermedad epicárdica obstructiva en las pruebas diagnósticas realizadas por sospecha de isquemia miocárdica. Los pacientes con angina microvascular raramente muestran alteraciones regionales de la contractilidad del VI en las pruebas de esfuerzo o estrés^{412,416}. Algunos pacientes pueden presentar un patrón mixto de angina, con episodios ocasionales en reposo, especialmente asociados con la exposición al frío.

En ausencia de obstrucción epicárdica, también puede existir angina microvascular secundaria a otras enfermedades cardíacas o sistémicas, incluidas las que se asocian con hipertrofia del VI (como la miocardiopatía hipertrófica, la estenosis aórtica y la cardiopatía hipertensiva) o a la inflamación (como la miocarditis o la vasculitis)⁴¹⁷.

6.1.1. Estratificación del riesgo

La presencia de disfunción microcirculatoria en pacientes con SCC conlleva un pronóstico peor de lo que se pensaba originalmente, probablemente porque la evidencia más reciente está basada en el seguimiento de pacientes cuyas alteraciones de la microcirculación se han documentado objetivamente mediante pruebas invasivas y no invasivas^{418–423}.

La disfunción microcirculatoria precede al desarrollo de lesiones epicárdicas, especialmente en mujeres⁴¹⁹, y se asocia con resultados desfavorables. Entre los pacientes diabéticos sometidos a pruebas diagnósticas, aquellos sin enfermedad epicárdica obstructiva pero

con RCF anormal tienen un mal pronóstico a largo plazo, similar al de pacientes con enfermedad epicárdica obstructiva⁴²¹. En pacientes con estenosis coronarias no significativas según la RFF, una RCF anormal se asocia con un exceso de eventos a largo plazo^{418,422,423}, especialmente cuando el índice de resistencia microcirculatoria (IRM) también es anormal⁴²².

6.1.2. Diagnóstico

Se debe considerar que la angina puede tener un origen microcirculatorio en los pacientes con síntomas claros de angina, resultados anormales en pruebas funcionales no invasivas y vasos coronarios que son normales o presentan estenosis leves funcionalmente no significativas según la ACI o la ATC. Uno de los retos de realizar una evaluación exhaustiva de la función microvascular es examinar separadamente los 2 mecanismos principales de disfunción: la conductancia microcirculatoria disminuida y la desregulación arteriolar^{424–426}. Y, sin embargo, determinar cuál de estas 2 vías está afectada tiene una importancia crítica a la hora de establecer el tratamiento médico para el alivio de los síntomas⁴¹⁴.

La *conductancia microcirculatoria disminuida* se puede diagnosticar midiendo la RCF o la resistencia microcirculatoria mínima (inversa de la conductancia). La RCF se puede medir de manera no invasiva con ecocardiografía Doppler transtorácica (visualización del flujo de la arteria descendente anterior izquierda [DA])⁴²⁷, resonancia magnética (índice de perfusión miocárdica)^{428–430} o PET⁴³¹. La resistencia microcirculatoria se puede medir en el laboratorio de cateterismos combinando la presión intracoronaria con datos de termodilución (para calcular el IRM) o con la velocidad de flujo por Doppler (para calcular la resistencia microvascular hiperémica [RMH])^{432,433}. Tanto la termodilución coronaria como el Doppler permiten calcular la RCF. Para la toma de decisiones hay que tener en cuenta que los valores de IRM ≥ 25 unidades o una RCF $\leq 2,0$ indican una función microcirculatoria anormal⁴¹⁴. Tanto la RCF como el IRM se miden normalmente durante la administración de vasodilatadores intravenosos, como adenosina o regadenosón.

En cambio, el diagnóstico de *desregulación arteriolar* requiere la evaluación de la función endotelial en la microcirculación coronaria mediante la infusión intracoronaria selectiva de acetilcolina (véase el apartado 6.5). En presencia de endotelio vascular disfuncional o una función anormal de las células de músculo liso, la acetilcolina (un vasodilatador dependiente del endotelio que también actúa directamente sobre las células de músculo liso) desencadena vasoconstricción arteriolar paradójica⁴³⁴. Por ello, en pacientes con angina microvascular y desregulación arteriolar, la administración de acetilcolina puede provocar un espasmo microvascular. La respuesta arteriolar a la acetilcolina causa síntomas de angina, con o sin cambios isquémicos concomitantes en el ECG, y una reducción de la velocidad de flujo coronario cuando se realizan mediciones concomitantes con Doppler. La tonometría de pulsos periféricos durante la hiperemia reactiva puede revelar también una función endotelial sistémica anormal en pacientes con angina y EC no obstructiva⁴³⁵.

6.1.3. Tratamiento

El tratamiento de la angina microvascular debe estar dirigido al mecanismo dominante de la disfunción microcirculatoria. En pacientes con una RCF anormal $< 2,0$ o un IRM ≥ 25 unidades y una prueba negativa de provocación con acetilcolina está indicado el tratamiento con BB, IECA y estatinas, además de cambios en el estilo de vida y control del peso^{436,437}. Los pacientes que desarrollan cambios electrocardiográficos y angina en respuesta a la administración de acetilcolina, pero sin vasoconstricción epicárdica grave (indicativos de espasmo microvascular), pueden

recibir un tratamiento similar al de los pacientes con angina vasoespástica. La eficacia de una estrategia de tratamiento individualizada se investigó en el estudio CorMiCa, en el que se aleatorizó a 151 pacientes a tratamiento médico estratificado (basado en los resultados de RCF, IRM y respuesta a la acetilcolina) o a tratamiento estándar (incluido un procedimiento diagnóstico intervencionista simulado). Al año de seguimiento se observó una diferencia significativa en la incidencia de angina en el grupo de pacientes asignados a tratamiento médico estratificado⁴¹⁴.

Recomendaciones sobre pruebas diagnósticas para pacientes con sospecha de angina coronaria microvascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se debe considerar la medición de la RCF y la resistencia microcirculatoria mediante guía de presión para pacientes con síntomas persistentes, pero con coronarias angiográficamente normales o con estenosis moderada e iFR/RFF conservados ^{412,413}	IIa	B
Se puede considerar la administración intracoronaria de acetilcolina con monitorización ECG durante la coronariografía, cuando las coronarias sean angiográficamente normales o tengan estenosis moderada e iFR/RFF conservados, para evaluar el vasoespasmo microvascular ^{412,438–440}	IIb	B
Se puede considerar el uso de Doppler transtorácico de la DA, RMC y PET para la evaluación no invasiva de la RCF ^{430–432,441}	IIb	B

©ESC 2019

DA: arteria descendente anterior; ECG: electrocardiograma; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; PET: tomografía por emisión de positrones; RCF: reserva de flujo coronario; RFF: reserva fraccional de flujo; RMC: resonancia magnética coronaria.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6.2. Angina vasoespástica

Se debe sospechar angina vasoespástica en pacientes con síntomas anginosos predominantemente en reposo que mantienen la tolerancia al esfuerzo. La probabilidad de angina vasoespástica aumenta cuando los ataques siguen un patrón circadiano, con más episodios por la noche y a primera hora de la mañana. Los pacientes suelen ser más jóvenes y tener menos factores de riesgo CV que los pacientes con angina de esfuerzo, excepto el hábito tabáquico⁴⁴². Se debe sospechar también un vasoespasmo coronario en pacientes con *stents* coronarios permeables y angina persistente^{443,444}.

6.2.1. Diagnóstico

El diagnóstico de la angina vasoespástica se basa en la detección de cambios isquémicos transitorios en el segmento ST durante un ataque de angina (normalmente en reposo). Los pacientes con angina de Prinzmetal constituyen un subgrupo especial en el que la angina en reposo se acompaña de la elevación transitoria del segmento ST^{425,442}. Estos cambios electrocardiográficos se correlacionan con la presencia de oclusión proximal y estrechamiento suboclusivo, distal y difuso en vasos epicárdicos. Dado que la mayoría de los ataques de angina vasoespástica se resuelven por sí solos, es difícil documentarlos en un ECG. En pacientes con sospecha de angina vasoespástica puede ser útil la monitorización electrocardiográfica ambulatoria, preferiblemente con ECG de 12 derivaciones. La presencia de cambios en el segmento ST con una frecuencia cardíaca normal apunta a una probable isquemia miocárdica causada por espasmo. Estos pacientes pueden requerir una monitorización con Holter más prolongada (> 1 semana) para que puedan documentarse los cambios transitorios del segmento ST. La monitorización ambulatoria con ECG también permite

evaluar los resultados del tratamiento médico en el control de la frecuencia de los episodios vasoespásticos.

En pacientes con sospecha de angina vasoespástica y cambios electrocardiográficos documentados, está indicada la realización de ATC o ACI para descartar una estenosis coronaria fija. La documentación angiográfica del espasmo coronario requiere realizar una prueba de provocación en el laboratorio de cateterismos. Dado que la hiperventilación y la prueba de vasoconstricción por frío tienen una sensibilidad baja, la prueba de provocación preferida es la administración intracoronaria de acetilcolina o ergonovina durante la ACI⁴⁴². Ambos agentes son seguros, siempre que la infusión se realice selectivamente en la arteria coronaria izquierda o la derecha y que el espasmo provocado se controle rápidamente con nitratos intracoronarios. Un pequeño porcentaje de pacientes puede sufrir taquicardia o fibrilación ventricular o bradiarritmias durante la prueba de provocación (el 3,2 y el 2,7% respectivamente), una tasa similar a la observada en ataques espontáneos de vasoespasmo (7%)⁴⁴⁶. La administración intravenosa de ergonovina para pruebas no invasivas no es aconsejable debido al riesgo de provocar espasmo prolongado en varios vasos, que puede ser muy difícil de controlar y podría ser mortal⁴⁴⁷.

Una prueba de provocación de espasmo coronario se considera positiva cuando desencadena: a) síntomas anginosos; b) cambios electrocardiográficos isquémicos, y c) vasoconstricción grave del vaso epicárdico. Cuando la prueba no logra desencadenar estos 3 componentes, el resultado se considera incierto⁴⁴². La aparición de angina como respuesta a la inyección de acetilcolina en ausencia de espasmo angiográficamente evidente, con o sin cambios concomitantes en el segmento ST, puede indicar espasmo microvascular y se observa frecuentemente en pacientes que presentan angina microvascular⁴⁴⁵.

6.2.2. Tratamiento

Para los pacientes con trastornos vasomotores epicárdicos o microcirculatorios, los BCC y los nitratos de acción prolongada constituyen el tratamiento de elección, además del control de los factores de riesgo CV y los cambios en el estilo de vida^{437,445}. El nifedipino ha mostrado su eficacia para la reducción del espasmo coronario asociado con el implante de stents⁴⁴⁴.

Recomendaciones sobre pruebas diagnósticas para pacientes con sospecha de angina vasoespástica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda realizar un ECG durante el episodio de angina siempre que sea posible	I	C
Se recomienda la coronariografía invasiva o ATC coronaria para pacientes con episodios típicos de angina en reposo y cambios en el segmento ST que se resuelven con nitratos o antagonistas del calcio para determinar el grado de enfermedad coronaria subyacente	I	C
Se debe considerar la monitorización electrocardiográfica ambulatoria del segmento ST para identificar desviaciones del ST en ausencia de un aumento de la frecuencia cardíaca	IIa	C
Se debe considerar la realización de pruebas de provocación intracoronarias para la identificación del espasmo coronario en pacientes con resultados normales o enfermedad no obstructiva en la coronariografía y con un cuadro clínico indicativo de espasmo coronario para identificar la zona y el modo del espasmo ^{412,414,438–440}	IIa	B

©ESC 2019

ATC: angiografía por tomografía computarizada; ECG: electrocardiograma.^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

7. CRIBADO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA EN SUJETOS ASINTOMÁTICOS

En un esfuerzo por reducir la carga de la mortalidad coronaria en adultos asintomáticos, se realizan innumerables estimaciones de los factores y marcadores de riesgo, además de pruebas de esfuerzo, como parte de las pruebas de cribado de la enfermedad. La guía europea de 2016 sobre la prevención de las enfermedades CV en la práctica clínica trata detalladamente estas cuestiones¹⁵. Las recomendaciones se han adaptado para la elaboración de esta nueva guía.

En general, se recomienda el uso de sistemas de estimación del riesgo, como el sistema SCORE (véase también la figura 6). En pacientes con historia familiar de EC prematura, se recomienda el cribado de la hipercolesterolemia familiar. La determinación de calcio coronario, el índice tobillo-brazo y los ultrasonidos carotídeos para la detección de placa pueden proporcionar información útil sobre el riesgo ateroesclerótico de algunos pacientes, pero no está recomendado el uso sistemático de biomarcadores ni pruebas de imagen para la EC. Los nuevos biomarcadores tienen un mayor valor predictivo que los clásicos⁴⁴⁸, pero la mejora neta de reclasificación todavía es discreta (7-18%) respecto a, por ejemplo, la determinación del calcio coronario, cuya mejora neta de reclasificación es del 66%⁴⁴⁹.

Solo se debe considerar la realización de pruebas invasivas y no invasivas adicionales para los sujetos con un riesgo alto de eventos. No existen datos sobre el tratamiento de pacientes asintomáticos con resultados positivos en una prueba diagnóstica realizada fuera de las recomendaciones establecidas en esta guía. No obstante, los principios de la estratificación del riesgo descritos anteriormente para sujetos sintomáticos también se pueden aplicar a sujetos asintomáticos⁴⁵⁰. Es importante recordar que, por el momento, no hay datos que demuestren que el tratamiento basado en la determinación de nuevos biomarcadores mejore el pronóstico.

Asimismo, hay que destacar que los pacientes con cáncer o que reciben tratamiento oncológico y los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, como enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, requieren un control más intensivo que incluye el cribado de los riesgos y asesoramiento^{451–454}.

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

Recomendaciones para el cribado de la enfermedad coronaria en sujetos asintomáticos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda estimar el riesgo total mediante un sistema validado, como el SCORE, para adultos asintomáticos mayores de 40 años, sin evidencia de ECV, diabetes, ERC o hipercolesterolemia familiar	I	C
Se recomienda evaluar la historia familiar de ECV prematura (definida como un evento CV mortal o no mortal o diagnóstico confirmado de ECV en familiares de primer grado menores de 55 años los varones y menores de 65 años las mujeres) como parte de la evaluación del riesgo cardiovascular	I	C

(Continuación)

Recomendaciones para el cribado de la enfermedad coronaria en sujetos asintomáticos

Se recomienda el cribado de la ECV mediante una escala clínica validada de riesgo para todos los menores de 50 años con historia familiar de ECV prematura en un familiar de primer grado (edad < 55 años los varones y < 65 años las mujeres) o hipercolesterolemia familiar ^{455,456}	I	B
Se puede considerar la determinación de calcio coronario mediante tomografía computarizada como modificador del riesgo ^c en la evaluación del riesgo cardiovascular de sujetos asintomáticos ^{449,457}	IIb	B
Se puede considerar la detección de placa aterosclerótica mediante ultrasonidos carotídeos como modificador del riesgo ^c en la evaluación del riesgo cardiovascular de sujetos asintomáticos ⁴⁵⁸	IIb	B
Se puede considerar el ITB como modificador del riesgo ^c en la evaluación del riesgo cardiovascular ⁴⁵⁹	IIb	B
Para la evaluación del riesgo cardiovascular de adultos asintomáticos con alto riesgo (diabetes, historia familiar de EC o evaluación previa del riesgo indicativa de riesgo alto de EC), se puede considerar el uso de pruebas de imagen funcional o ATC coronaria	IIb	C
Para adultos asintomáticos (incluidas las personas sedentarias que planean empezar un programa de ejercicio intenso), se puede considerar el ECG de esfuerzo para la evaluación del riesgo cardiovascular, especialmente cuando se presta atención a marcadores no electrocardiográficos, como la capacidad de ejercicio	IIb	C
No está recomendado calcular el GIM mediante ultrasonidos carotídeos para la evaluación del riesgo cardiovascular ⁴⁶⁰	III	A
No están indicadas la ATC coronaria ni las pruebas funcionales de imagen para la evaluación diagnóstica de adultos asintomáticos, no diabéticos y con bajo riesgo	III	C
No está recomendada la determinación sistemática de biomarcadores circulares para la estratificación del riesgo cardiovascular ^{448,449,461,462}	III	B

©ESC 2019

ATC: angiografía por tomografía computarizada; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; GIM: grosor intimomedial; ITB: índice tobillo/brazo; SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReclasificación más adecuada de los pacientes en grupos con bajo o alto riesgo.

8. SÍNDROMES CORONARIOS CRÓNICOS EN CIRCUNSTANCIAS ESPECÍFICAS

8.1. Comorbilidad CV

8.1.1. Hipertensión

La hipertensión es el factor de riesgo CV con más prevalencia y está fuertemente relacionada con los SCC. Los umbrales para la definición de la hipertensión se encuentran en la **tabla 10**. La reducción de la PA puede reducir significativamente el riesgo CV, incluida la EC. Los resultados de un metanálisis indican que por cada reducción de 10 mmHg de la PA sistólica, la EC se puede reducir en un 17%⁴⁶³. Los objetivos más intensivos para la PA (PA en consulta < 130 mmHg) se han asociado con resultados favorables y están respaldados por la guía de la ESC/ESH para el tratamiento de la hipertensión arterial publicada en 2018⁴⁶⁴. Para los pacientes hipertensos con SCC, está recomendado el tratamiento con

Tabla 10

Valores umbral de presión arterial para la definición de hipertensión arterial determinados mediante diferentes tipos de mediciones^{470–472}

Categoría	PA sistólica (mmHg)		PA diastólica (mmHg)
PA en consulta	≥ 140	o	≥ 90
≥ 80 años	≥ 160	o	≥ 90
PA ambulatoria			
Diurna (o en vigilia)	≥ 135	o	≥ 85
Nocturna (o durante el sueño)	≥ 120	o	≥ 70
24 h	≥ 130	o	≥ 80
PA en domicilio	≥ 135	o	≥ 85

©ESC 2019

PA: presión arterial.

objetivos de PA en consulta de 130/80 mmHg, ya que una PA sistólica ≥ 140 mmHg y una PA diastólica ≥ 80 mmHg, pero también una PA sistólica < 120 mmHg y una PA diastólica < 70 mmHg, se asocian con un aumento del riesgo (**tabla 10**)^{465,466}. No está claro si existe el fenómeno de la curva J en pacientes con EC revascularizada. En pacientes hipertensos con EC, el tratamiento con BB y bloqueadores del SRA puede mejorar los resultados tras el IM⁴⁶⁷. En pacientes con angina sintomática, la administración de BB y antagonistas del calcio es la estrategia farmacológica preferida. La combinación de IECA y ARAI no está recomendada para el tratamiento de la hipertensión debido al aumento de los eventos adversos renales sin un beneficio en los resultados^{468,469}.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la hipertensión en los síndromes coronarios crónicos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda controlar los valores de PA en consulta con los siguientes objetivos: PAS de 120-130 mmHg para la población general y 130-140 mmHg para pacientes mayores (> 65 años) ^{463–467,470–472}	I	A
Se recomienda el uso de BB y BSRA para pacientes hipertensos con IM reciente	I	A
Se recomienda el tratamiento con BB o BCC para pacientes con angina sintomática ⁴⁶⁷	I	A
La combinación de IECA y ARAI no está recomendada ^{468,469}	III	A

©ESC 2019

ARAI: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; BSRA: bloqueadores del sistema renina-angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

8.1.2. Enfermedad valvular (valvulopatías) incluido el implante percutáneo de válvula aórtica programado

La angiografía coronaria para la evaluación de la EC está recomendada antes de la cirugía valvular o cuando se haya planificado una intervención valvular percutánea, con el fin de determinar si es necesaria la revascularización. Se puede considerar la ATC coronaria para pacientes con bajo riesgo de EC o en los que la ACI convencional no sea técnicamente factible o implique un aumento del riesgo. La combinación de ICP e implante percutáneo de válvula aórtica parece factible y segura, pero son necesarios más datos para poder establecer recomendaciones

definitivas^{473,474}. El uso sistemático de pruebas de estrés para detectar la EC asociada con valvulopatía sintomática grave no está recomendado por su escasa potencia diagnóstica y sus riesgos potenciales. Las pruebas de estrés limitadas por los síntomas en pacientes con valvulopatía parecen seguras y pueden ser útiles para desenmascarar síntomas en pacientes asintomáticos o con síntomas ambiguos⁴⁷⁵.

Recomendaciones sobre valvulopatías en los síndromes coronarios crónicos⁴⁷⁶

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la ACI antes de la cirugía valvular en presencia de una de las siguientes condiciones: antecedente de ECV, sospecha de isquemia miocárdica, disfunción sistólica del VI, en varones mayores de 40 años y mujeres menopáusicas o en presencia de uno o más factores de riesgo cardiovascular	I	C
La ACI está recomendada para la evaluación de la insuficiencia mitral funcional moderada o grave	I	C
Se debe considerar la ATC coronaria como alternativa a la coronariografía antes de la cirugía valvular en pacientes con valvulopatía avanzada y baja probabilidad de EC	Ila	C
Se debe considerar la ICP para pacientes sometidos a implante percutáneo de válvula aórtica que tienen estenosis coronaria > 70% del diámetro en segmentos proximales	Ila	C
En las valvulopatías avanzadas no se debe realizar sistemáticamente pruebas de estrés para detectar EC debido a su baja potencia diagnóstica y los riesgos potenciales	III	C

©ESC 2019

ACI: angiografía coronaria invasiva; ATC: angiografía por tomografía computarizada; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; ICP: intervención coronaria percutánea; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

8.1.3. Pacientes con trasplante cardíaco

El seguimiento y la evaluación a largo plazo de los pacientes trasplantados requiere conocimientos específicos. La EC tras el trasplante es en gran medida un fenómeno inmunológico y sigue siendo una causa importante de morbilidad⁴⁷⁷. La ACI está recomendada para la evaluación de la EC y se debe realizar anualmente durante los 5 años siguientes al trasplante. A partir de entonces, si no se detectan anomalías significativas, el angiograma se puede realizar cada 2 años. El examen por ultrasonidos intravasculares puede ser útil para evaluar una posible vasculopatía del injerto cardíaco y la estabilidad de la placa⁴⁷⁸. Las opciones de tratamiento para la EC en receptores de trasplante incluyen la farmacoterapia y la revascularización. Hoy en día, la ICP en el corazón trasplantado es un tratamiento establecido⁴⁷⁹.

8.2. Comorbilidad no cardiovascular

8.2.1. Cáncer

La incidencia de la EC en pacientes con cáncer activo está en aumento^{451,452} como efecto secundario del tratamiento contra el cáncer (radioterapia del tórax/mediastino, quimioterapia cardiotoxica o inmunoterapias) o como resultado del tratamiento oncológico prolongado de los pacientes ancianos. La EC en

pacientes con cáncer activo representa un reto para el médico, ya que las decisiones sobre el tratamiento deben ser objeto de una evaluación individualizada basada en la esperanza de vida, las comorbilidades adicionales, como trombocitopenia, el aumento de la trombosis y la predisposición a las hemorragias, además de interacciones potenciales entre los fármacos empleados para el tratamiento de los SCC y los fármacos antineoplásicos. Para los pacientes con cáncer y mayor fragilidad, se recomienda usar los procedimientos de revascularización menos invasivos. Para más información consulte el documento de la ESC sobre tratamientos oncológicos y toxicidad cardiovascular⁴⁸⁰.

Recomendaciones sobre cáncer activo en los síndromes coronarios crónicos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Las decisiones sobre el tratamiento deben basarse en la esperanza de vida, comorbilidades adicionales como trombocitopenia, la tendencia aumentada a la trombosis y las interacciones potenciales entre los fármacos empleados para el SCC y los fármacos antineoplásicos	I	C
En caso de indicación de revascularización en pacientes muy sintomáticos con cáncer activo y mayor fragilidad, se recomienda el procedimiento menos invasivo	I	C

©ESC 2019

SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

8.2.2. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus duplica el riesgo de la EC⁴⁸¹, por lo que se recomienda el control de los factores de riesgo para la prevención de las ECV. En los pacientes diabéticos, la PA sistólica debe tener un objetivo ≤ 130 mmHg si se tolera, pero no < 120 mmHg, y la PA diastólica < 80 mmHg, pero no < 70 mmHg⁴⁸². El tratamiento inicial antihipertensivo debe consistir en la combinación de un bloqueador del SRA y un BCC o un diurético tiazídico o de tipo tiazídico. Los IECA reducen la albuminuria y la aparición o progresión de nefropatía diabética más efectivamente que otras clases de fármacos⁴⁸². Los pacientes con diabetes y EC se consideran pacientes con riesgo muy alto; consecuentemente, el cLDL se debe bajar a < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o como mínimo un 50% si el cLDL basal está en la franja de 1,8 a 3,5 mmol/l (70 a 135 mg/dl)¹⁵. Para la mayoría de los pacientes con diabetes y EC, se recomienda un objetivo de HbA_{1c} < 7% (< 53 mmol/l)^{483,484}. Grandes estudios sobre la seguridad de nuevos fármacos hipoglucemiantes, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, han demostrado reducciones significativas en los eventos CV. Las indicaciones para su uso clínico se describen en la guía de la ESC/EASD sobre diabetes mellitus, prediabetes y ECV publicada en 2019¹⁶.

Se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones como parte de la evaluación sistemática para el cribado de alteraciones de la conducción, hipertrofia del VI y arritmias. La alta prevalencia de la EC significativa y las tasas excesivamente altas de mortalidad CV podrían justificar el cribado sistemático de la EC (con pruebas de imagen funcional o ATC coronaria) en pacientes asintomáticos con diabetes, pero hasta la fecha no se ha demostrado que esta estrategia mejore los resultados. Por ello, el uso sistemático de la ATC en pacientes asintomáticos con diabetes no está recomendado.

Recomendaciones sobre la diabetes mellitus en los síndromes coronarios crónicos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda establecer objetivos para el control de los factores de riesgo (PA, cLDL y HbA _{1c}) en los pacientes con EC y DM ^{482–484}	I	A
Se recomienda realizar periódicamente un ECG en reposo a los pacientes asintomáticos con DM para la detección de alteraciones de la conducción, FA e IM silente	I	C
Se recomienda tratar con IECA a los pacientes con SCC y DM para la prevención de eventos ⁴⁸²	I	B
Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina) están recomendados para los pacientes con DM y ECV ^{0,485–487}	I	A
Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (liraglutida o semaglutida) están recomendados para los pacientes con DM y ECV ^{0,488–490}	I	A
Se pueden considerar las pruebas de imagen funcional o ATC coronaria para la evaluación avanzada del riesgo cardiovascular de adultos asintomáticos (mayores de 40 años) con DM ^{491,492}	IIB	B

©ESC 2019

ATC: angiografía por tomografía computarizada; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IM: infarto de miocardio; PA: presión arterial; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEl algoritmo de tratamiento se puede consultar en la GPC ESC/EASD 2019 sobre diabetes mellitus, prediabetes y enfermedades cardiovasculares¹⁶.

8.2.3. Enfermedad renal crónica

La EC tiene una alta prevalencia entre los pacientes con ERC y un número cada vez mayor de pacientes sometidos a ICP presentan ERC concomitante⁴⁹³. Existe una relación lineal entre el aumento del riesgo de mortalidad CV y la disminución de la TFG⁴⁹⁴. El tratamiento médico para el control de los factores de riesgo (lípidos, PA y glucosa) puede mejorar los resultados. Durante el proceso diagnóstico de los pacientes con ERC y sospecha de EC obstructiva, se debe prestar especial atención al hecho de que la angina es menos frecuente, mientras que la isquemia silente lo es más⁴⁹⁵. Además, las pruebas de estrés no invasivas tienen menor precisión en los pacientes con ERC⁴⁹⁶. El uso de agentes de contraste yodados se debe reducir al mínimo para prevenir un mayor deterioro de la función renal. Todos estos factores se deben tener en cuenta a la hora de tomar decisiones sobre las modalidades de diagnóstico y tratamiento. Es interesante señalar que la estrategia invasiva para el tratamiento de la EC es menos frecuente en los pacientes con ERC que en aquellos sin ERC, aunque los beneficios de esta estrategia están documentados⁴⁹⁷. Las opciones de revascularización para los pacientes con ERC incluyen la CABG y la ICP. Algunos metanálisis muestran que la CABG se asocia con un mayor riesgo a corto plazo de muerte, ictus y repetición de la revascularización, mientras que la ICP con SFA de nueva generación se asocia con mayor riesgo a largo plazo de repetición de la revascularización^{498,499}. Los datos sobre pacientes en hemodiálisis son muy escasos, por lo que no es posible generalizar las recomendaciones sobre el tratamiento de estos pacientes.

Recomendaciones sobre la enfermedad renal crónica en los síndromes coronarios crónicos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda controlar los factores de riesgo con valores objetivo de tratamiento ^{500–502}	I	A
Se recomienda prestar especial atención al ajuste de dosis de los fármacos de excreción renal empleados en los SCC	I	C
Se recomienda minimizar el uso de contrastes yodados en pacientes con ERC avanzada y diuresis conservada para prevenir un deterioro posterior ^{503,504}	I	B

©ESC 2019

ERC: enfermedad renal crónica; SCC: síndrome coronario crónico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

8.2.4. El paciente anciano

El envejecimiento predispone a los pacientes a unas mayores incidencia y prevalencia de EC, tanto en mujeres como en varones. Los pacientes ancianos (> 75 años) tienen el mayor riesgo de morbimortalidad atribuible a los SCC, que aumenta por la alta prevalencia de comorbilidades (como hipertensión, diabetes mellitus, ERC, etc.)⁵⁰⁵. Aunque la prevalencia de la EC es cada vez mayor en los ancianos, esta población generalmente está infradiagnosticada, infratratada y poco representada en estudios clínicos. Los pacientes ancianos suelen presentar síntomas atípicos, por lo que el diagnóstico se puede retrasar. El tratamiento de los SCC en los ancianos se complica por la mayor vulnerabilidad a complicaciones, como hemorragias, insuficiencia renal y deficiencias neurológicas, tanto con una estrategia conservadora como con una invasiva, que requieren una atención especial. Siempre que sea posible, está recomendado el acceso radial para evitar complicaciones en la zona de acceso cuando se decida una estrategia invasiva para el tratamiento de los pacientes^{506,507}. El uso de SFA, comparados con *stents* sin recubrir, combinado con TAPD de corta duración se asocia con beneficios significativos relativos a la seguridad y la eficacia en los pacientes ancianos^{508,509}.

Recomendaciones para pacientes ancianos con síndrome coronario crónico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda prestar especial atención a los efectos secundarios, intolerancias y sobredosis del tratamiento farmacológico en pacientes ancianos	I	C
Se recomienda el uso de SFA para pacientes ancianos ^{508,509}	I	A
En pacientes ancianos se recomienda el acceso radial para reducir las complicaciones hemorrágicas en la zona de acceso ^{506,507}	I	B
Se recomienda que las decisiones diagnósticas y terapéuticas se tomen teniendo en cuenta los síntomas, el grado de isquemia, la fragilidad, la esperanza de vida y las comorbilidades	I	C

©ESC 2019

SFA: *stent* farmacológico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

8.3. Aspectos relacionados con el sexo

Las mujeres están muy poco representadas en los estudios CV, ya que constituyen ≤ 30% de las poblaciones estudiadas⁵¹⁰.

Este sesgo en el reclutamiento produce una falta de evidencia, dado que no hay estudios con grupo de control y aleatorización por sexo, y la mayoría de los datos se extraen de metanálisis y análisis *post hoc* de estudios de pacientes con SCA. Las diferencias en la presentación de los síntomas, la precisión de las pruebas diagnósticas y otros factores que llevan a diferencias en la clasificación, la evaluación y el tratamiento temprano de las mujeres con isquemia miocárdica, comparadas con los varones, podrían contribuir a los peores resultados observados en las mujeres^{511–514}. No se sabe con certeza si existe una diferencia real relacionada con el sexo en la mortalidad tras la isquemia miocárdica o si esta se debe a la edad más avanzada o a la mayor prevalencia de enfermedades coexistentes en las mujeres. Hoy en día es evidente que las diferencias en la mortalidad relacionadas con el sexo son particularmente obvias en pacientes más jóvenes, típicamente menores de 60 años^{511,512,515}. Todavía no se ha encontrado una explicación para esta disparidad dependiente de la edad en la mortalidad. El tratamiento de las mujeres suele ser menos agresivo que el de los varones⁵¹⁵. Sin embargo, las características de los pacientes y los tratamientos no explican completamente las diferencias de los resultados según el sexo, incluso después de las ICP⁵¹². Por ello, se recomienda el examen meticuloso de las mujeres que presentan signos de isquemia miocárdica, ya que los síntomas clínicos pueden ser atípicos. La precisión diagnóstica del ECG de esfuerzo es más baja en mujeres que en varones, lo cual se debe en parte al deterioro funcional que impide que algunas mujeres alcancen una carga de trabajo adecuada. La ecocardiografía de estrés con ejercicio o dobutamina es una técnica no invasiva que permite detectar con precisión la EC obstructiva y estimar el riesgo de las mujeres con sospecha de SCC⁵¹⁶. El uso de SFA de nueva generación ha mejorado la mortalidad tanto en mujeres como en varones^{517–519}. Al margen de disparidades asociadas con el sexo evidentes en los resultados, las reducciones de la mortalidad fueron similares en mujeres y varones⁵¹². Las mujeres tienen tasas más altas de complicaciones tras la CABG y pueden tener un riesgo más alto de mortalidad^{520,521}, especialmente las ancianas. El tratamiento de sustitución hormonal para mujeres menopáusicas no reduce el riesgo de enfermedad isquémica miocárdica (véase el apartado 3.3.5) y, por lo tanto, no está recomendada para la prevención primaria y secundaria^{344,522,523}.

Recomendaciones sobre aspectos relacionados con el sexo y los síndromes coronarios crónicos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
No se recomienda la terapia de sustitución hormonal para la reducción del riesgo de las mujeres menopáusicas	III	C

©ESC 2019

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

8.4. Pacientes con angina refractaria

El término angina refractaria se refiere a la angina con síntomas crónicos (≥ 3 meses), causada por isquemia miocárdica reversible en presencia de EC obstructiva, que no se puede controlar mediante la intensificación del tratamiento médico con fármacos de segunda y tercera línea, CABG o implante de *stents*, incluida la ICP de oclusiones crónicas totales. La incidencia de la angina refractaria está aumentando por la presencia de EC más avanzada, múltiples comorbilidades y el envejecimiento de la población. La calidad de vida de los pacientes con angina refractaria es mala, con frecuentes hospitalizaciones y un alto nivel de utilización de recursos. El número de opciones de tratamiento también aumenta, pero el nivel de evidencia sobre su seguridad y su eficacia en algunos casos es nulo (láser transmucocárdico) y en otros es prometedor. Son necesarios estudios clínicos aleatorizados con criterios de valoración que incluyan la gravedad y la frecuencia de la angina, además de la calidad de vida y la evaluación de la seguridad. Ya que el efecto placebo constituye una parte importante del efecto terapéutico, es deseable que los estudios incluyan un grupo de control con tratamiento simulado para verificar la eficacia del tratamiento. Los pacientes con angina refractaria deberían ser tratados en consultas especializadas por un equipo multidisciplinario con experiencia en la elección de la estrategia terapéutica más adecuada para el paciente individual, basado en el diagnóstico de los mecanismos del síndrome de dolor torácico. Cuando se hayan agotado los objetivos del tratamiento antiisquémico (basados en el aumento del aporte sanguíneo o la reducción del consumo de oxígeno), se puede considerar el uso de nuevos tratamientos con distintos mecanismos de acción, tales como la promoción del crecimiento colateral, la redistribución transmural del flujo sanguíneo y la neuromodulación del dolor cardíaco (tabla 11).

Tabla 11

Opciones potenciales de tratamiento para la angina refractaria y resumen de datos de estudios clínicos

Tratamiento	Tipo de tratamiento	Ensayo clínico aleatorizado	Tipo de grupo de control	Pacientes incluidos, n
Contrapulsación externa	Contrapulsación externa potenciada	MUST ⁵²⁴	Simulado	139
Onda de choque extracorpórea	Onda de choque extracorpórea de baja intensidad	No disponible	No disponible	—
Constricción del seno coronario	Dispositivo reductor	COSIRA ⁵²⁵	Simulado	104
Neuromodulación	Estimulación de la médula espinal	STARTSTIM ⁵²⁶	No disponible	68
	Estimulación eléctrica neurológica transcutánea	No disponible	No disponible	—
	Estimulación eléctrica neurológica subcutánea	No disponible	No disponible	—
	Simpatectomía	Denby et ál. ⁵²⁷	Placebo	65
Terapia génica	Transferencia adenoviral del factor de crecimiento de fibroblastos 5	No disponible	No disponible	—
Terapia celular autóloga	Células madre hematopoyéticas mononucleares derivadas de médula ósea autóloga	RENEW ⁵²⁸	Placebo	112

©ESC 2019

Los estudios STARTSTIM y RENEW no tuvieron suficiente potencia estadística debido a que se interrumpieron prematuramente. Un análisis conjunto de pacientes (n = 304) de 3 estudios sobre tratamiento celular, entre ellos el RENEW, diseñados con enmascaramiento doble y grupo de control con placebo, mostró que el tratamiento activo con células hematopoyéticas derivadas de médula ósea autóloga tuvo un efecto significativo en el tiempo de ejercicio y la frecuencia de la angina⁵²⁸.

Los resultados positivos de 2 estudios aleatorizados que incluyeron pequeños grupos de pacientes indican que la contrapulsación externa potenciada y la constricción del seno coronario mediante un dispositivo reductor pueden ser alternativas de tratamiento para pacientes con angina refractaria que persiste después de agotarse todas las opciones de tratamiento farmacológico y revascularización mecánica. El estrechamiento controlado del seno coronario mediante el implante de un dispositivo de acero inoxidable aumenta la presión del seno coronario, lo cual lleva a una mejor perfusión del territorio de la arteria descendente anterior.

En total, la experiencia acumulada sobre las nuevas opciones de tratamiento todavía es escasa, tanto en lo que se refiere al número de pacientes tratados como a la duración del seguimiento. Son necesarios estudios aleatorizados grandes para definir la utilidad de cada modalidad de tratamiento para grupos específicos, reducir la tasa de pacientes no respondedores y confirmar los beneficios más allá del efecto placebo potencial.

Recomendaciones sobre las opciones de tratamiento de la angina refractaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se puede considerar la contrapulsación externa potenciada para el alivio de los síntomas de pacientes con angina debilitante refractaria a tratamiento médico óptimo y revascularización ⁵²⁴	IIb	B
Se puede considerar el uso de un dispositivo reductor del seno coronario para mejorar los síntomas de angina debilitante refractaria a tratamiento médico óptimo y revascularización ⁵²⁵	IIb	B
Se puede considerar la estimulación de médula espinal para mejorar los síntomas y la calidad de vida de pacientes con angina debilitante refractaria a tratamiento médico óptimo y revascularización ⁵²⁶	IIb	B
No se recomienda la revascularización transmiocárdica para pacientes con angina debilitante refractaria a tratamiento médico óptimo y revascularización ⁵²⁹	III	A

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

©ESC 2019

9. MENSAJES CLAVE

- La evaluación meticulosa de la historia del paciente, que incluya la caracterización de los síntomas anginosos, la evaluación de los factores de riesgo y la manifestación de la ECV, además de la exploración física y pruebas de laboratorio, son esenciales para el diagnóstico y el tratamiento de los SCC.
- Excepto cuando se pueda excluir la EC obstructiva por la evaluación clínica sola, se debe realizar una prueba no invasiva de imagen funcional o de imagen anatómica mediante ATC coronaria como prueba inicial para descartar o establecer el diagnóstico de SCC.
- La selección de las pruebas diagnósticas no invasivas iniciales está basada en la PTT, la capacidad de la prueba para considerar o descartar la presencia de EC, las características del paciente, la experiencia del centro y la disponibilidad de la prueba.

- Para tomar decisiones sobre la revascularización, se debe tener en cuenta la evaluación funcional y anatómica. La evaluación funcional invasiva o no invasiva es necesaria para evaluar la isquemia miocárdica asociada con las estenosis angiográficas, excepto en los casos de estenosis muy restrictivas (estenosis > 90% del diámetro).
- La evaluación del riesgo permite identificar a los pacientes con SCC y riesgo alto de eventos, en los que se considera que la revascularización podría proporcionar un beneficio pronóstico. La estratificación del riesgo incluye la evaluación de la función del VI.
- Se debe examinar con pruebas invasivas a los pacientes con riesgo alto de eventos para valorar la indicación de revascularización, aunque tengan síntomas leves o estén asintomáticos.
- La implementación de un estilo de vida saludable reduce el riesgo de eventos CV y la mortalidad, y debe formar parte de las medidas necesarias para la prevención secundaria. Los médicos deben promover los cambios necesarios en el estilo de vida y asesorar a los pacientes en cada consulta.
- Las intervenciones cognitivo-conductuales, que incluyen ayudar a los pacientes a establecer objetivos realistas, automonitorización, planear la forma de implementar cambios y afrontar situaciones difíciles, establecer referencias ambientales y apoyo social, son intervenciones efectivas para el cambio de comportamiento.
- Los equipos multidisciplinares pueden proporcionar apoyo al paciente para establecer cambios en el estilo de vida y abordar aspectos complejos relativos al comportamiento y el riesgo.
- El tratamiento antiisquémico debe adaptarse a cada paciente según las comorbilidades, los tratamientos concomitantes, la tolerancia y la adherencia estimadas y las preferencias del paciente. En la elección de fármacos antiisquémicos para el tratamiento de los SCC, se debe tener en cuenta la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la función del VI del paciente.
- Los BB y los BCC son fármacos de primera línea para los pacientes con SCC. Los BB están recomendados para pacientes con disfunción del VI o IC con fracción de eyección reducida.
- Los nitratos de acción prolongada producen tolerancia con pérdida de eficacia. Esto requiere la prescripción de un intervalo diario de aproximadamente 10–14 h sin nitratos o con dosis bajas de nitratos.
- El tratamiento antitrombótico es una parte esencial de la prevención secundaria para los pacientes con SCC y requiere una atención especial. En pacientes con IM previo, riesgo alto de eventos y riesgo bajo de hemorragia potencialmente mortal, se debe valorar la administración de TAPD a largo plazo con un inhibidor del P2Y₁₂ o rivaroxabán a dosis muy bajas, excepto cuando haya una indicación para ACO, como la FA.
- Las estatinas están recomendadas para todos los pacientes con SCC. Los IECA (o ARaII) están recomendados en caso de IC, diabetes o hipertensión y se deben considerar para los pacientes con riesgo alto.
- Los inhibidores de la bomba de protones están recomendados para pacientes que reciben ácido acetilsalicílico o tratamiento antitrombótico combinado, cuyo riesgo de hemorragia gastrointestinal es alto.
- Es importante explicar a los pacientes la importancia de los tratamientos basados en la evidencia para mejorar la adherencia y en cada consulta se reforzará la educación de los pacientes.
- Los pacientes con un diagnóstico de SCC de larga duración deben asistir periódicamente a consulta para evaluar posibles cambios en el nivel de riesgo, la adherencia a los objetivos del tratamiento y el desarrollo de comorbilidades. En caso de empeoramiento de los síntomas o aumento del riesgo, está recomendado repetir las pruebas de imagen de estrés o la ACI con evaluación funcional.
- Para los pacientes asintomáticos con diagnóstico de SCC de larga duración, se puede considerar realizar cada 3–5 años un estudio de la función miocárdica (incluido dimensiones) y valvular,

además de una prueba funcional para descartar la presencia de isquemia miocárdica silente.

- Se puede considerar la evaluación de la función coronaria vasomotora de los pacientes con EC epicárdica no significativa y evidencia objetiva de isquemia.

10. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

10.1. Diagnóstico y evaluación

Es necesaria más información sobre los efectos de varios factores de riesgo, biomarcadores y comorbilidades en la PPT de la EC obstructiva. Hacen falta estudios clínicos aleatorizados con suficiente potencia para comparar la eficacia de distintas estrategias diagnósticas y establecer la mejor forma de integrar las pruebas diagnósticas en la atención al paciente en términos de resultados clínicos y uso de recursos sanitarios.

10.2. Evaluación del riesgo

Se debe investigar si una estrategia invasiva inicial, además de TMO, para pacientes con SCC e isquemia inducible en pruebas no invasivas mejora los resultados clínicos. Son necesarios estudios grandes para verificar la utilidad de la determinación sistemática de biomarcadores en pacientes con sospecha de EC obstructiva.

10.3. Intervenciones en el estilo de vida

Es necesaria más investigación sobre los métodos más efectivos para promover comportamientos saludables en consultas breves o muy breves y el mantenimiento de la adherencia a la medicación y a los cambios en el estilo de vida a largo plazo. Se desconoce el efecto CV a largo plazo de los nuevos cigarrillos electrónicos y su eficacia para el abandono del hábito tabáquico.

Es preciso evaluar el beneficio relativo del entrenamiento físico de alta intensidad frente al ejercicio de intensidad moderada en pacientes con SCC. Se desconoce el beneficio de la modificación del comportamiento sedentario ni la «dosis» y el tipo de actividad física más adecuados para pacientes con SCC, ni tampoco de la eficacia y la relación coste-eficacia del aumento de la participación en programas de rehabilitación cardiaca de los pacientes con SCC.

10.4. Tratamiento farmacológico

No se han determinado la necesidad y la duración del tratamiento con BB tras el IM para mantener un efecto protector contra eventos cardiacos en ausencia de disfunción sistólica del VI.

No se ha determinado en pacientes con SCC sin IM previo si los fármacos antiisquémicos actuales mejoran el pronóstico.

No se ha probado si el uso inicial de un fármaco antiisquémico de segunda línea (nitratos de acción prolongada, ranolazina, nicorandil, ivabradina o trimetazidina) solo o combinado con un fármaco de primera línea (BB o BCC) es superior a la combinación de un BB con un BCC para el control de los síntomas anginosos y la isquemia miocárdica en pacientes con SCC.

La eficacia y la seguridad del ácido acetilsalicílico u otro tratamiento antitrombótico alternativo en pacientes con aterosclerosis poco extensa, como la que se determina mediante ATC, requiere evaluación adicional que incluya además su efecto en las tasas de cáncer y eventos CV. El tratamiento antitrombótico óptimo a largo plazo, y las estrategias para individualizarlo, para pacientes con riesgo alto de eventos isquémicos no está claramente

establecido. Por ello, se necesitan estudios clínicos que comparen la eficacia y la seguridad del tratamiento con ácido acetilsalicílico más un inhibidor del P2Y₁₂ frente a ácido acetilsalicílico más un inhibidor del factor Xa para determinar los subgrupos de pacientes que deberían recibir tratamiento con una u otra estrategia. Hasta la fecha no se ha probado el beneficio clínico potencial del ticagrelor en monoterapia mientras se suspende el ácido acetilsalicílico.

Es preciso clarificar el papel de los biomarcadores en la estratificación del riesgo de eventos isquémicos y de sangrado, incluido el papel del factor de diferenciación de crecimiento 15 para estimar el riesgo hemorrágico con el TAPD. No está claro qué efecto tendrán las nuevas estrategias hipolipemiantes en el beneficio clínico neto del TAPD, con implicaciones similares en otras estrategias, como la reducción intensiva de la PA y, potencialmente en el futuro, el tratamiento antiinflamatorio selectivo.

10.5. Revascularización

Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados que comparen el valor de la evaluación funcional frente a la evaluación anatómica para guiar las CABG. El concepto de revascularización completa y su efecto en el pronóstico requieren reevaluación en estudios prospectivos que comparen la evaluación funcional frente a la evaluación anatómica para guiar el implante de *stents* y la CABG. Cabe destacar que, hasta la fecha, ningún ensayo sobre la comparación de ICP frente a CABG ha usado la evaluación funcional y anatómica combinada para guiar la ICP, una estrategia que, como se ha observado, podría mejorar significativamente los resultados (registro Syntax II).

10.6. Insuficiencia cardiaca y disfunción del ventrículo izquierdo

La mayoría de la evidencia de ensayos clínicos que respalda las recomendaciones para el uso de fármacos y dispositivos en pacientes con IC crónica está basada en cohortes de pacientes con cardiopatía isquémica estable y la función del VI reducida. Sin embargo, generalmente se ha excluido de los ensayos clínicos a los pacientes con SCC que requieren asistencia mecánica aguda o crónica, por lo que no se ha investigado adecuadamente el abordaje óptimo de estos pacientes durante episodios de descompensación aguda.

10.7. Pacientes con diagnóstico de larga duración de síndrome coronario crónico

No se ha determinado el valor adicional del uso de escalas de riesgo para la evaluación seriada de los riesgos de los pacientes y, lo que es más importante, para ajustar la intensidad del tratamiento. El intervalo de tiempo óptimo entre cada consulta de seguimiento aún no se ha determinado.

10.8. Angina sin enfermedad coronaria obstructiva

Es necesario desarrollar fármacos nuevos, eficaces y seguros para esta indicación.

10.9. Cribado de sujetos asintomáticos

Se precisan más estudios sobre biomarcadores y pruebas de imagen para el cribado de la EC en sujetos asintomáticos. Además, los datos sobre el tratamiento de sujetos asintomáticos con una

prueba diagnóstica positiva son escasos y no hay evidencia de que un tratamiento adecuado de estos pacientes mejore el pronóstico.

adaptar el tratamiento CV para los pacientes con enfermedad inflamatoria crónica.

10.10. Comorbilidad

El papel de la ICP en los pacientes con estenosis aórtica no está establecido en cuanto a la indicación de revascularización coronaria o el momento idóneo para realizarla (en relación con la intervención valvular). Hace falta más información sobre cómo

10.11. Pacientes con angina refractaria

Son necesarios estudios clínicos y registros para definir la utilidad de tratamientos adicionales para subgrupos específicos, reducir las tasas de pacientes no respondedores y confirmar el beneficio más allá del efecto placebo potencial.

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

Recomendaciones sobre qué hacer y qué no	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Bioquímica básica para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de EC</i>		
Si la evaluación indica inestabilidad clínica o SCA, se recomienda repetir la determinación de troponinas, preferiblemente mediante pruebas de alta sensibilidad o ultrasensibles, para descartar la presencia de daño miocárdico asociado al SCA	I	A
<i>Se recomienda realizar los siguientes análisis sanguíneos en todos los pacientes</i>		
Hemograma completo (incluida la hemoglobina)	I	B
Determinación de la creatinina y estimación de la función renal	I	A
Perfil lipídico (incluido cLDL)	I	A
Se recomienda el cribado de la DM2 en pacientes con sospecha o diagnóstico de SCC, con mediciones de HbA _{1c} y glucosa plasmática en ayunas, y realizar adicionalmente un test oral de tolerancia a la glucosa cuando los resultados de las pruebas anteriores no sean concluyentes	I	B
Se recomienda la evaluación de la función tiroidea cuando haya sospecha clínica de trastornos del tiroides	I	C
<i>ECG en reposo para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de EC</i>		
Se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones en reposo a todos los pacientes con dolor torácico sin una causa obvia no cardíaca	I	C
Se recomienda realizar un ECG de 12 derivaciones en reposo a todos los pacientes durante o inmediatamente después de un episodio de angina que indique inestabilidad clínica de la EC	I	C
Las alteraciones del segmento ST registradas durante taquiarritmias supraventriculares no se deben considerar como evidencia de EC	III	C
<i>ECG ambulatorio para el diagnóstico inicial de los pacientes con sospecha de EC</i>		
Se recomienda realizar un ECG ambulatorio a todos los pacientes con dolor torácico y sospecha de arritmias	I	C
No se debe emplear el ECG ambulatorio como prueba sistemática para los pacientes con sospecha de SCC	II	C
<i>Ecocardiograma en reposo y RMC para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de EC</i>		
Se recomienda realizar un ecocardiograma en reposo a todos los pacientes para: <ul style="list-style-type: none"> • Excluir otras causas de la angina • Identificar alteraciones de la motilidad parietal regional que indiquen EC • Medir la FEVI para la estratificación del riesgo • Evaluar la función diastólica 	I	B
<i>Radiografía torácica para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de EC</i>		
Se recomienda la radiografía torácica para pacientes con presentación atípica, signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o sospecha de enfermedad pulmonar	I	C
<i>Uso de pruebas diagnósticas por imagen para el diagnóstico inicial de pacientes sintomáticos con sospecha de EC</i>		
Se recomienda el uso de pruebas de imagen funcional no invasivas para la detección de isquemia miocárdica o ATC coronaria como pruebas iniciales para el diagnóstico de la EC en pacientes sintomáticos en los que no se puede descartar la EC obstructiva mediante la evaluación clínica	I	B
Se recomienda seleccionar las pruebas diagnósticas no invasivas iniciales según la probabilidad clínica de EC y otras características del paciente que puedan influir en la realización de la prueba, la experiencia del centro y la disponibilidad	I	C
Se recomienda el uso de pruebas de imagen funcional no invasivas para la detección de isquemia miocárdica cuando la ATC haya mostrado EC de importancia funcional indeterminada o cuando no sea diagnóstica	I	B
Se recomienda la angiografía invasiva como prueba alternativa para el diagnóstico de EC en pacientes con una probabilidad clínica alta y síntomas graves y refractarios a tratamiento médico o angina típica a niveles bajos de esfuerzo y una evaluación clínica que indique un riesgo alto de eventos. Debe estar disponible la evaluación invasiva funcional para evaluar la estenosis antes de la revascularización, excepto en casos de estenosis de grado muy alto (estenosis > 90% del diámetro)	I	B
No se recomienda la ATC en caso de calcificación coronaria extensa, frecuencia cardíaca irregular, obesidad significativa, incapacidad del paciente para cooperar aguantando la respiración u otra condición que dificulte la adquisición de imágenes de buena calidad	III	C
No se recomienda la detección de calcio coronario por TC para identificar a los individuos con EC obstructiva	III	C
<i>ECG de esfuerzo para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de EC</i>		
Se recomienda el ECG de esfuerzo para evaluar la tolerancia al ejercicio, síntomas, arritmias, respuesta de la presión arterial y riesgo de eventos para pacientes seleccionados	I	C

(Continuación)

<i>Recomendaciones para la evaluación del riesgo</i>		
Se recomienda estratificar el riesgo con base en la evaluación clínica y los resultados de las pruebas que se usaron inicialmente para establecer el diagnóstico de EC	I	B
Se recomienda ecocardiografía en reposo para cuantificar la función del VI de los pacientes con sospecha de EC	I	C
Se recomienda la estratificación del riesgo, preferiblemente mediante pruebas de imagen con estrés o ATC coronaria (siempre que la disponibilidad y la experiencia del centro lo permitan) u opcionalmente ECG de esfuerzo con estrés (si el paciente puede realizar ejercicio y el ECG permite la identificación de cambios isquémicos), para los pacientes con sospecha o nuevo diagnóstico de EC	I	B
Para pacientes sintomáticos con perfil de riesgo alto, se recomienda realizar ACI complementada con evaluación fisiológica invasiva (RFF) para estratificar el riesgo cardiovascular, especialmente cuando los síntomas respondan inadecuadamente al tratamiento médico y se valore la revascularización para mejorar el pronóstico	I	A
Se recomienda realizar ACI complementada con evaluación fisiológica invasiva (RFF/iFR) para pacientes con síntomas leves o asintomáticos que reciben tratamiento farmacológico, en los que la estratificación no invasiva del riesgo indica un riesgo alto de eventos y se considera la revascularización para mejorar el pronóstico	I	A
No se recomienda realizar una ACI únicamente para estratificar el riesgo	III	C
<i>Recomendaciones sobre intervenciones en el estilo de vida</i>		
Se recomienda mejorar los factores relativos al estilo de vida además del tratamiento farmacológico apropiado	I	A
Se recomiendan las intervenciones cognitivo-conductuales para ayudar a los pacientes a alcanzar un estilo de vida saludable	I	A
Se recomienda la rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio como un medio efectivo para que los pacientes con SCC tengan una forma de vida saludable y para el control del riesgo	I	A
Se recomienda la participación de un equipo interdisciplinario de profesionales de la salud (cardiólogos, médicos de atención primaria, enfermería, dietistas, fisioterapeutas, psicólogos y farmacéuticos)	I	A
Se recomienda la intervención psicológica para mejorar los síntomas de depresión en pacientes con SCC	I	B
Se recomienda la vacunación antigripal anual para los pacientes con SCC, especialmente para los ancianos	I	B
<i>Recomendaciones sobre fármacos antiisquémicos para pacientes con síndrome coronario crónico</i>		
<i>Consideraciones generales</i>		
El tratamiento médico de pacientes sintomáticos requiere uno o más fármacos para el alivio de la angina/isquemia combinados con fármacos para la prevención de eventos	I	C
Se recomienda instruir a los pacientes sobre la enfermedad, los factores de riesgo y la estrategia de tratamiento	I	C
Se recomienda revisar la respuesta de los pacientes al tratamiento médico en un plazo adecuado (p. ej., 2-4 semanas después de la instauración de un fármaco)	I	C
<i>Alivio de la angina/isquemia</i>		
Se recomienda la administración de nitratos de acción corta para el alivio inmediato de la angina de esfuerzo	I	B
Está indicado el tratamiento de primera línea con BB o BCC para controlar la frecuencia cardíaca y los síntomas	I	A
No se recomienda el uso de nitratos en pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva ni el uso concomitante de inhibidores de la fosfodiesterasa	III	B
<i>Recomendaciones para la prevención de eventos</i>		
<i>Tratamiento antitrombótico para pacientes con SCC en ritmo sinusal</i>		
Se recomienda AAS 75-100 mg/día para pacientes con antecedente de IAM o revascularización	I	A
Se recomienda el uso de clopidogrel 75 mg/día como alternativa al AAS para pacientes con intolerancia a este	I	B
<i>Tratamiento antitrombótico tras ICP para pacientes con SCC en ritmo sinusal</i>		
Se recomienda AAS 75-100 mg/día tras el implante de stents	I	A
Se recomienda clopidogrel 75 mg/día tras una dosis de carga apropiada (p. ej., 600 mg o > 5 días de tratamiento de mantenimiento), además del AAS, durante los 6 meses siguientes al implante, independientemente del tipo de stent, excepto cuando esté indicada una duración más corta (1-3 meses) debido al riesgo o la incidencia de hemorragia potencialmente mortal	I	A
<i>Tratamiento antitrombótico para pacientes con SCC y FA</i>		
Cuando se instaure anticoagulación oral en pacientes con FA candidatos a NACO, es preferible el uso de este tipo de fármacos en lugar de AVK	I	A
Se recomienda tratamiento con ACO a largo plazo (NACO o AVK con un tiempo en rango terapéutico > 70%) para pacientes con FA y una puntuación CHA ₂ DS ₂ -VAS _c ≥ 2 los varones y ≥ 3 las mujeres	I	A
<i>Tratamiento antitrombótico para pacientes con FA u otra indicación de ACO sometidos a ICP</i>		
Se recomienda la administración periprocedimiento de AAS y clopidogrel a los pacientes sometidos a implante de stents coronarios	I	C
Para pacientes elegibles para un NACO, se recomienda el uso de un NACO (apixabán 5 mg/12 h, dabigatrán 150 mg/12 h, edoxabán 60 mg/día o rivaroxabán 20 mg/día), en lugar de un AVK, combinado con tratamiento antiagregante plaquetario	I	A
No se recomienda el uso de ticagrelor o prasugrel como parte del tratamiento antitrombótico triple con AAS y un ACO	III	C

(Continuación)

<i>Uso de inhibidores de la bomba de protones</i>		
Se recomienda el uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones para pacientes que toman AAS en monoterapia, TAPD o ACO en monoterapia que tienen riesgo alto de hemorragia gastrointestinal	I	A
<i>Fármacos hipolipemiantes</i>		
Las estatinas están recomendadas para todos los pacientes con SCC	I	A
Si no se alcanza el objetivo terapéutico con la dosis máxima tolerada de estatinas, se recomienda añadir ezetimiba	I	B
Para pacientes con riesgo muy alto que no alcanzan el objetivo de tratamiento con la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba, se recomienda la combinación con un inhibidor del PCSK9	I	A
<i>IECA</i>		
Está recomendado el uso de IECA (o ARAII) para pacientes con otras entidades (como insuficiencia cardíaca, hipertensión o diabetes)	I	A
<i>Otros fármacos</i>		
Está recomendado el uso de BB para pacientes con disfunción del VI o IC sistólica	I	A
Recomendaciones generales para el tratamiento de los pacientes con síndrome coronario crónico e insuficiencia cardíaca sintomática causada por miocardiopatía isquémica y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo		
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico</i>		
El tratamiento diurético está recomendado para pacientes sintomáticos con signos de congestión pulmonar o sistémica para aliviar los síntomas de IC	I	B
Los BB están recomendados como parte esencial del tratamiento debido a su eficacia para aliviar la angina y reducir la morbimortalidad en la IC	I	A
Los IECA están recomendados para pacientes con IC sintomática o disfunción del VI asintomática tras el IM para mejorar los síntomas y reducir la morbimortalidad	I	A
Se recomienda el uso de un ARAII como alternativa para los pacientes que no toleran el tratamiento con IECA o de un inhibidor dual de la neprilisina y los receptores de la angiotensina para pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento médico óptimo	I	B
Se recomienda el uso de un ARM para pacientes que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento adecuado con un IECA y un BB, para reducir la morbimortalidad	I	A
<i>Recomendaciones sobre dispositivos, comorbilidades y revascularización</i>		
Para pacientes con IC y bradicardia con BAV de alto grado que requieren estimulación eléctrica, se recomienda TRC con marcapasos frente a estimulación ventricular derecha	I	A
Se recomienda el uso de DAI para pacientes con taquiarritmias ventriculares documentadas que causan inestabilidad hemodinámica (prevención secundaria) y para pacientes con IC sintomática y FEVI \leq 35% para reducir el riesgo de muerte súbita y la mortalidad por cualquier causa	I	A
La TRC está recomendada para reducir la morbimortalidad y mejorar los síntomas de pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal, con una duración QRS \geq 150 ms y morfología de BCRI y FEVI \leq 35%, a pesar del tratamiento médico óptimo para los síntomas	I	A
La TRC está recomendada para reducir la morbimortalidad y mejorar los síntomas de pacientes sintomáticos con IC en ritmo sinusal, con una duración del QRS de 130-149 ms y morfología de BCRI y FEVI \leq 35%, a pesar del tratamiento médico óptimo para los síntomas	I	B
Se recomienda realizar un perfil de riesgo completo y la atención médica multidisciplinaria que incluya el tratamiento de las comorbilidades más importantes, como hipertensión, hiperlipemia, diabetes, anemia y obesidad, además de intervenciones para el abandono del tabaquismo y la modificación del estilo de vida	I	A
Se recomienda la revascularización miocárdica cuando persista la angina a pesar del tratamiento con fármacos antianginosos	I	A
Recomendaciones para pacientes con diagnóstico de larga duración de síndrome coronario crónico		
<i>Pacientes asintomáticos</i>		
Se recomienda una consulta periódica con un especialista en ECV para reevaluar posibles cambios en el perfil de riesgo de los pacientes, incluyendo la evaluación clínica de los cambios en el estilo de vida, la adherencia a los objetivos para el control de los factores de riesgo CV y el desarrollo de comorbilidades que pudieran afectar al tratamiento y la evolución	I	C
Para pacientes con síntomas leves o asintomáticos que reciben tratamiento médico en los que la estratificación del riesgo mediante pruebas no invasivas indica un riesgo alto y se valora la revascularización para mejorar el pronóstico, se recomienda realizar coronariografía invasiva (con RFF, si fuera necesario)	I	C
No se recomienda la ATC coronaria como prueba sistemática de seguimiento para pacientes con EC establecida	III	C
No se recomienda la coronariografía invasiva con el único objetivo de estratificar el riesgo	III	C
<i>Pacientes sintomáticos</i>		
Se recomienda reevaluar el estado de la EC de los pacientes con deterioro de la función sistólica del VI que no se puede atribuir a una causa reversible (p. ej., taquicardia o miocarditis de larga duración)	I	C
Se recomienda la estratificación del riesgo de pacientes con síntomas nuevos o empeorados, preferiblemente mediante imagen de estrés o, como alternativa, ECG de esfuerzo con estrés	I	B
Se recomienda referir rápidamente a los pacientes con empeoramiento significativo de los síntomas a examen médico	I	C
Se recomienda la coronariografía invasiva (con RFF/iFR, si es necesario) para la estratificación del riesgo de pacientes con EC grave, especialmente en caso de síntomas refractarios al tratamiento médico o con perfil clínico de riesgo alto	I	C

(Continuación)

<i>Pruebas diagnósticas para pacientes con sospecha de angina vasoespástica</i>		
Se recomienda realizar un ECG durante el episodio de angina siempre que sea posible	I	C
Se recomienda la coronariografía invasiva o ATC coronaria para pacientes con episodios típicos de angina en reposo y cambios en el segmento ST que se resuelven con nitratos o antagonistas del calcio para determinar el grado de EC subyacente	I	C
<i>Cribado de la enfermedad coronaria en sujetos asintomáticos</i>		
Se recomienda estimar el riesgo total mediante un sistema validado, como el SCORE, para adultos asintomáticos mayores de 40 años, sin evidencia de ECV, diabetes, ERC o hipercolesterolemia familiar	I	C
Se recomienda evaluar la historia familiar de ECV prematura (definida como un evento CV mortal o no mortal o diagnóstico confirmado de ECV en familiares de primer grado menores de 55 años los varones y menores de 65 años las mujeres) como parte de la evaluación del riesgo cardiovascular	I	C
Se recomienda el cribado de la hipercolesterolemia familiar mediante una escala validada de riesgo para todos los individuos menores de 50 años con historia familiar de ECV prematura en un familiar de primer grado (menor de 55 años los varones y menores de 65 años las mujeres)	I	B
No está recomendado calcular el GIM mediante ultrasonidos carotídeos para la evaluación del riesgo cardiovascular	III	A
No están indicadas la ATC coronaria ni las pruebas funcionales de imagen para la evaluación diagnóstica de adultos asintomáticos, no diabéticos y con bajo riesgo	III	C
No está recomendada la determinación sistemática de biomarcadores circulantes para la estratificación del riesgo cardiovascular	III	B
<i>Recomendaciones sobre el tratamiento de la hipertensión en los síndromes coronarios crónicos</i>		
Se recomienda controlar los valores de PA en consulta con los siguientes objetivos: PAS de 120-130 mmHg para la población general y 130-140 mmHg para pacientes mayores (> 65 años)	I	A
Se recomienda el uso de BB y BSRA para pacientes hipertensos con IM reciente	I	A
Se recomienda el tratamiento con BB o BCC para pacientes con angina sintomática	I	A
La combinación de IECA y ARAII no está recomendada	III	A
<i>Recomendaciones sobre valvulopatías en los síndromes coronarios crónicos</i>		
Se recomienda la ACI antes de la cirugía valvular en presencia de una de las siguientes condiciones: historia de ECV, sospecha de isquemia miocárdica, disfunción sistólica del VI, en varones mayores de 40 años y mujeres menopáusicas o en presencia de uno o más factores de riesgo cardiovascular	I	C
La ACI está recomendada para la evaluación de la insuficiencia mitral funcional moderada o grave	I	C
En las valvulopatías avanzadas no se debe realizar sistemáticamente pruebas de estrés para detectar EC debido a su baja potencia diagnóstica y a los riesgos potenciales	III	C
<i>Recomendaciones sobre cáncer activo en los síndromes coronarios crónicos</i>		
Las decisiones sobre el tratamiento deben basarse en la esperanza de vida, comorbilidades adicionales como trombocitopenia, la tendencia aumentada a la trombosis y las interacciones potenciales entre los fármacos empleados para el SCC y los fármacos antineoplásicos	I	C
En caso de indicación de revascularización en pacientes muy sintomáticos con cáncer activo y mayor fragilidad, se recomienda el procedimiento menos invasivo	I	C
<i>Recomendaciones sobre la diabetes mellitus en los síndromes coronarios crónicos</i>		
Se recomienda establecer objetivos para el control de los factores de riesgo (PA, cLDL y HbA _{1c}) en los pacientes con EC y DM	I	A
Se recomienda realizar periódicamente un ECG en reposo a los pacientes asintomáticos con DM para la detección de alteraciones de la conducción, FA e IM silente	I	C
Se recomienda tratar con IECA a los pacientes con SCC y DM para la prevención de eventos	I	B
Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (empagliflozina, canagliflozina o dapagliflozina) están recomendados para los pacientes con DM y ECV	I	A
Los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (liraglutida o semaglutida) están recomendados para los pacientes con DM y ECV	I	A
<i>Recomendaciones sobre la enfermedad renal crónica en los síndromes coronarios crónicos</i>		
Se recomienda controlar los factores de riesgo con valores objetivo de tratamiento	I	A
Se recomienda prestar especial atención al ajuste de dosis de los fármacos de excreción renal empleados en los SCC	I	C
Se recomienda minimizar el uso de contrastes yodados en pacientes con ERC avanzada y diuresis conservada para prevenir un deterioro posterior	I	B
<i>Recomendaciones para pacientes ancianos con síndrome coronario crónico</i>		
Se recomienda prestar especial atención a los efectos secundarios, intolerancia y sobredosis del tratamiento farmacológico en pacientes ancianos	I	C
Se recomienda el uso de SFA para pacientes ancianos	I	A
En pacientes ancianos se recomienda el acceso radial para reducir las complicaciones hemorrágicas en la zona de acceso	I	B
Se recomienda que las decisiones diagnósticas y terapéuticas se tomen teniendo en cuenta los síntomas, el grado de isquemia, la fragilidad, la esperanza de vida y las comorbilidades	I	C

(Continuación)

Recomendaciones sobre aspectos relacionados con el sexo y los síndromes coronarios crónicos		
No se recomienda la terapia de sustitución hormonal para la reducción del riesgo de las mujeres menopáusicas	III	C
Recomendaciones sobre las opciones de tratamiento para la angina refractaria		
No se recomienda la revascularización transmiocárdica para pacientes con angina debilitante refractaria al tratamiento médico óptimo y revascularización	III	A

©ESC 2019

AAS: ácido acetilsalicílico; ACI: angiografía coronaria invasiva; ACO: anticoagulación oral; ARAlI: antagonistas del receptor de la angiotensina; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; ATC: angiografía por tomografía computarizada; AVK: antagonista de la vitamina K; BB: bloqueadores beta; BCC: bloqueadores de los canales del calcio; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; CHA₂DS₂-VAS_C: insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer); cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GIM: grosor intímidial; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IC: insuficiencia cardíaca; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; IM: infarto de miocardio; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; PA: presión arterial; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina 9; RFF: reserva fraccional de flujo; RMC: resonancia magnética coronaria; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; SFA: *stent* farmacológico; BSRA: bloqueo del sistema renina-angiotensina; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TRC: terapia de resincronización cardíaca; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.

12. MATERIAL ADICIONAL

El material adicional con tablas y figuras que complementan el texto principal, además de la sección 3 dedicada a pacientes con angina o disnea y sospecha de EC, está disponible en la página web del *European Heart Journal* <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz425#supplementary-data>, y en la página web de la ESC (www.escardio.org/guidelines).

13. ANEXO

Filiación de los autores y miembros del Grupo de Trabajo

Stephan Achenbach, *Department of Cardiology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg*, Erlangen, Alemania; Stefan Agewall, *Department of Medicine, Clinical Science*, Oslo, Noruega; Emanuele Barbato, *Advanced Biomedical Sciences, University Federico II*, Nápoles, Italia; Jeroen J. Bax, *Cardiology, Leiden University Medical Center*, Leiden, Países Bajos; Davide Capodanno, *CardioThoracic-Vascular and Transplant Department, A.O.U. 'Policlinico-Vittorio Emanuele'*, University of Catania, Catania, Italia; Thomas Cuisset, *Cardiology, CHU Timone*, Marsella, Francia; Christi Deaton, *Public Health and Primary Care, University of Cambridge School of Clinical Medicine*, Cambridge, Reino Unido; Kenneth Dickstein, *Cardiology, Stavanger University Hospital, University of Bergen*, Stavanger, Noruega; Thor Edvardsen, *Cardiology, Oslo University Hospital*, Oslo, Noruega; Javier Escaned, *Unidad de Cardiología Intervencionista, Hospital Clínico San Carlos*, Madrid, España; Christian Funck-Brentano, *Department of Clinical Pharmacology, Sorbonne Université, AP-HP, ICAN and INSERM CIC Paris-Est*, París, Francia; Bernard J. Gersh, *Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic*, Rochester, Estados Unidos; Martine Gilard, *Cardiology, Brest University*, Brest, Francia; David Hasdai, *Cardiology, Rabin Medical Center Petah Tikva*, Israel; Robert Hatala, *Department of Cardiology and Angiology, Slovak Cardiovascular Institute, Slovak Medical University*, Bratislava, Eslovaquia; Felix Mahfoud, *Internal Medicine III, Saarland University*, Homburg, Alemania; Josep Masip, *Departamento de Cardiología/Departamento de Cuidados Intensivos, Hospital CIMA-Sanitas/Consorti Sanitari Integral/Universidad de Barcelona*, Barcelona, España; Claudio Muneretto, *Cardiovascular Surgery, University of Brescia Medical School*, Brescia, Italia; Eva Prescott, *Department of Cardiology, Bispebjerg University Hospital*, Copenhague, Dinamarca; Antti Saraste, *Heart Center, Turku University Hospital*, Turku, Finlandia; Robert F. Storey, *Department of Infection, Immunity and Cardiovascular Disease, University of Sheffield*, Sheffield, Reino

Unido; Pavel Svitol, *Cardiologic Practice, Practice of General Cardiology*, Jihlava, República Checa; Marco Valgimigli, *Inselhospital, University of Bern*, Berna, Suiza.

Comité de la ESC para las Guías de Práctica Clínica (GPC)

Stephan Windecker (coordinador) (Suiza), Victor Aboyans (Francia), Colin Baigent (Reino Unido), Jean-Philippe Collet (Francia), Veronica Dean (Francia), Victoria Delgado (Países Bajos), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Christopher P. Gale (Reino Unido), Diederick E. Grobbee (Países Bajos), Sigrun Halvorsen (Noruega), Gerhard Hindricks (Alemania), Bernard Lung (Francia), Peter Jüni (Canadá), Hugo A. Katus (Alemania), Ulf Landmesser (Alemania), Christophe Leclercq (Francia), Maddalena Lettino (Italia), Basil S. Lewis (Israel), Bela Merkely (Hungría), Christian Mueller (Suiza), Steffen Petersen (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Evgeny Shlyakhto (Federación Rusa), Iain A. Simpson (Reino Unido), Miguel Sousa-Uva (Portugal) y Rhian M. Touyz (Reino Unido).

Sociedades nacionales de la ESC que han colaborado activamente en el proceso de revisión de la GPC ESC 2019 sobre el diagnóstico y el tratamiento de los síndromes coronarios crónicos.

Argelia: *Algerian Society of Cardiology*, Salim Benkhedda; **Alemania:** *German Cardiac Society*, Jochen Woehrle; **Austria:** *Austrian Society of Cardiology*, Bernhard Metzler; **Bélgica:** *Belgian Society of Cardiology*, Bernard Cosyns; **Bielorrusia:** *Belorussian Scientific Society of Cardiologists*, Volha Sujayeva; **Bosnia y Herzegovina:** *Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina*, Zumreta Kusljagic; **Bulgaria:** *Bulgarian Society of Cardiology*, Vasil Velchev; **Chipre:** *Cyprus Society of Cardiology*, Georgios Panayi; **Dinamarca:** *Danish Society of Cardiology*, Sune Ammentorp Haahr-Pedersen; **Egipto:** *Egyptian Society of Cardiology*, Hamza Kabil; **Eslovaquia:** *Slovak Society of Cardiology*, Martin Studenčan; **Eslovenia:** *Slovenian Society of Cardiology*, Matjaz Bunc; **España:** *Sociedad Española de Cardiología*, Fernando Alfonso; **Estonia:** *Estonian Society of Cardiology*, Tiia Ainla; **Federación Rusa:** *Russian Society of Cardiology*, Dmitry Duplyakov; **Finlandia:** *Finnish Cardiac Society*, Tomi Kaukonen; **Francia:** *French Society of Cardiology*, Guillaume Cayla; **Georgia:** *Georgian Society of Cardiology*, Zurab Pagava; **Grecia:** *Hellenic Society of Cardiology*, John Kanakakis; **Hungría:** *Hungarian Society of Cardiology*, Kálmán Tóth; **Irlanda:** *Irish Cardiac Society*, Aaron Peace; **Islandia:** *Icelandic Society of Cardiology*, Thorarinn Gudnason; **Israel:** *Israel Heart Society*, Doron Aronson; **Italia:** *Italian Federation of Cardiology*, Carmine Riccio;

Kirguistán: Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Shpend Elezi; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Silvija Hansone; **Líbano:** Lebanese Society of Cardiology, Antoine Sarkis; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Ruta Babarskiene; **Luxemburgo:** Luxembourg Society of Cardiology, Jean Beissel; **Macedonia del Norte:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Hristo Pejkov; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Andrew J. Cassar Maempel; **Moldavia:** Moldavian Society of Cardiology, Valeriu Reavenco; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Vibeke Juliebø; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Piotr Lipiec; **Países Bajos:** Netherlands Society of Cardiology, G.J. de Grooth; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, José Santos; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Brian Clapp; **República Checa:** Czech Society of Cardiology, Petr Kala; **Rumania:** Romanian Society of Cardiology, Ovidiu Chioncel; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Ana Djordjevic Dikic; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Magnus Bäck; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Michael Zellweger; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Aylin Yildirim; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko.

14. BIBLIOGRAFÍA

- Williams RP, Manou-Stathopoulou V, Redwood SR, Marber MS. 'Warm-up Angina': harnessing the benefits of exercise and myocardial ischaemia. *Heart*. 2014;100:106–114.
- Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:574–575.
- Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, de Feyter PJ, Krestin GP, Alkadhhi H, Leschka S, Desbiolles L, Meijis MF, Cramer MJ, Knuuti J, Kajander S, Bogaert J, Goetschalckx K, Cademartiri F, Maffei E, Martini C, Seitun S, Aldrovandi A, Wildermuth S, Stinn B, Fornaro J, Feuchtnert G, De Zordo T, Auer T, Plank F, Friedrich G, Pugliese F, Petersen SE, Davies LC, Schoepf UJ, Rowe GW, van Mieghem CA, van Driessche L, Sinityn V, Gopalan D, Nikolou K, Bamberg F, Cury RC, Battle J, Maurovich-Horvat P, Bartykowszki A, Merkely B, Becker D, Hadamitzky M, Hausleiter J, Dewey M, Zimmermann E, Laule M. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012;344:e3485.
- Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, Cole J, Dolor RJ, Fordyce CB, Huang M, Khan MA, Kosinski AS, Krucoff MW, Malhotra V, Picard MH, Udelson JE, Velazquez EJ, Yow E, Cooper LS, Lee KL. PROMISE Investigators Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291–1300.
- SCOT-HEART, investigators, et al. Coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallelgroup, multicentre trial. *Lancet*. 2015;385:2383–2391.
- Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJ, Williams MC; SCOT-HEART investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2018;379:924–933.
- Reeh J, Thering CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, Husum D, Dominguez H, Sehestedt T, Hermann T, Hansen KW, Simonsen L, Galatius S, Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2018;40:1426–1435.
- Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Gomez M, Hadamitzky M, Hausleiter J, Karlsberg RP, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Villines TC, Shaw LJ, Min JK. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CON-FIRM). *Circulation*. 2011;124:2423–2432, 2421–2428.
- Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54:522–523.
- Bosner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzog L, Heinzl-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ*. 2010;182:1295–1300.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen S, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey R, Windecker S; 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:267–315.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kasrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P; 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.
- Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362:886–895.
- Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, Kelbaek H, Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33:734–744.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315–2381.
- 2019 ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2019; In press.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexler H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT; 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.
- Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and nonvascular mortality: prospective population based cohort study. *c4986 BMJ*. 2010;341:1.
- Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, Iseki K, Jassal SK, Kimm H, Kronenberg F, Oien CM, Levey AS, Levin A, Woodward M, Hemmelgarn BR. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f324.
- Lopes NH, da Silva Paulitsch F, Pereira A, Garzillo CL, Ferreira JF, Stolf N, Hueb W. *Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:1443–1449.
- Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Saltyt-e Benth J, Maggioni A, Domanski MJ, Rouleau JL, Sabatine MS, Braunwald E. PEACE Investigators Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1240–1249.
- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2538–2547.
- Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL; BARI 2 D Study Group. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:610–620.
- de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK; Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304:2503–2512.
- van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefer IE, Pasterkamp G, Prins MW, Roest M. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk: a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. *PLoS One*. 2013;8:e62080.
- Madsen DM, Diederichsen ACP, Hosbond SE, Gerke O, Mickley H. Diagnostic and prognostic value of a careful symptom evaluation and high sensitive troponin in patients with suspected stable angina pectoris without prior cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2017;258:131–137.
- Lauffer EM, Mingels AM, Winkens MH, Joosen IA, Schellings MW, Leiner T, Wildberger JE, Narula J, Van Dieijen-Visser MP, Hofstra L. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1269–1275.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buergel C, Pottker M, Noveanu M, Breidhardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858–867.
- Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:868–877.
- da Silveira AD, Ribeiro RA, Rossini AP, Stella SF, Ritta HA, Stein R, Polanczyk CA. Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2008;19:21–26.

31. 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.
32. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothembacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT, Prognosis Consortium CKD, Cystatin C. versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013;369:932–943.
33. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1289–1297.
34. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385:1397–1405.
35. Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, Ohrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons M, Soler-Soler J; Euro Heart Survey Investigators. 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;93:72–77.
36. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation.* 2003;108:1263–1277.
37. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis Cl, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1909–1911.
38. Guo Y, Zhang L, Wang C, Zhao Y, Chen W, Gao M, Zhu P, Yang T, Wang Y. Medical treatment and long-term outcome of chronic atrial fibrillation in the aged with chest distress: a retrospective analysis versus sinus rhythm. *Clin Interv Aging.* 2011;6:193–198.
39. Nucifora G, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Trines SA, Kajander S, Tops LF, Turta O, Jukema JW, Schreur JH, Heijnenbroek MW, Gaemperli O, Kaufmann PA, Knuuti J, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2011;27:777–785.
40. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med.* 2012;30:1042–1047.
41. Forslund L, Hjelm Dahl P, Held C, Björkander I, Eriksson SV, Rehnqvist N. Ischaemia during exercise and ambulatory monitoring in patients with stable angina pectoris and healthy controls. *Gender differences and relationships to catecholamines Eur Heart J.* 1998;19:578–587.
42. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR; Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation.* 1997;95:2037–2043.
43. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, Andrews TC, Bittner V, Bourassa MG, Davies RF, Deanfield JE, Frishman W, Goldberg AD, MacCallum G, Ouyang P, Pepine CJ, Pratt CM, Sharaf B, Steingart R, Knatterud GL, Sopko G, Conti CR. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study). *Am J Cardiol.* 1997;80:1395–1401.
44. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K; TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) study group. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J.* 2003;24:532–540.
45. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM. Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study *BMJ.* 2006;332:262–267.
46. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association Circulation.* 2002;105:539–542.
47. Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, Smith HJ, Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:187–194.
48. Smedsrud MK, Sarvari S, Haugaa KH, Gjesdal O, Orn S, Aaberge L, Smiseth OA, Edvardsen T. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1086–1093.
49. Smedsrud MK, Graving J, Omland T, Eek C, Morkrid L, Skulstad H, Aaberge L, Bendz B, Kjekshus J, Edvardsen T. Sensitive cardiac troponins and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable coronary artery disease: correlation with left ventricular function as assessed by myocardial strain. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31:967–973.
50. Biering-Sorensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Zeeberg Iversen A, Galatius S, Fritz-Hansen T, Bech J, Jensen JS. 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.
51. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1561–1575.
52. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd III BF, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:1321–1360.
53. Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, Popescu BA, Stefanidis A, Cosyns B, Monaghan M, Aakhus S, Edvardsen T, Flachskampf F, Galitov L, Athanassopoulos G, Lancellotti P. 2014–2016 EACVI Scientific Documents Committee EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18:1191–1204.
54. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P. EACVI Scientific Documents Committee for 2014–16 and 2016–18.1205–1205af *Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017 Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18:.
55. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C, Dall'Armellina E, Prasad A, Bijsterveld P, Foley JR, Mangion K, Sculpher M, Walker S, Everett CC, Cairns DA, Sharples LD, Brown JM. CE-MARC 2 Investigators. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion scintigraphy or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial *JAMA.* 2016;316:1051–1060.
56. Motwani M, Swoboda PP, Plein S, Greenwood JP. Role of cardiovascular magnetic resonance in the management of patients with stable coronary artery disease. *Heart.* 2018;104:888–894.
57. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343:1445–1453.
58. Vitarelli A, Tuinkhoy S, Di Luzio S, Zampino M, Gheorghiadu M. The role of echocardiography in the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2003;8:181–189.
59. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med.* 1979;300:1350–1358.
60. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ. 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.
61. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, de Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinityn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijf JD, Bax JJ, de Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, van Mieghem CA, Meijjs MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtnr G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG. *CAD Consortium A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation updating and extension Eur Heart J.* 2011;32:1316–1330.
62. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, Bittner DO, Meyerson NM, Emami H, Genders TSS, Fordyce CB, Ferencik M, Douglas PS, Hoffmann U. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;20:574–581.
63. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, Coles A, Douglas PS, Fordyce CB. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:1301–1310.
64. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. doi: 10.1093/ehjci/jez054 *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019.
65. Versteilen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events *J Nucl Cardiol.* 2011;18:904–911.
66. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, Hoffmann U, Al-Khalidi HR, Patel MR, Granger CB, Kostis J, Mark DB, Lee KL, Udelson JE. Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Investigators. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from noninvasive testing: the PROMISE minimal-risk tool a secondary analysis of a randomized clinical trial *JAMA Cardiol.* 2017;2:400–408.
67. Jensen JM, Voss M, Hansen VB, Andersen LK, Johansen PB, Munkholm H, Norgaard BL. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. *Atherosclerosis.* 2012;220:557–562.
68. Sharma A, Sekaran NK, Coles A, Pagidipati NJ, Hoffmann U, Mark DB, Lee KL, Al-Khalidi HR, Lu MT, Pellikka PA, Trong QA, Douglas PS. Impact of diabetes mellitus on the evaluation of stable chest pain patients: insights from the PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e007019.
69. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, Coles A, Jang J, Krishnam M, Douglas PS, Hoffmann U; PROMISE Investigators. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation.* 2017;136:1993–2005.

70. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff GL, Min JK; CONFIRM Registry Investigators. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2533–2540.
71. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991–1001.
72. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention *N Engl J Med*. 2009;360:213–224.
73. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Juni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. 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;39:3322–3330.
74. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Van't Veer M, Pijls NH. 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;55:2816–2821.
75. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, Huang M, Pencina M, Mark DB, Heitner JF, Fordyce CB, Pellikka PA, Tardif JC, Budoff M, Nahhas G, Chow B, Kosinski AS, Lee KL, Douglas PS; PROMISE Investigators. 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;135:2320–2332.
76. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *k504 BJM*. 2018;360:.
77. Collet C, Onuma Y, Andreini D, Sonck J, Pompilio G, Mushtaq S, La Meir M, Miyazaki Y, de Mey J, Gaemperli O, Ouda A, Maureira JP, Mandry D, Camenzind E, Macron L, Doenst T, Teichgraber U, Sigusch H, Asano T, Katagiri Y, Morel MA, Lindeboom W, Pontone G, Luscher TF, Bartorelli AL, Serruys PW. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2018;39:3689–3698.
78. Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, Krenning B, Musters P, Ouhlous M, Liem A, Niezen T, Hunink M, de Feijter P, Nieman K. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J*. 2016;37:1232–1243.
79. Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, Gurusnathan S, Young G, Acosta D, Senior R. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:195–202.
80. Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Assi V, Lewis S, Smith J, Berry C, Boon NA, Clark E, Flather M, Forbes J, McLean S, Roditi G, van Beek EJ, Timmis AD, Newby DE. SCOT-HEART Investigators Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1759–1768.
81. Jorgensen ME, Andersson C, Norgaard BL, Abdulla J, Shreibati JB, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Shaw RE, Hlatky MA. Functional testing or coronary computed tomography angiography in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1761–1770.
82. Roifman I, Wijeyesundera HC, Austin PC, Rezaei MR, Wright GA, Tu JV. Comparison of anatomic and clinical outcomes in patients undergoing alternative initial noninvasive testing strategies for the diagnosis of stable coronary artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005462.
83. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, Hachamovitch R, Arrighi JA, Merz CN, Gibbons RJ, Wenger NK, Heller GV. WOMEN Trial Investigators. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial *Circulation*. 2011;124:1239–1249.
84. Steurer J, Fischer JE, Bachmann LM, Koller M, ter Riet G. Communicating accuracy of tests to general practitioners: a controlled study. *BMJ*. 2002;324:824–826.
85. Gueret P, Deux JF, Bonello L, Sarran A, Tron C, Christiaens L, Dacher JN, Bertrand D, Leborgne L, Renard C, Caussin C, Cluzel P, Helft G, Crochet D, Vernhet-Kovacsik H, Chabbert V, Ferrari E, Gilard M, Willoteaux S, Furber A, Barone-Rochette G, Jankowski A, Douek P, Mousseaux E, Sirol M, Niarra R, Chatellier G, Laisny JP. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the prospective national multicenter multivendor EVASCAN study). *Am J Cardiol*. 2013;111:471–478.
86. Karthikeyan G, Guzik Salobir B, Jug B, Devasenapathy N, Alexanderson E, Vitola J, Kraft O, Ozkan E, Sharma S, Purohit G, Dolenc Novak M, Meave A, Trevehath S, Cerci R, Zier S, Gotthardtova L, Jonszta T, Altin T, Soydal C, Patel C, Gulati G, Paez D, Dondi M, Kashyap R. Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: an international, multi-center, randomized controlled trial (IAEA-SPECT/CTA study). *J Nucl Cardiol*. 2017;24:507–517.
87. Knuuti J, Bengel F, Bax JJ, Kaufmann PA, Le Guludec D, Perrone Filardi P, Marcassa C, Ajmone Marsan N, Achenbach S, Kitsiou A, Flotats A, Eeckhout E, Minn H, Hesse B. Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2014;35:633–638.
88. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kasrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87–165.
89. Escaned J, Echavarría-Pinto M, García-García HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, Raveendran G, Altman JD, Kurz HI, Brechtken J, Tulli M, Von Birgelen C, Schneider JE, Khashaba AA, Jeremias A, Baucum J, Moreno R, Meuwissen M, Mishkel G, van Geuns RJ, Levite H, Lopez-Palop R, Mayhew M, Serruys PW, Samady H, Piek JJ, Lerman A, ADVISE II; Study Group. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: results of ADVISE II international, multicenter study (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:824–833.
90. Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, Di Serafino L, Muller O, Van Mieghem C, Wyffels E, Heyndrickx GR, Bartunek J, Vanderheyden M, Barbato E, Wijns W, De Bruyne B. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J*. 2014;35:2831–2838.
91. Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Assrres KN, Berry C, De Bruyne B, Davies JE, Escaned J, Fearon WF, Gould KL, Johnson NP, Kirtane AJ, Koo BK, Marques JM, Nijjer S, Oldroyd KG, Petraro R, Piek JJ, Pijls NH, Redwood S, Siebes M, Spaan JAE, van't Veer M, Mintz GS, Stone GW. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1253–1261.
92. Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, Champagne S, Belle L, Barreau D, Hanssen M, Bessard C, Dauphin R, Dallongeville J, El Hahi Y, Sideris G, Bretelle C, Lhoest N, Barnay P, Leborgne L, Dupouy P. Investigators of the Registre Français de la FFR-R3F. 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;129:173–185.
93. Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Colledge P, Zaman A, Oldroyd K, Hanratty C, Banning A, Wheatcroft S, Hobson A, Chitkara K, Hildick-Smith D, McKenzie D, Calver A, Dimitrov BD, Corbett S. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCARD study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:248–255.
94. Mason PJ, Shah B, Tamis-Holland JE, Bittl JA, Cohen MG, Safirstein J, Drachman DE, Valle JA, Rhodes D, Gilchrist IC. American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Genomic and Precision Medicine. An update on radial artery access and best practices for transradial coronary angiography and intervention in acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11:e000035.
95. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J*. 2007;153:606–611.
96. Noto Jr TJ, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer Jr JR, Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991;24:75–83.
97. Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med*. 2005;353:1889–1898.
98. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, Drazner MH, de Lemos JA, Berry JD. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation*. 2011;123:1377–1383.
99. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz CN, Lauer MS, Marwick TH, Pandey DK, Wicklund RH, Thisted RA. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med*. 2005;353:468–475.
100. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346:793–801.
101. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes Jr DR, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T. III Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry *Circulation*. 1994;90:2645–2657.
102. Mark DB, Shaw L, Harrell Jr FE, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, McCants CB, Calif RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991;325:849–853.
103. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Friedrich MG, Kwong RY, Stone GW, Senior R, Min JK, Hachamovitch R, Scherrer-Crosbie M, Mieres JH, Marwick TH, Phillips LM, Chaudhry FA, Pellikka PA, Slomka P, Arai AE, Iskandarian AE, Bateman TM, Heller GV, Miller TD, Nagel E, Goyal A, Borges-Neto S, Boden WE, Reynolds HR, Hochman JS, Maron DJ, Douglas PS. National Institutes of Health/National Heart and Lung Institute-Sponsored ISCHEMIA Trial Investigators Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear echocardiography and magnetic resonance imaging *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:593–604.
104. Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Acar G, Agostoni P, Appelman Y, Arslan F, Barbato E, Chen SL, Di Serafino L, Dominguez-Franco AJ, Dupouy P, Esen AM, Esen OB, Hamilos M, Iwasaki K, Jensen LO, Jimenez-Navarro MF, Katritis DG, Kocaman

- SA, Koo BK, Lopez-Palop R, Lorin JD, Miller LH, Muller O, Nam CW, Oud N, Puymirat E, Rieber J, Rioufol G, Rodes-Cabau J, Sedlis SP, Takeishi Y, Tonino PA, Van Belle E, Verna E, Werner GS, Fearon WF, Pijls NH, De Bruyne B, Gould KL. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1641–1654.
105. Smulders MW, Jaarsma C, Nelemans PJ, Bekkers S, Bucerius J, Leiner T, Crijns H, Wildberger JE, Schalla S. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease—a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:980–987.
106. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, Hayes SW, Cohen I, Germano G, Berman DS. 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;32:1012–1024.
107. Barbato E, Toth GG, Johnson NP, Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Curzen N, Piroth Z, Rioufol G, Juni P, De Bruyne B. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis using fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2247–2255.
108. Maaniitty T, Stenstrom I, Bax JJ, Uusitalo V, Ukkonen H, Kajander S, Maki M, Saraste A, Knuuti J. Prognostic value of coronary CT angiography with selective PET perfusion imaging in coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1361–1370.
109. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Kuest SM, Wolfrum M, Fiechter M, Husmann L, Gaemperli O, Kaufmann PA. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J*. 2011;32:1465–1471.
110. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:356–364.
111. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, Ersboll M, Valeur N, Svendsen JH, Florian A, Sjøli B, Brunvand H, Kober L, Voigt JU, Desmet W, Smiseth OA, Edvardsen T. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:841–850.
112. Ng ACT, Prihadi EA, Antoni ML, Bertini M, Ewe SH, Ajmone Marsan N, Leung DY, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular global longitudinal strain is predictive of all-cause mortality independent of aortic stenosis severity and ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:859–867.
113. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100:1673–1680.
114. Scharrenbroich J, Hamada S, Keszei A, Schroder J, Napp A, Almalla M, Becker M, Altioek E. Use of two-dimensional speckle tracking echocardiography to predict cardiac events: comparison of patients with acute myocardial infarction and chronic coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2018;41:111–118.
115. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, Yoon SH, Koo BK, Lee JY, Kim WJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:868–874.
116. D'Ascenzo F, Barbero U, Cerrato E, Lipinski MJ, Omede P, Montefusco A, Taha S, Naganuma T, Reith S, Voros S, Latib A, Gonzalo N, Quadri G, Colombo A, Biondi-Zoccai G, Escaned J, Moretti C, Gaita F. Accuracy of intravascular ultrasound and optical coherence tomography in identifying functionally significant coronary stenosis according to vessel diameter: a meta-analysis of 2,581 patients and 2,807 lesions. *Am Heart J*. 2015;169:663–673.
117. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Harrigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, Spertus JA, Dada M, Kostuk WJ, Knudtson M, Harris CL, Sedlis SP, Zoble RG, Title LM, Gosselin G, Nawaz S, Gau GT, Blaustein AS, Bates ER, Shaw LJ, Berman DS, Chaitman BR, Weintraub WS, Teo KK. COURAGE Trial Research Group. *Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial* *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1348–1358.
118. Rotenstein LS, Huckman RS, Wagle NW. Making patients and doctors happier – the potential of patient-reported outcomes. *N Engl J Med*. 2017;377:1309–1312.
119. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750–758.
120. Booth III JN, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*. 2014;113:1933–1940.
121. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D. GOSPEL Investigators. *Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study a multicenter randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network Arch Intern Med*. 2008;168:2194–2204.
122. Keteveyan SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G, Aldred H, Ophaug K, Ades PA. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*. 2008;156:292–300.
123. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G, Faergeman O; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1999–2012.
124. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290:86–97.
125. Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annu Rev Med*. 2016;67:467–486.
126. Barth J, Jacob T, Daha I, Critchley JA. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD006886.
127. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation*. 2014;129:28–41.
128. Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006353.
129. El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, Gomaa H, Agarwal A, Chang Y, Prasad M, Ashoorion V, Heels-Ansdell D, Maziak W, Guyatt G. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e012680.
130. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, Begh R, Stead LF, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD010216.
131. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016;4:116–128.
132. Malas M, van der Tempel J, Schwartz R, Minichiello A, Lightfoot C, Noormohamed A, Andrews J, Zawertailo L, Ferrence R. Electronic cigarettes for smoking cessation: a systematic review. *Nicotine Tob Res*. 2016;18:1926–1936.
133. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, Li J, Parrott S, Sasieni P, Dawkins L, Ross L, Goniewicz M, Wu Q, McRobbie HJ. A randomized trial of E-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2019;380:629–637.
134. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, Agatston A, Devries S, O'Keefe J, Miller M, Ornish D, Williams K, Kris-Etherton P. Trending cardiovascular nutrition controversies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1172–1187.
135. Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, Hu FB. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2014;349:g4490.
136. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:1189–1196.
137. Miller V, Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, Zhang X, Swaminathan S, Dagenais G, Gupta R, Mohan V, Lear S, Bangdiwala SI, Schutte AE, Wentzel-Viljoen E, Avezum A, Aluntayas Y, Yusuf K, Ismail N, Peer N, Chifamba J, Diaz R, Rahman O, Mohammadifard N, Lana F, Zatonska K, Wielgosz A, Yusufali A, Iqbal R, Lopez-Jaramillo P, Khatib R, Rosengren A, Kutty VR, Li W, Liu J, Liu X, Yin L, Teo K, Anand S, Yusuf S. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. *Fruit vegetable and legume intake and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study Lancet*. 2017;390:2037–2049.
138. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Ar-os F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí J, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA. PREDIMED Study Investigators. *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extravirgin olive oil or nuts N Engl J Med*. 2018;378:e34.
139. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willett P, Warnakula S, Bolton T, Paige E, Paul DS, Sweeting M, Burgess S, Bell S, Astle W, Stevens D, Koulman A, Selmer RM, Verschuren WMM, Sato S, Njolstad I, Woodward M, Salomaa V, Nordestgaard BG, Yeap BB, Fletcher A, Melander O, Kuller LH, Balkau B, Marmot M, Koenig W, Casiglia E, Cooper C, Arndt V, Franco OH, Wennberg P, Gallacher J, de la Cámara AG, Volzke H, Dahm CC, Dale CE, Bergmann MM, Crespo CJ, van der Schouw YT, Kaaks R, Simons LA, Lagiou P, Schoufour JD, Boer JMA, Key TJ, Rodriguez B, Moreno-Iribas C, Davidson KW, Taylor JO, Sacerdote C, Wallace RB, Quiros JR, Tumino R, Blazer DG, Linneberg II, Daimon A, Panico M, Howard S, Skeie B, Strandberg G, Weiderpass T, Nietert E, Psaty PJ, Kromhout BM, Salamañca-Fernandez D, Kiechl E, Krumholz S, Grióni HM, Palli S, Huerta D, Price JM, Sundstrom J, Arriola J, Arima L, Travis H, Panagiotakos RC, Karakatsani DB, Trichopoulou A, Kuhn A, Grobbee T, Barrett-Connor DE, van Schoor E, Boeing N, Overvad H, Kauhane K, Wareham J, Langenberg N, Forouhi C, Wennberg N, Despres M, Cushman JP, Cooper M, Rodriguez JA, Sakurai CJ, Shaw M, Knuiman JE, Voortman M, Meisinger T, Tjonneland C, Brenner A, Palmieri H, Dallongeville L, Brunner J, Assmann EJ, Trevisan G, Gillum M, Ford RF, Sattar I, Lazo N, Thompson M, Ferrari SG, Leon P, Smith DA, Peto GD, Jackson R, Banks R, Di Angelantonio E, Danesh EJ; Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet*. 2018;391:1513–1523.
140. GBD, 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392:1015–1035.
141. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–952.
142. Piano MR. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res*. 2017;38:219–241.

143. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, Sweis RN, Lloyd-Jones DM. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018;3:280–287.
144. Pack QR, Rodriguez-Escudero JP, Thomas RJ, Ades PA, West CP, Somers VK, Lopez-Jimenez F. The prognostic importance of weight loss in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1368–1377.
145. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, Desai M, King AC. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:667–679.
146. Fiuzza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill *Physiology (Bethesda)*. 2013;28:330–358.
147. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57:443–453.
148. Cheng W, Zhang Z, Cheng W, Yang C, Diao L, Liu W. Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:1864–1872.
149. Lahtinen M, Toukola T, Junntila MJ, Piira OP, Lepojarvi S, Kaariainen M, Huikuri HV, Tulppo MP, Kiviniemi AM. Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2018;121:143–148.
150. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Hochman JS, Koenig W, Lonn E, Nicolau JC, Steg PG, Vedin O, Wallentin L, White HD. STABILITY Investigators Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1689–1700.
151. Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;1:CD001800.
152. Rauch B, Davos CH, Doherty P, Saure D, Metzendorf MI, Salzwedel A, Voller H, Jensen K, Schmid JP; 'Cardiac Rehabilitation Section', European Association of Preventive Cardiology (EAPC), in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Informatics (IMBI), Department of Medical Biometry, University of Heidelberg, Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies - The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1914–1939.
153. de Vries H, Kemps HM, van Engen-Verheul MM, Kraaijenhagen RA, Peek N. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J*. 2015;36:1519–1528.
154. Benzer W, Rauch B, Schmid JP, Zwisler AD, Dendale P, Davos CH, Kouidi E, Simon A, Abreu A, Pogossova N, Gaita D, Miletic B, Bonner G, Ouarrak T, McGee H; EuroCaReD study group. Exercise-based cardiac rehabilitation in twelve European countries results of the European cardiac rehabilitation registry. *Int J Cardiol*. 2017;228:58–67.
155. Ormel J, Von Korff M, Burger H, Scott K, Demyttenaere K, Huang YQ, Posada-Villa J, Pierre Lepine J, Angermeyer MC, Levinson D, de Girolamo G, Kawakami N, Karam E, Medina-Mora ME, Gureje O, Williams D, Haro JM, Bromet EJ, Alonso J, Kessler R. Mental disorders among persons with heart disease - results from World Mental Health surveys. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29:325–334.
156. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry*. 2003;54:227–240.
157. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;9:CD008012.
158. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, Whalley B, Rees K, Davies P, Bennett P, Liu Z, West R, Thompson DR, Taylor RS. Psychological interventions for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:247–259.
159. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2013;75:335–349.
160. Brook RD, Newby DE, Rajagopalan S. Air pollution and cardiometabolic disease: an update and call for clinical trials. *Am J Hypertens*. 2017;31:1–10.
161. Munzel T, Schmidt FP, Steven S, Herzog J, Daiber A, Sorensen M. Environmental noise and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:688–697.
162. Steinke EE, Jaarsma T, Barnason SA, Byrne M, Doherty S, Dougherty CM, Fridlund B, Kautz DD, Martensson J, Mosack V, Moser DK. Council on Cardiovascular and Stroke Nursing of the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP). *Sexual counselling for individuals with cardiovascular disease and their partners: a consensus document from the American Heart Association and the ESC Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP)* *Eur Heart J*. 2013;34:3217–3235.
163. Bispo GS, de Lima Lopes J, de Barros AL. Cardiovascular changes resulting from sexual activity and sexual dysfunction after myocardial infarction: integrative review. *J Clin Nurs*. 2013;22:3522–3531.
164. Levine GN, Steinke EE, Bakaev FG, Bozkurt B, Cheitlin MD, Conti JB, Foster E, Jaarsma T, Kloner RA, Lange RA, Lindau ST, Maron BJ, Moser DK, Ohman EM, Seftel AD, Stewart WJ. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Quality of Care and Outcomes Research. *Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association* *Circulation*. 2012;125:1058–1072.
165. Stein R, Sardinha A, Araujo CG. Sexual activity and heart patients: a contemporary perspective. *Can J Cardiol*. 2016;32:410–420.
166. Steinke EE, Mosack V, Hill TJ. Change in sexual activity after a cardiac event: the role of medications, comorbidity, and psychosocial factors. *Appl Nurs Res*. 2015;28:244–250.
167. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34:2940–2948.
168. Gnjidic D, Bennett A, Le Couteur DG, Blyth FM, Cumming RG, Waite L, Handelsman D, Naganathan V, Matthews S, Hilmer SN. Ischemic heart disease, prescription of optimal medical therapy and geriatric syndromes in communitydwelling older men: a population-based study. *Int J Cardiol*. 2015;192:49–55.
169. Mohammed S, Arabi A, El-Menyar A, Abdulkarim S, Aljundi A, Alqahtani A, Arafa S, Al Suwaidi J. Impact of polypharmacy on adherence to evidence-based medication in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14:388–393.
170. Wimmer BC, Cross AJ, Jakanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, Diug B, Bell JS. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:747–753.
171. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD000011.
172. Demonceau J, Ruppert T, Kristanto P, Hughes DA, Fargher E, Kardas P, De Geest S, Dobbels F, Lewek P, Urquhart J, Vrijens B. ABC project team. Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs*. 2013;73:545–562.
173. Acharjee S, Teo KK, Jacobs AK, Hartigan PM, Barn K, Gosselin G, Tanguay JF, Maron DJ, Kostuk WJ, Chaitman BR, Mancini GB, Spertus JA, Dada MR, Bates ER, Booth DC, Weintraub WS, O'Rourke RA, Boden WE. COURAGE Trial Research Group. *Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in women with stable coronary disease: a pre-specified subset analysis of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation (COURAGE) trial* *Am Heart J*. 2016;173:108–117.
174. Koertge J, Weidner G, Elliott-Eller M, Scherwitz L, Merritt-Worden TA, Marlin R, Lipsenthal L, Guarneri M, Finkel R, Saunders Jr DE, McCormac P, Scheer JM, Collins RE, Ornish D. Improvement in medical risk factors and quality of life in women and men with coronary artery disease in the Multicenter Lifestyle Demonstration Project. *Am J Cardiol*. 2003;91:1316–1322.
175. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart*. 2016;102:1953–1956.
176. Hebsur S, Vakil E, Oetgen WJ, Kumar PN, Lazarous DF. Influenza and coronary artery disease: exploring a clinical association with myocardial infarction and analyzing the utility of vaccination in prevention of myocardial infarction. *Rev Cardiovasc Med*. 2014;15:168–175.
177. Kadoglu NPE, Bracke F, Simmers T, Tsiodras S, Parissis J. Influenza infection and heart failure-vaccination may change heart failure prognosis? *Heart Fail Rev*. 2017;22:329–336.
178. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;5:CD005050.
179. Paules CI, Subbarao K. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality - Authors' reply. *Lancet*. 2018;391:427–428.
180. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. *Eur Heart J*. 2017;38:326–333.
181. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, Kumanyaika S, Kraus WE, Fleg JL, Redeker NS, Meininger JC, Banks J, Stuart-Shor EM, Fletcher BJ, Miller TD, Hughes S, Braun LT, Kopin LA, Berra K, Hayman LL, Ewing LJ, Ades PA, Durstine JL, Houston-Miller N, Burke LE; American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing. 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;122:406–441.
182. Janssen V, De Gucht V, Dusseldorp E, Maes S. Lifestyle modification programmes for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:620–640.
183. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31:273–281.
184. Voogdt-Pruis HR, Beusmans GH, Gorgels AP, Kester AD, Van Ree JW. Effectiveness of nurse-delivered cardiovascular risk management in primary care: a randomised trial. *Br J Gen Pract*. 2010;60:40–46.
185. Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet*. 2018;391:426–427.
186. Caldeira D, Costa J, Vaz-Carneiro A. [Analysis of the Cochrane Review: Influenza Vaccines for Preventing Cardiovascular Disease, Cochrane Database Syst Rev. 2015; 5, CD005050]. *Acta Med Port*. 2015;28:424–426.
187. Udell JA, Farkouh ME, Solomon SD, Vardeny O. Does influenza vaccination influence cardiovascular complications? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13:593–596.
188. Camm AJ, Manolis A, Ambrosio G, Daly C, Komajda M, Lopez de Sa E, Lopez-Sendon JL, Mugelli A, Muggli F, Tamargo J. Unresolved issues in the management of chronic stable angina. *Int J Cardiol*. 2015;201:200–207.
189. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, Manolis AJ, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon JL. Expert consensus document: A 'diamond'

- approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:120–132.
190. Ambrosio G, Mugelli A, Lopez-Sendon J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1401–1412.
 191. Thadani U. Management of stable angina - current guidelines: a critical appraisal. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:419–426.
 192. Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet*. 2015;386:691–701.
 193. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina: management. Clinical guideline [CG126]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126>. (28 March 2019).
 194. Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2002;13:427–436.
 195. Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs*. 2017;77:265–284.
 196. Pehrsson SK, Ringqvist I, Ekdahl S, Karlson BW, Ulvenstam G, Persson S. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris. *Clin Cardiol*. 2000;23:763–770.
 197. Emanuelsson H, Egstrup K, Nikus K, Ellstrom J, Glud T, Pater C, Scheibel M, Tisel A, Totterman KJ, Forsby M; Antianginal efficacy of the combination of felodipine-metoprolol 10/100 mg compared with each drug alone in patients with stable effort-induced angina pectoris: a multicenter parallel group study. The TRAFFIC Study Group. *Am Heart J*. 1999;137:854–862.
 198. Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:837–848.
 199. Wight LJ, VandenBurg MJ, Potter CE, Freeth CJ. A large scale comparative study in general practice with nitroglycerin spray and tablet formulations in elderly patients with angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42:341–342.
 200. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*. 1999;281:1927–1936.
 201. Wei J, Wu T, Yang Q, Chen M, Ni J, Huang D. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2011;146:4–12.
 202. Ferratini M. Risk of rebound phenomenon during nitrate withdrawal. *Int J Cardiol*. 1994;45:89–96.
 203. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005;26:967–974.
 204. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005;352:1951–1958.
 205. 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;19:330–341.
 206. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, Ford I, Dargie HJT; he 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.
 207. Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang CS. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1994;73:23–28.
 208. Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:409–417.
 209. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, Montalescot G, Hsu A, Fox KA, Lincoff AM. beta-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:872–881.
 210. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, Boothroyd DB, Hlatky MA. b-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:247–252.
 211. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators 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.
 212. Leizorovicz A, Lechat P, Cucherat M, Bugnard F. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebocontrolled studies—CIBIS and CIBIS II. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study Am Heart J*. 2002;143:301–307.
 213. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318:1730–1737.
 214. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH; 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;334:1349–1355.
 215. Hwang D, Lee JM, Kim HK, Choi KH, Rhee TM, Park J, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi JH, Hahn JY, Choi SH, Koo BK, Kim YJ, Chae SC, Cho MC, Kim CJ, Gwon HC, Jeong MH, Kim HS. KAMIR Investigators Prognostic impact of betablocker dose after acute myocardial infarction. *Circ J*. 2019;83:410–417.
 216. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, Atar D, Otterstad JE. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5:12–20.
 217. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, Cannon CP, Smith SC, Zeymer U, Hoffman EB, Messerli FH, Bhatt DL. REACH Registry Investigators. b-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA*. 2012;308:1340–1349.
 218. Motivala AA, Parikh V, Roe M, Dai D, Abbott JD, Prasad A, Mukherjee D. Predictors, trends, and outcomes (among older patients >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;9:1639–1648.
 219. Zhang H, Yuan X, Zhang H, Chen S, Zhao Y, Hua K, Rao C, Wang W, Sun H, Hu S, Zheng Z. Efficacy of long-term beta-blocker therapy for secondary prevention of long-term outcomes after coronary artery bypass grafting surgery. *Circulation*. 2015;131:2194–2201.
 220. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, Cottin Y, Aupeit JF, Bonnefoy E, Blanchard D, Cattan S, Steg G, Schiele F, Ferrie'res J, Juillie're Y, Simon T, Danchin N. b blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4801.
 221. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, Devereaux PJ, Alexander KP, Wetterslev J, Messerli FH. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127:939–953.
 222. Hong J, Barry AR. Long-term beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2018;38:546–554.
 223. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:409–418.
 224. Sorbets E, Steg PG, Young R, Danchin N, Greenlaw N, Ford I, Tendera M, Ferrari R, Merkely B, Parkhomenko A, Reid C, Tardif JC, Fox KM. b-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J*. 2018;40:1399–1407.
 225. 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:e.
 226. Pascual I, Moris C, Avanzas P. Beta-blockers and calcium channel blockers: first line agents. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30:357–365.
 227. Cooper-DeHoff RM, Chang SW, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:301–308.
 228. Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, Cabral KP, Morrone D, Boden WE, Toth PP. Antianginal therapy for stable ischemic heart disease: a contemporary review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22:499–510.
 229. Rehnqvist N, Hjemedahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, Held C, Nasman P, Wallen NH. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APISIS) *Eur Heart J*. 1996;17:76–81.
 230. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. INVEST Investigators 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.
 231. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ; INVEST Study Group. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension treatment strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med*. 2005;67:398–406.
 232. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarsen A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:849–857.
 233. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Bueboldorf E, Topol EJ. CAMELOT Investigators 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;292:2217–2225.
 234. Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Johnson M, Fakhoury 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;83:507–514.
 235. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26:2529–2536.
 236. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*. 2007;67:393–405.
 237. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. ASSOCIATE Study Investigators. 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;30:540–548.
238. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. *BEAUTIFUL Investigators Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised double-blind placebocontrolled trial Lancet*. 2008;372:807–816.
 239. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R. *SIGNIFY Investigators Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure N Engl J Med*. 2014;371:1091–1099.
 240. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine). <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-measures-reduce-risk-heart-problems-corlentorprocoralan>. (28 March 2019).
 241. Doring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20:S74–S81.
 242. Di Somma S, Liguori V, Pettito M, Carotenuto A, Bokor D, de Divitiis O, de Divitiis M. A double-blind comparison of nicorandil and metoprolol in stable effort angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1993;7:119–123.
 243. Zhu WL, Shan YD, Guo JX, Wei JP, Yang XC, Li TD, Jia SQ, He Q, Chen JZ, Wu ZG, Li ZQ, You K. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. *Circ J*. 2007;71:826–833.
 244. Jiang J, Li Y, Zhou Y, Li X, Li H, Tang B, Dai X, Ma T, Li L, Huo Y. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: a prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study. *Int J Cardiol*. 2016;224:183–187.
 245. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Public Assessment Report. UKPAR. Nicorandil 10 mg Tablets. Nicorandil 20 mg Tablets. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesresources/con786861.pdf>. (28 March 2019).
 246. IONA. Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1269–1275.
 247. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1775–1783.
 248. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, Buros JL, Chaitman BR, Morrow DA. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1510–1516.
 249. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, Katz A, Jones PG, Olmsted A, Belardinelli L, Chaitman BR. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2038–2045.
 250. Alexander KP, Weisz G, Prather K, James S, Mark DB, Anstrom KJ, Davidson-Ray L, Witkowski A, Mulkay AJ, Osmukhina A, Farzaneh-Far R, Ben-Yehuda O, Stone GW, Ohman EM. Effects of ranolazine on angina and quality of life after percutaneous coronary intervention with incomplete revascularization: results from the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial. *Circulation*. 2016;133:39–47.
 251. Weisz G, Genereux P, Iniguez A, Zurawski A, Shechter M, Alexander KP, Dressler O, Osmukhina A, James S, Ohman EM, Ben-Yehuda O, Farzaneh-Far R, Stone GW. RIVER-PCI investigators. *Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial Lancet*. 2016;387:136–145.
 252. McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2:266–272.
 253. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-medicines-containing-trimetazidine-20-mg-tablets-35-mg-modified-release/ml-oral-solution-en.pdf>. (28 March 2019).
 254. European Medicines Agency. Assessment Report for trimetazidine containing medicinal products. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/trimetazidine-article-31-referral-assessment-report-en.pdf>. (28 March 2019).
 255. 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;177:780–785.
 256. 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;375:2161–2167.
 257. Singh JA, Yu S. Allopurinol reduces the risk of myocardial infarction (MI) in the elderly: a study of Medicare claims. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:209.
 258. Okafor ON, Farrington K, Gorog DA. Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*. 2017;172:139–150.
 259. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, Pepine CJ. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J*. 2008;29:1327–1334.
 260. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Scheinin M, Hesse B, Juhani Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118:1250–1258.
 261. Ho JE, Bittner V, Demicco DA, Breazna A, Deedwania PC, Waters DD. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (Data from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol*. 2010;105:905–911.
 262. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewicz M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petracca R, Cook C, Ahmad Y, Howard J, Baker C, Sharp A, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Mayet J, Wensel R, Collier D, Shun-Shin M, Thom SA, Davies JE, Francis DP. ORBITA investigators. *Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a doubleblind randomised controlled trial Lancet*. 2018;391:31–40.
 263. Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev*. 2010;18:190–197.
 264. Davies RF, Habibi H, Klinke WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, Lepage S, Raman S, Herbert M, Foris K, Linden W, Butters JA. Canadian Amlodipine/atenolol In Silent Ischemia Study (CASIS). *Effect of amlodipine atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators J Am Coll Cardiol*. 1995;25:619–625.
 265. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, Mejia Dolores JW, Rey Rodriguez DE, Loza Munarriz C. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD011747.
 266. Badran HM, Ibrahim WA, Faheem N, Yassin R, Alashkar T, Yacoub M. Provocation of left ventricular outflow tract obstruction using nitrate inhalation in hypertrophic cardiomyopathy: relation to electromechanical delay. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2015;2015:15.
 267. Webb DJ, Muirhead GJ, Wulff M, Sutton JA, Levi R, Dinsmore WW. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:25–31.
 268. 7 Investigators CURRENT-OASISRR, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363:930–942.
 269. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
 270. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–1860.
 271. Aradi D, Storey RF, Kom-ocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K; Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014;35:209–215.
 272. Bhalal N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, Bombardier C, Cannon C, Farkouh ME, FitzGerald GA, Goss P, Halls H, Hawk E, Hawkey C, Hennekens C, Hochberg M, Holland LE, Kearney PM, Laine L, Lanus A, Lance P, Laupacis A, Oates J, Patrono C, Schnitzer TJ, Solomon S, Tugwell P, Wilson K, Wittes J, Baigent C; Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769–779.
 273. CAPRIE. Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–1339.
 274. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, Katona BG, Mahaffey KW, Norgren L, Jones WS, Blomster J, Millegard M, Reist C, Patel MR. EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. *Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease N Engl J Med*. 2017;376:32–40.
 275. Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, Andreotti F, Lip GY, Verheugt FW, Huber K, Grove EL, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey RF; ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. 1708-1713, 1713a-Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy *Eur Heart J* 2013; 1713;34:.
 276. Viviont SJ, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FD, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.
 277. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Likhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman AS, Ohman EM; TRILIOY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297–1309.
 278. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF; Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of

- the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120:2577–2585.
279. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, Emanuelsson H, Cannon CP, Becker RC, Wallentin L; Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1456–1462.
 280. Storey RF, Bliden KP, Ecob R, Karunakaran A, Butler K, Wei C, Tantry U, Gurbel PA. Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1730–1737.
 281. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Steg PG, Hamm C, Juni P, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Serruys PW; Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention*. 2016;12:1239–1245.
 282. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Investigators PLATOAO, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057.
 283. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK; PLATO study group. Biomarkers in relation to the effects of ticagrelor in comparison with clopidogrel in non-ST-elevation acute coronary syndrome patients managed with or without in-hospital revascularization: a substudy from the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2014;129:293–303.
 284. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213–260.
 285. Storey RF, Angiolillo DJ, Bonaca MP, Thomas MR, Judge HM, Rollini F, Franchi F, Ahsan AJ, Bhatt DL, Kuder JF, Steg PG, Cohen M, Muthusamy R, Braunwald E, Sabatine MS. Platelet inhibition with ticagrelor 60 mg versus 90 mg twice daily in the PEGASUS-TIMI 54 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1145–1154.
 286. Storey RF, Bliden KP, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel PA. ONSET/OFFSET Investigators Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor clopidogrel or placebo in the ONSET/OFFSET study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:185–193.
 287. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2011;32:2945–2953.
 288. Orme RC, Parker WAE, Thomas MR, Judge HM, Baster K, Sumaya W, Morgan KP, McMellon HC, Richardson JD, Grech ED, Wheeldon NM, Hall IR, Iqbal J, Barmby D, Gunn JP, Storey RF; Study of two dose regimens of ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease (STEEL-PCI). *Circulation*. 2018;138:1290–1300.
 289. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes Jr DR, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155–2166.
 290. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, Windecker S, Rinaldi MJ, Gershlick AH, Cutlip DE, Cohen DJ, Tanguay JF, Jacobs A, Wiviott SD, Massaro JM, Iancu AC, Mauri L. DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2211–2221.
 291. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, Im K, Murphy SA, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, Steg PG. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2732–2740.
 292. Bansilal S, Bonaca MP, Cornel JH, Storey RF, Bhatt DL, Steg PG, Im K, Murphy SA, Angiolillo DJ, Kiss RG, Parkhomenko AN, Lopez-Sendon J, Isaza D, Goudev A, Kontny F, Held P, Jensen EC, Braunwald E, Sabatine MS, Oude Ouphuis AJ. Ticagrelor for secondary prevention of atherothrombotic events in patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:489–496.
 293. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, Steg PG, Cohen M, Kuder J, Goodrich E, Nicolau JC, Parkhomenko A, Lopez-Sendon J, Dellborg M, Dalby A, Spinar J, Aylward P, Corbalan R, Abola MTB, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2719–2728.
 294. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verhaeght FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Gerales M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L. APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699–708.
 295. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H, Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969–974.
 296. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruno N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CMA; TLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19.
 297. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkor AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogosova N, Dans AL, Lanas F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf K, Steg PG, Metsarinen KP, Cook-Bruno N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319–1330.
 298. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, James SK, Povsic TJ, White J, Rockhold F, Plotnikov A, Mundt H, Strony J, Sun X, Husted S, Tendera M, Montalescot G, Bahit MC, Ardisino D, Bueno H, Claeys MJ, Nicolau JC, Cornel JH, Goto S, Kiss RG, Guray U, Park DW, Bode C, Welsh RC, Gibson CM; Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2017;389:1799–1808.
 299. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–2962.
 300. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, Halvorsen S, Lau D, Lopez-Cabanillas N, Lettino M, Marin F, Obel I, Rubboli A, Storey RF, Valgimigli M, Huber K; 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace*. 2019;21:192–193.
 301. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509–1524.
 302. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira AF, Amour J, Al-Attar N, Ascione R, Taggart D, Collet JP; ESC Working Group on Cardiovascular Surgery and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*. 2014;35:1510–1514.
 303. Saw J, Wong GC, Mayo J, Bernstein V, Mancini GB, Ye J, Skarsgard P, Starovoytov A, Cairns J. Ticagrelor and aspirin for the prevention of cardiovascular events after coronary artery bypass graft surgery. *Heart*. 2016;102:763–769.
 304. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, Wang X. Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:1677–1686.
 305. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanas F, Metsarinen K, O'Donnell M, Dans AL, Ha JW, Parkhomenko AN, Avezum AA, Lonn E, Lisheng L, Torp-Pedersen C, Widimsky P, Maggioni AP, Felix C, Keltai K, Hori M, Yusuf K, Guzik TJ, Bhatt DL, Branch KRH, Cook-Bruno N, Berkowitz SD, Anand SS, Varigos JD, Fox KAA, Yusuf S; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:205–218.
 306. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Abovays V, Abola MT, Branch KRH, Keltai K, Bhatt DL, Verhamme P, Fox KAA, Cook-Bruno N, Lanius V, Connolly SJ, Yusuf S. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2306–2315.
 307. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–1800.
 308. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manasse J, Januzzi J, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH, RE-DUAL PCI; Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513–1524.
 309. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107–1115.
 310. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Iancu J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted

- S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375:2423–2434.
311. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinraj J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093–2104.
 312. Steensig K, Olesen KKW, Thim T, Nielsen JC, Jensen SE, Jensen LO, Kristensen SD, Botker HE, Lip GYH, Maeng M. Should the presence or extent of coronary artery disease be quantified in the CHA2DS2-VASc score in atrial fibrillation? A report from the Western Denmark Heart Registry. *Thromb Haemost.* 2018;118:2162–2170.
 313. Garratt KN, Weaver WD, Jenkins RG, Pow TK, Mauri L, Kereiakes DJ, Winters KJ, Christen T, Alocco DJ, Lee DP. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberté paclitaxel-eluting coronary stent placement. *Circulation.* 2015;131:62–73.
 314. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J.* 2016;37:1133–1142.
 315. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskiran M-R, Tokgozoglul L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41:111–188.
 316. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinraj J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2018;137:1571–1582.
 317. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–2397.
 318. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly Jr DD, DePalma SM, Minissian MB, Orringer CE, Smith Jr SC. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1785–1822.
 319. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, Brunham LR, Catapano AL, Elam MB, Mancini GB, Moriarty PM, Morris PB, Muntner P, Ray KK, Stroes ES, Taylor BA, Taylor VH, Watts GF, Thompson PD. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1290–1301.
 320. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–1722.
 321. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, Eckel RH, Cannon CP. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation.* 2016;134:1931–1943.
 322. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJ, ODYSSEY.F.L.O.N.G. TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489–1499.
 323. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097–2107.
 324. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD011748.
 325. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, Miller K, Kastelein JJ. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:471–482.
 326. Arbel R, Hammerman A, Triki N, Greenberg D. PCSK9 inhibitors may improve cardiovascular outcomes—Can we afford them? *Int J Cardiol.* 2016;220:242–245.
 327. Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, Ren Z. Effect of high-dose statin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: grading the evidence through a cumulative meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015;38:668–678.
 328. Investigators SOLVDL, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293–302.
 329. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown Jr EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins M. SAVE Investigators Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction Results of the survival and ventricular enlargement trial The SAVE Investigators *N Engl J Med.* 1992;327:669–677.
 330. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group *Lancet.* 2000;355:1575–1581.
 331. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high-risk patients *N Engl J Med.* 2000;342:145–153.
 332. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782–788.
 333. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet.* 2006;368:581–588.
 334. Patel A, Collaborative Group ADVANCEVNE, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829–840.
 335. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2058–2068.
 336. Bangalore S, Fakheri R, Wandel S, Toklu B, Wandel J, Messerli FH. Renin-angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;356.
 337. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
 338. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators N Engl J Med.* 1999;341:709–717.
 339. Rossignol P, Gierd N, Bakris G, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJV, Swedberg K, Krum H, van Velthuisen DJ, Shi H, Spanners S, Vincent J, Fay R, Lamiral Z, Solomon SD, Zannad F, Pitt B. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalaemia. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:792–799.
 340. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)—Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–2200.
 341. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267–1278.
 342. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–1681.
 343. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1773–1779.
 344. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease *N Engl J Med.* 2003;349:523–534.
 345. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2004;110:3789–3794.
 346. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif JC, Ferrari R, Al-Zaibag M, Dorian P, Hu D, Shalnova S, Sokn FJ, Ford I, Fox KM. Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators. 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;174:1651–1659.
 347. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, Engstrom T, Kaab S, Dambrink JH, Rioufol G, Toth GG, Piroth Z, Witt N, Frobert O, Kala P, Linke

- A, Jagic N, Mates M, Mavromatis K, Samady H, Irimpen A, Oldroyd K, Campo G, Rothenbuhler M, Juni P, De Bruyne B. FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve *N Engl J Med*. 2018;379:250–259.
348. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:911–918.
349. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:312–319.
350. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2013;127:769–781.
351. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Sillelta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Lauffer G, Neumann FJ, Richter D, Schaefer P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *g3859 BJM*. 2014;348.
352. Zimmermann FM, Omerovic E, Fournier S, Kelbaek H, Johnson NP, Rothenbuhler M, Xaplanteris P, Abdel-Wahab M, Barbato E, Hofsten DE, Tonino PAL, Boxma-de Klerk BM, Fearon WF, Kober L, Smits PC, De Bruyne B, Pijls NHJ, Juni P, Engstrom T. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2019;40:180–186.
353. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1199–1205.
354. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction *N Engl J Med*. 2002;346:877–883.
355. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure *N Engl J Med*. 2005;352:1539–1549.
356. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, Szili-Torok T, Linde C; REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1837–1846.
357. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yui M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1607–1616.
358. Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doent T, Panza JA, Hill JA, Lee KL, Rouleau JL, Prior DL, Ali IS, Maddury J, Golba KS, White HD, Carson P, Chrzanowski L, Romanov A, Miller AB, Velazquez EJ; STICH Trial Investigators. 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;134:1314–1324.
359. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD003838.
360. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82:149–158.
361. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Alaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P; Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 2000;283:1295–1302.
362. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651–1658.
363. MERIT-HF, Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–2007.
364. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. 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;106:2194–2199.
365. CIBIS-II, Investigators, Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9–13.
366. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) *Eur Heart J*. 2005;26:215–225.
367. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385–1390.
368. Investigators SOLVDL, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr. Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions *N Engl J Med*. 1992;327:685–691.
369. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial *Lancet*. 2003;362:772–776.
370. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.
371. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino Jr R, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure *N Engl J Med*. 2004;351:2049–2057.
372. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875–885.
373. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J*. 2009;30:2337–2345.
374. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberger GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335:1107–1114.
375. Wijesundera HC, Hansen MS, Stanton E, Cropp AS, Hall C, Dhalla NS, Ghali J, Rouleau JL, PRAISE. II; Investigators. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. *Am Heart J*. 2003;146:291–297.
376. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2004;292:2874–2879.
377. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy *N Engl J Med*. 2004;350:2151–2158.
378. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, Fain E, Gent M, Connolly SJ. DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction *N Engl J Med*. 2004;351:2481–2488.
379. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337:1576–1583.
380. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczor S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. *Canad Cardiol Assoc Study Hamburg Canadian Implantable Defibrillator Study Eur Heart J*. 2000;21:2071–2078.
381. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 2000;101:1297–1302.
382. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 2000;102:748–754.
383. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C; REVERSE (Resynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1834–1843.
384. Linde C, Gold MR, Abraham WT, St John Sutton M, Ghio S, Cerkvenik J, Daubert C; RESynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction Study Group. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the RESynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. *Eur Heart J*. 2013;34:2592–2599.
385. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Verma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Baillet C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multi-site biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001;344:873–880.
386. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart

- failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J*. 2006;27:1928–1932.
387. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert JC. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:628–634.
 388. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Comparison of Medical Therapy. *Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure* *N Engl J Med*. 2004;350:2140–2150.
 389. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, Shreffler L, Wells GA, Tang AS. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:3547–3556.
 390. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. *Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure* *N Engl J Med*. 2010;363:2385–2395.
 391. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes III NA, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. MADIT-CRT Trial Investigators. *Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events* *N Engl J Med*. 2009;361:1329–1338.
 392. Goldenberg I, Kutiyafa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, Daubert JP, Estes III NA, Foster E, Greenberg H, Kautzner J, Klempfner R, Kuniss M, Merkely B, Pfeffer MA, Quesada A, Viskin S, McNitt S, Polonsky B, Ghanem A, Solomon SD, Wilber D, Zareba W, Moss AJ. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. *N Engl J Med*. 2014;370:1694–1701.
 393. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, Singa RM, Shepperd S, Rubin HR. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291:1358–1367.
 394. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1999;159:257–261.
 395. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:810–819.
 396. Feltner C, Jones CD, Cene CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160:774–784.
 397. Pursnani S, Korley F, Gopal R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:476–490.
 398. Lindholm D, Lindback J, Armstrong PW, Budaj A, Cannon CP, Granger CB, Hagstrom E, Held C, Koenig W, Ostlund O, Stewart RAH, Soffer J, White HD, de Winter RJ, Steg PG, Siegbahn A, Kleber ME, Dressel A, Grammer TB, Marz W, Wallentin L. Biomarker-based risk model to predict cardiovascular mortality in patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:813–826.
 399. Hemingway H, Philipson P, Chen R, Fitzpatrick NK, Damant J, Shipley M, Abrams KR, Moreno S, McAllister KS, Palmer S, Kaski JC, Timmis AD, Hingorani AD. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med*. 2010;7:e1000286.
 400. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, Denaxas S, George J, Nicholas O, Udumyan R, Feder GS, Hingorani AD, Timmis A, Smeeth L, Hemingway H. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J*. 2014;35:844–852.
 401. Eapen DJ, Manocha P, Patel RS, Hammad M, Veledar E, Wassel C, Nanjundappa RA, Sikora S, Malayer D, Wilson PW, Sperling L, Quyyumi AA, Epstein SE. Aggregate risk score based on markers of inflammation, cell stress, and coagulation is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:329–337.
 402. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, Wood AM, Sweeting MJ, Dudbridge F, Lai FY, Kaptoge S, Brozynska M, Wang T, Ye S, Webb TR, Rutter MK, Tzoulaki I, Patel RS, Loos RJF, Keavney B, Hemingway H, Thompson J, Watkins H, Deloukas P, Di Angelantonio E, Butterworth AS, Danesh J, Samani NJ, Biobank CardioMetabolic Consortium UKCH; Working Group. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults: implications for primary prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1883–1893.
 403. Tada H, Melander O, Louie JZ, Catanese JJ, Rowland CM, Devlin JJ, Kathiresan S, Shiffman D. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J*. 2016;37:561–567.
 404. Pereira A, Mendonca MI, Sousa AC, Borges S, Freitas S, Henriques E, Rodrigues M, Freitas AI, Guerra G, Ornelas I, Pereira D, Brehm A, Palma Dos Reis R. Genetic risk score and cardiovascular mortality in a southern European population with coronary artery disease. *Int J Clin Pract*. 2017;71:e12956.
 405. Christiansen MK, Nyegaard M, Larsen SB, Grove EL, Wurtz M, Neergaard-Petersen S, Hvas AM, Jensen HK, Kristensen SD. A genetic risk score predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2017;241:411–416.
 406. Vaara S, Tikkanen E, Parkkonen O, Lokki ML, Ripatti S, Perola M, Nieminen MS, Sinisalo J. Genetic risk scores predict recurrence of acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:172–178.
 407. Mega JL, Stitzel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield M, Devlin JJ, Nordio F, Hyde C, Cannon CP, Sacks P, Poulter N, Sever P, Ridker PM, Braunwald E, Melander O, Kathiresan S, Sabatine MS. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*. 2015;385:2264–2271.
 408. Harb SC, Marwick TH. Prognostic value of stress imaging after revascularization: a systematic review of stress echocardiography and stress nuclear imaging. *Am Heart J*. 2014;167:77–85.
 409. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA*. 2005;293:477–484.
 410. Vermeltfoort IA, Rajmakers PG, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, Teule GJ. Association between anxiety disorder and the extent of ischemia observed in cardiac syndrome X. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:405–410.
 411. Asbury EA, Creed F, Collins P. Distinct psychosocial differences between women with coronary heart disease and cardiac syndrome X. *Eur Heart J*. 2004;25:1695–1701.
 412. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1445–1453.
 413. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, Yong AS, Yamada R, Tanaka S, Lee DP, Yeung AC, Tremmel JA. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2015;131:1054–1060.
 414. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, Eteiba H, Shaoukat A, Lindsay M, Robertson K, Hood S, McGeoch R, McDade R, Yip E, Sidik N, McCartney P, Corcoran D, Collison D, Rush C, McConnachie A, Touyz RM, Oldroyd KG, Berry C. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2841–2855.
 415. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16–20.
 416. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Fredstad D, Dose N, Aziz A, Faber R, Host N, Gustafsson I, Hansen PR, Hansen HS, Bairey Merz CN, Kastrup J, Prescott E. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003064.
 417. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 2014;35:1101–1111.
 418. van de Hoef TP, van Lavieren MA, Damman P, Delewi R, Piek MA, Chamuleau SA, Voskuil M, Henriques JP, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Siebes M, Tijssen JG, Meuwissen M, Piek JJ. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:301–311.
 419. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G, Bairey Merz CN. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2825–2832.
 420. Taqueti VR, Everett BM, Murthy VL, Gaber M, Foster CR, Hainer J, Blankstein R, Dorbala S, Di Carli MF. Interaction of impaired coronary flow reserve and cardiomyocyte injury on adverse cardiovascular outcomes in patients without overt coronary artery disease. *Circulation*. 2015;131:528–535.
 421. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, Dorbala S, Blankstein R, Di Carli MF. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2012;126:1858–1868.
 422. Lee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Koo BK. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1158–1169.
 423. Lee JM, Choi KH, Hwang D, Park J, Jung JH, Kim HY, Jung HW, Cho YK, Yoon HJ, Song YB, Hahn JY, Doh JH, Nam CW, Shin ES, Hur SH, Koo BK. Prognostic implication of thermodilution coronary flow reserve in patients undergoing fractional flow reserve measurement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:1423–1433.
 424. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:453–463.
 425. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A, van Royen N, Escaned J. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33:1041–1059.
 426. Leung M, Juergens CP, Lo ST, Leung DY. Evaluation of coronary microvascular function by left ventricular contractile reserve with low-dose dobutamine echocardiography. *EuroIntervention*. 2014;9:1202–1209.
 427. Sicari R, Rigo F, Cortigiani L, Gherardi S, Galderisi M, Picano E. Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2009;103:626–631.
 428. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, Forfar JC, Channon KM, Jerosch-Herold M, Piechnik SK, Neubauer S, Kharbanda RK, Ferreira VM. Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:969–979.
 429. Vermeltfoort IA, Bondarenko O, Rajmakers PG, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, van der Vis-Melsen MJ, Twisk JW, Beek AM, Teule GJ, van Rossum AC. Is subendocardial ischaemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular MR study. *Eur Heart J*. 2007;28:1554–1558.

430. Shufelt CL, Thomson LE, Goykhan P, Agarwal M, Mehta PK, Sedlak T, Li N, Gill E, Samuels B, Azabal B, Kar S, Kothawade K, Minissian M, Slomka P, Berman DS, Bairey Merz CN. Cardiac magnetic resonance imaging myocardial perfusion reserve index assessment in women with microvascular coronary dysfunction and reference controls. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2013;3:153–160.
431. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Dorbala S, Blankstein R, Carli Di MF. *Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization.* *Circulation.* 2015;131:19–27.
432. Echavarría-Pinto M, Escaned J, Macías E, Medina M, Gonzalo N, Petraro R, Sen S, Jimenez-Quevedo P, Hernandez R, Mila R, Ibanez B, Nunez-Gil JJ, Fernandez C, Alfonso F, Banelos C, Garcia E, Davies J, Fernandez-Ortiz A, Macaya C. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation.* 2013;128:2557–2566.
433. Nolte F, van de Hoef TP, Meuwissen M, Voskuil M, Chamuleau SA, Henriques JP, Verberne HJ, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Winter RJ, Spaan JA, Tijssen JG, Siebes M, Piek JJ. Increased hyperaemic coronary microvascular resistance adds to the presence of myocardial ischaemia. *EuroIntervention.* 2014;9:1423–1431.
434. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34:3175–3181.
435. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, Matsubara J, Sumida H, Kaikita K, Kojima S, Nagayoshi Y, Yamamuro M, Izumiya Y, Iwashita S, Matsui K, Jinnouchi H, Kimura K, Umemura S, Ogawa H. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1688–1696.
436. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, Handberg EM, Smith KM, Cooper-DeHoff RM, Sopko G, Sharaf BM, Kelsey SF, Merz CN, Pepine CJ. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: a double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J.* 2011;162:678–684.
437. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1:65–71.
438. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Volksh I, Bastiaenen R, Kubik S, Hill S, Schaufele T, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation.* 2014;129:1723–1730.
439. Schoenberger AW, Adler E, Gujer S, Jamshidi P, Kobza R, Stuck AE, Resink TJ, Erne P. Prognostic value of an abnormal response to acetylcholine in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease: long-term follow-up of the Heart Quest cohort. *Int J Cardiol.* 2016;221:539–545.
440. Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, Prescott E, Ong P. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2349–2358.
441. Brainin P, Prestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;254:1–9.
442. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, Shimokawa H, Bairey Merz CN; Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* 2017;38:2565–2568.
443. Ong P, Athanasiadis A, Perne A, Mahrholdt H, Schaufele T, Hill S, Sechtem U. Coronary vasomotor abnormalities in patients with stable angina after successful stent implantation but without in-stent restenosis. *Clin Res Cardiol.* 2014;103:11–19.
444. Tsuburaya R, Takahashi J, Nakamura A, Nozaki E, Sugi M, Yamamoto Y, Hiramoto T, Horiguchi S, Inoue K, Goto T, Kato A, Shinozaki T, Ishida E, Miyata S, Yasuda S, Shimokawa H. *NOVEL Investigators Beneficial effects of longacting nifedipine on coronary vasomotion abnormalities after drug-eluting stent implantation: the NOVEL study.* *Eur Heart J.* 2016;37:2713–2721.
445. JCS, Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J.* 2014;78:2779–2801.
446. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Japanese Coronary Spasm Association. *Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety arrhythmic complications and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association.* *Eur Heart J.* 2013;34:258–267.
447. Buxton A, Goldberg S, Hirshfeld JW, Wilson J, Mann T, Williams DO, Overlie P, Oliva P. Refractory ergonovine-induced coronary vasospasm: importance of intracoronary nitroglycerin. *Am J Cardiol.* 1980;46:329–334.
448. Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, Hilvo M, Vihervaara T, Kauhanen D, Suoniemi M, Hurme R, Marz W, Scharnagl H, Stojakovic T, Vlachopoulou E, Lokki ML, Nieminen MS, Klingenberg R, Matter CM, Hornemann T, Juni P, Rondoni N, Raber L, Windecker S, Gencer B, Pedersen ER, Tell GS, Nygard O, Mach F, Sinisalo J, Luscher TF. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur Heart J.* 2016;37:1967–1976.
449. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, Carr JJ, Goff DC, Greenland P, Herrington DM. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA.* 2012;308:788–795.
450. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2009;16:193–200.
451. Dahlén T, Edgren G, Lambe M, Höglund M, Björkholm M, Sandin F, Sjölander A, Richter J, Olsson-Strömberg U, Ohm L, Bäck M, Stenke L, Swedish CML Group and the Swedish CML Register Group. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2016;165:161–166.
452. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ.* 2003;326:256–257.
453. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:365–375.
454. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:325–331.
455. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991;303:893–896.
456. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskiran MR, Tybjaerg-Hansen A. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. 3478–3490a. *Eur Heart J.* 2013;34.
457. Zeb I, Budoff M. Coronary artery calcium screening: does it perform better than other cardiovascular risk stratification tools? *Int J Mol Sci.* 2015;16:6606–6620.
458. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2015;46:91–97.
459. Fowkes Murray FG, Butcher GD, Heald I, Lee CL, Chambless RJ, Folsom LE, Hirsch AR, Dramaix AT, deBaker M, Wautrecht G, Kornitzer J, Newman M, Cushman AB, Sutton-Tyrrell M, Fowkes K, Lee FG, Price AJ, d'Agostino JF, Murabito RB, Norman JM, Jamrozik PE, Curb K, Masaki JD, Rodriguez KH, Dekker BL, Bouter JM, Heine LM, Nijpels RJ, Stehouwer G, Ferrucci CD, McDermott L, Stoffers MM, Hooi HE, Knottnerus JD, Ogren JA, Hedblad M, Witteman B, Breteler JC, Hunink MM, Hofman MG, Criqui A, Langer MH, Fronek RD, Hiatt A, Hamman WR, Resnick R, Guralnik HE, McDermott JMM; Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197–208.
460. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engstrom G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzer M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:796–803.
461. Ioannidis JP, Tzoulaki I. Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circ Res.* 2012;110:658–662.
462. Wurtz P, Havulinna AS, Soininen P, Tynkynen T, Prieto-Merino D, Tillin T, Ghorbani A, Artati A, Wang Q, Tiaimen N, Kangas AJ, Kettunen J, Kaikkonen J, Mikkila V, Jula A, Kahonen M, Lehtimäki T, Lawlor DA, Gaunt TR, Hughes AD, Sattar N, Illig T, Adamski J, Wang TJ, Perola M, Ripatti S, Vasari RS, Raitakari OT, Gersten RE, Casas JP, Chaturvedi N, Ala-Korpela M, Salomaa V. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation.* 2015;131:774–785.
463. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:957–967.
464. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–3104.
465. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet.* 2016;388:2142–2152.
466. Bohm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet.* 2017;389:2226–2237.

467. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338:b1665.
468. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P. VA NEPHRON-D Investigators. *Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy* *N Engl J Med*. 2013;369:1892–1903.
469. Investigators ONTARGETTRE, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547–1559.
470. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. *1 Overview meta-analyses and metaregression analyses of randomized trials J Hypertens*. 2014;32:2285–2295.
471. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright Jr JT, Pajewski NM, SPRINT Research Group. *Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >=75 years: a randomized clinical trial* *JAMA*. 2016;315:2673–2682.
472. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, Hart RG, Benavente OR, Pergola PE. Achieved blood pressure and outcomes in the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Hypertension*. 2016;67:63–69.
473. Witberg G, Regev E, Chen S, Assali A, Barbash IM, Planer D, Vaknin-Assa H, Guetta V, Vukasinovic V, Orvin K, Danenberg HD, Segev A, Kornowski R. The prognostic effects of coronary disease severity and completeness of revascularization on mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1428–1435.
474. Chakravarty T, Sharma R, Abramowitz Y, Kapadia S, Latib A, Jilaihawi H, Poddar KL, Giustino G, Ribeiro HB, Tchetché D, Monteil B, Testa L, Tarantini G, Facchin M, Lefevre T, Lindman BR, Harii B, Patel J, Takahashi N, Matar G, Mirocha J, Cheng W, Tuzcu ME, Sievert H, Rodes-Cabau J, Colombo A, Finkelstein A, Fajadet J, Makkar RR. Outcomes in patients with transcatheter aortic valve replacement and left main stenting: the TAVR-LM registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:951–960.
475. Raffique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009;104:972–977.
476. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Jung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walthert T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–2791.
477. Zimmer RJ, Lee MS. Transplant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:367–377.
478. Okada K, Fearon WF, Luikart H, Kitahara H, Otagiri K, Tanaka S, Kimura T, Yock PG, Fitzgerald PJ, Yeung AC, Valentine HA, Khush KK, Honda Y. Attenuated-signal plaque progression predicts long-term mortality after heart transplantation: IVUS assessment of cardiac allograft vasculopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:382–392.
479. Luc JGY, Choi JH, Rizvi SA, Phan K, Moncho Escrivá E, Patel S, Reeves GR, Boyle AJ, Entwistle JW, Morris RJ, Massey HT, Tchanchaleishvili V. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in heart transplant recipients with coronary allograft vasculopathy: a systematic review and meta-analysis of 1,520 patients. *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7:19–30.
480. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768–2801.
481. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215–2222.
482. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus?. Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35:922–944.
483. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006;29:1220–1226.
484. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572.
485. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG. OUTCOMETO. *Investigators Empagliflozin cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes* *N Engl J Med*. 2015;373:2117–2128.
486. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, Erond N, Desai M, Shaw W, Vercruyse F, Yee J, Deng H, de Zeeuw D; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:387–393.
487. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–657.
488. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–322.
489. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T. *SUSTAIN-6 Investigators Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes* *N Engl J Med*. 2016;375:1834–1844.
490. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino Sr RB, Granger CB, Jones NP, Leiter LA, Rosenberg AE, Sigmund KN, Somerville MC, Thorpe KM, McMurray JJJ, Del Prato S. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1519–1529.
491. Kang SH, Park GM, Lee SW, Yun SC, Kim YH, Cho YR, Park HW, Suh J, Yang DH, Kang JW, Lim TH, Jung CH, Koh EH, Lee WJ, Kim MS, Lee KU, Park JY. Long-term prognostic value of coronary CT angiography in asymptomatic type 2 diabetes mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1292–1300.
492. Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Grani C, Messeri M, Giannopoulos AA, Buechel RR, Luscher TF, Pazhenkottil AP, Kaufmann PA, Gaemperli O. Noninvasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:838–846.
493. Lee JM, Kang J, Lee E, Hwang D, Rhee TM, Park J, Kim HL, Lee SE, Han JK, Yang HM, Park KW, Na SH, Kang HJ, Koo BK, Kim HS. Chronic kidney disease in the second-generation drug-eluting stent era: pooled analysis of the Korean Multicenter Drug-Eluting Stent Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2097–2109.
494. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Biló HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP, Nelson RG. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. *Associations of kidney disease measures with mortality and endstage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis* *Lancet*. 2012;380:1662–1673.
495. Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of noninvasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:56–63.
496. Bangalore S. Stress testing in patients with chronic kidney disease: the need for ancillary markers for effective risk stratification and prognosis. *J Nucl Cardiol*. 2016;23:570–574.
497. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Mauricio R, Bangalore S. Management and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Int J Cardiol*. 2017;227:1–7.
498. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and chronic kidney disease: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1209–1220.
499. Wang Y, Zhu S, Gao P, Zhang Q. Comparison of coronary artery bypass grafting and drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease and multivessel disease: a meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2017;43:28–35.
500. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD007784.
501. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli GF, Perkovic V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2013;185:949–957.
502. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*. 1996;334:13–18.
503. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbicci F, Bartorelli AL. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med*. 2009;150:170–177.
504. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR Jr; NHLBI Dynamic Registry Investigators. *Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention* *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:584–590.
505. Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open*. 2012;2:e000540.
506. Vranckx P, Frigoli E, Rothenbuehler M, Tomassini F, Garducci S, Ando G, Picchi A, Sganzerla P, Paggi A, Ugo F, Ausiello A, Sardella G, Franco N, Nazzaro M, de Cesare

- N, Tosi P, Falcone C, Vigna C, Mazzarotto P, Di Lorenzo E, Moretti C, Campo G, Penzo C, Pasquetto G, Heg D, Juni P, Windecker S, Valgimigli M. *MATRIX Investigators Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation* Eur Heart J. 2017;38:1069–1080.
507. Cantor WJ, Mehta SR, Yuan F, Dzavik V, Worthley M, Niemela K, Valentin V, Fung A, Cheema AN, Widimsky P, Natarajan M, Jędrzejowski B, Jolly SS. Radial versus femoral access for elderly patients with acute coronary syndrome undergoing coronary angiography and intervention: insights from the RIVAL trial. *Am Heart J*. 2015;170:880–886.
508. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrie D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar- Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR. SENIOR investigators. *Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial* Lancet. 2018;391:41–50.
509. Urban P, Meredith IT, Abizaïd A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarrri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC, LEADERS. FREE. *Investigators Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk* N Engl J Med. 2015;373:2038–2047.
510. Kim ES, Carrigan TP, Menon V. Enrollment of women in National Heart Lung, and Blood Institute-funded cardiovascular randomized controlled trials fails to meet current federal mandates for inclusion. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:672–673.
511. Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Stankovic G, Kedev S, Kalpak O, Vavlukis M, Zdravkovic M, Hinic S, Milicic D, Manfrini O, Badimon L, Bugiardini R. Acute coronary syndrome: the risk to young women. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e007519.
512. Cenko E, Yoon J, Kedev S, Stankovic G, Vasiljevic Z, Krljanac G, Kalpak O, Ricci B, Milicic D, Manfrini O, van der Schaar M, Badimon L, Bugiardini R. *Sex differences in outcomes after STEMI: effect modification by treatment strategy and age*. *JAMA Intern Med*. 2018;178:632–639.
513. Khan NA, Daskalopoulou SS, Karp I, Eisenberg MJ, Pelletier R, Tsadok MA, Dasgupta K, Norris CM, Pilote L; GENESIS PRAXY Team. *Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients*. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1863–1871.
514. Oertelt-Prigione S, Seeland U, Kendel F, Rucke M, Floel A, Gaissmaier W, Heim C, Schnabel R, Stangl V, Regitz-Zagrosek V. Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women—the BEFRI study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med*. 2015;13:52.
515. Davis M, Diamond J, Montgomery D, Krishnan S, Eagle K, Jackson E. Acute coronary syndrome in young women under 55 years of age: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:648–655.
516. Aggeli C, Polyarchou K, Felekos I, Zisimos K, Venieri E, Verveniotis A, Varvarousis D, Toutouzias K, Tsiamis E, Tousoulis D. Effect of gender on the prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography. *Hellenic J Cardiol*. 2017;58:419–424.
517. Morice MC, Mikhail GW, Mauri i Ferre F, Modena MG, Strasser RH, Grinfeld L, Sudhir K, Stuteville M, Papeleu P, Li D, Rutledge D, Windecker S. SPIRIT Women, evaluation of the safety and efficacy of the XIENCE V everolimus-eluting stent system in female patients: referral time for coronary intervention and 2-year clinical outcomes. *EuroIntervention*. 2012;8:325–335.
518. Duvernoy CS, Smith DE, Manohar P, Schaefer A, Kline-Rogers E, Share D, McNamara R, Gurm HS, Moscucci M. Gender differences in adverse outcomes after contemporary percutaneous coronary intervention: an analysis from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2) percutaneous coronary intervention registry. *Am Heart J*. 2010;159:677–683 e671.
519. Giustino G, Baber U, Saliński O, Sartori S, Stone GW, Leon MB, Aquino M, Stefanini GG, Steg PG, Windecker SM, Wijns OD, Serruys W, Valgimigli PW, Morice M, Camenzind MC, Weisz E, Smits G, Kandzari PC, Von Birgelen D, Dangas C, Cha GD, Galatius JY, Jeger S, Kimura RV, Mikhail T, Itchhaporia GW, Mehta D, Ortega L, Kim R, Kastrati HS, Genereux A, Chieffo P, Mehran AR. Safety and efficacy of new-generation drug-eluting stents in women at high risk for atherothrombosis: from the Women in Innovation and Drug-Eluting Stents collaborative patient-level pooled analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e002995.
520. Filardo G, Hamman BL, Pollock BD, da Graca B, Sass DM, Phan TK, Edgerton J, Prince SL, Ring WS. Excess short-term mortality in women after isolated coronary artery bypass graft surgery. *Open Heart*. 2016;3:e000386.
521. Arif R, Farag M, Gertner V, Szabo G, Weymann A, Veres G, Ruhparwar A, Bekeredjian R, Bruckner T, Karck M, Kallenbach K, Beller CJ. Female gender and differences in outcome after isolated coronary artery bypass graft surgery: does age play a role? *PLoS One*. 2016;11:e0145371.
522. Banks E, Canfell K. Invited commentary: hormone therapy risks and benefits—the Women’s Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol*. 2009;170:24–28.
523. Clarkson TB, Melendez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause*. 2013;20:342–353.
524. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, Nesto R, Ferrans CE, Keller S. Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Investig Med*. 2002;50:25–32.
525. Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, Vrolix M, Agostoni P, Engstrom T, Labinaz M, de Silva R, Schwartz M, Meyten N, Uren NG, Doucet S, Tanguay JF, Lindsay S, Henry TD, White CJ, Edelman ER, Banai S. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med*. 2015;372:519–527.
526. Zipes DP, Svorkdal N, Berman D, Boertz-Marx R, Henry T, Lerman A, Ross E, Turner M, Irwin C. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. *Neuromodulation*. 2012;15:558–559550-558; discussion.
527. Denby C, Groves DG, Eleuteri A, Tsang HK, Leach A, Hammond C, Bridson JD, Fisher M, Elt M, Laffin R, Fisher AC. Temporary sympathectomy in chronic refractory angina: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Pain*. 2015;9:142–148.
528. Henry TD, Losordo DW, Traverse JH, Schatz RA, Jolicœur EM, Schaefer GL, Clare R, Chiswell K, White CJ, Fortuin FD, Kereiakes DJ, Zeiher AM, Sherman W, Hunt AS, Pocsis TJ. Autologous CD34⁺ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur Heart J*. 2018;39:2208–2216.
529. Briones E, Lacalle JR, Marin-Leon I, Rueda JR. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD003712.