

## Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: [www.revvespcardiol.org](http://www.revvespcardiol.org)

# Guía de práctica clínica de la ESC sobre revascularización miocárdica, 2014

Grupo de Trabajo de Revascularización Miocárdica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS)

Desarrollada con la colaboración especial de la *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI)

**Autores/Miembros del Grupo de Trabajo:** Stephan Windecker\* (coordinador de la ESC) (Suiza), Philippe Kolh\* (coordinador de la EACTS) (Bélgica), Fernando Alfonso (España), Jean-Philippe Collet (Francia), Jochen Cremer (Alemania), Volkmar Falk (Suiza), Gerasimos Filippatos (Grecia), Christian Hamm (Alemania), Stuart J. Head (Países Bajos), Peter Jüni (Suiza), A. Pieter Kappetein (Países Bajos), Adnan Kastrati (Alemania), Juhani Knuuti (Finlandia), Ulf Landmesser (Suiza), Günther Laufer (Austria), Franz-Josef Neumann (Alemania), Dimitrios J. Richter (Grecia), Patrick Schauer (Alemania), Miguel Sousa Uva (Portugal), Giulio G. Stefanini (Suiza), David Paul Taggart (Reino Unido), Lucia Torracca (Italia), Marco Valgimigli (Italia), William Wijns (Bélgica) y Adam Witkowski (Polonia)

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

**Comité de la EACTS para la elaboración de Guías de Práctica Clínica:** Miguel Sousa Uva (coordinador) (Portugal)

**Revisores del documento:** Stephan Achenbach (coordinador de revisión de la ESC) (Alemania), John Pepper (coordinador de revisión de la EACTS) (Reino Unido), Anelechi Anyanwu (Estados Unidos), Lina Badimon (España), Johann Bauersachs (Alemania), Andreas Baumbach (Reino Unido), Farzin Beygui (Francia), Nikolaos Bonaros (Austria), Marco De Carlo (Italia), Christi Deaton (Reino Unido), Dobromir Dobrev (Alemania), Joel Dunning (Reino Unido), Eric Eeckhout (Suiza), Stephan Gielen (Alemania), David Hasdai (Israel), Paulus Kirchhof (Reino Unido/Alemania), Heyman Luckraz (Reino Unido), Heiko Mahrholdt (Alemania), Gilles Montalescot (Francia), Domenico Paparella (Italia), Ardawan J. Rastan (Alemania), Marcelo Sanmartín (España), Paul Sergeant (Bélgica), Sigmund Silber (Alemania), Juan Tamargo (España), Jurrien ten Berg (Países Bajos), Holger Thiele (Alemania), Robert-Jan van Geuns (Países Bajos), Hans-Otto Wagner (Alemania), Sven Wassmann (Alemania), Olaf Wendler (Reino Unido) y José Luis Zamorano (España)

### VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.12.005>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:92-7.

Los formularios de autorización de todos los autores y revisores se encuentran en la página web de la ESC: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

\*Primeros autores y correspondencia: Cardiology, Bern University Hospital, Freiburgstrasse 4, CH-3010 Berna, Suiza.

Correo electrónico: [stephan.windecker@insel.ch](mailto:stephan.windecker@insel.ch) (S. Windecker).

Cardiovascular Surgery Department, University Hospital (CHU, ULg) of Liege, Sart Tilman B 35, 4000 Liege, Bélgica.

Correo electrónico: [philippe.kolh@chu.ulg.ac.be](mailto:philippe.kolh@chu.ulg.ac.be) (P. Kolh).

Los revisores del documento representantes de la Sociedades Nacionales de Cardiología aparecen listados en el anexo 1.

Otras entidades de la ESC que han participado en la elaboración de este documento:

Asociaciones: Asociación de Cuidados Cardiovasculares Agudos (ACCA), Asociación Europea de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (EACPR), Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI), Asociación Europea de Ritmo Cardíaco (EHRA), Asociación de la ESC de Insuficiencia Cardíaca (HFA).

Grupos de Trabajo: Electrofisiología Celular Cardíaca, Resonancia Magnética Cardiovascular, Farmacología y Tratamiento Farmacológico Cardiovascular, Cirugía Cardiovascular, Fisiopatología y Microcirculación Coronaria, Cardiología Nuclear y Tomografía Computarizada Cardíaca, Circulación Periférica, Trombosis, Valvulopatías.

Consejos: Práctica Cardiológica, Atención Cardiovascular Primaria, Enfermería Cardiovascular y Profesiones Afines.

El contenido de esta Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (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 gestionar tales permisos.

**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 haya alguna contradicción, discrepancia o ambigüedad entre la guía de práctica clínica (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 exigen al profesional médico de su obligación ética y profesional de consultar y considerar atentamente las recomendaciones y las 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 2014. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

### Palabras clave:

Síndrome coronario agudo • Stent convencional • Cirugía de revascularización coronaria • Enfermedad arterial coronaria • Stent liberador de fármacos • EuroSCORE • Guías de práctica clínica • Equipo médico-quirúrgico o *Heart team* • Infarto de miocardio • Isquemia miocárdica • Revascularización miocárdica • Tratamiento médico • Intervención coronaria percutánea • Recomendación • Revascularización • Estratificación del riesgo • Stents • Angina estable • Enfermedad arterial coronaria estable • Infarto de miocardio con elevación del segmento ST • Escala SYNTAX

**TABLA DE CONTENIDOS**

Abreviaturas y acrónimos.....	3	10.3. Revascularización mediante una intervención coronaria percutánea .....	28
1. Preámbulo .....	4	10.4. Revascularización mediante cirugía de revascularización coronaria .....	28
2. Introducción .....	5	10.5. Farmacoterapia antitrombótica .....	28
3. Escalas y estratificación del riesgo.....	6	10.6. Medicación antidiabética .....	28
4. Proceso de toma de decisiones e información para el paciente .....	8	11. Revascularización de pacientes con enfermedad renal crónica..	29
4.1. Información para el paciente y consentimiento informado .....	8	11.1. Evidencia para la revascularización.....	29
4.2. Toma de decisiones multidisciplinaria ( <i>heart team</i> ) .....	9	11.1.1. Pacientes con enfermedad renal crónica moderada ..	29
4.3. Planificación de la revascularización e intervenciones coronarias <i>ad-hoc</i> .....	9	11.1.2. Pacientes con enfermedad renal crónica grave y enfermedad renal terminal o en hemodiálisis.....	29
5. Estrategias para el diagnóstico: pruebas funcionales y técnicas de imagen.....	10	11.2. Prevención de la nefropatía inducida por contraste.....	29
5.1. Pruebas no invasivas .....	10	12. Revascularización de pacientes que requieren intervención valvular.....	30
5.2. Pruebas invasivas.....	10	12.1. Intervención valvular como indicación principal.....	30
5.3. Detección de la viabilidad miocárdica .....	10	12.2. Revascularización coronaria como indicación principal ...	31
6. Revascularización en la enfermedad arterial coronaria estable....	11	13. Enfermedad arterial periférica o carotídea asociada .....	31
6.1. Fundamentos para la revascularización .....	11	13.1. Enfermedad arterial coronaria y carotídea asociada .....	31
6.2. Evidencia para la revascularización.....	11	13.1.1. Factores de riesgo de ictus asociados con la revascularización miocárdica .....	32
6.2.1. Revascularización mediante intervención coronaria percutánea .....	13	13.1.2. Medidas de prevención para reducir el riesgo de ictus tras la cirugía de revascularización coronaria .....	32
6.2.2. Intervención coronaria percutánea con <i>stents</i> liberadores de fármacos frente a <i>stents</i> convencionales .....	13	13.1.3. Revascularización carotídea de pacientes programados para revascularización miocárdica.....	32
6.2.3. Revascularización con cirugía de revascularización coronaria .....	14	13.1.4. Tipo de revascularización para pacientes con enfermedad arterial coronaria y carotídea asociada.....	33
6.3. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía de revascularización coronaria .....	14	13.2. Enfermedad arterial coronaria y periférica asociada.....	33
6.3.1. Enfermedad coronaria en el segmento proximal de la arteria descendente anterior izquierda .....	14	14. Repetición de la revascularización y procedimientos híbridos... 34	
6.3.2. Enfermedad coronaria en tronco común izquierdo ..	14	14.1. Fallo precoz del injerto.....	34
6.3.3. Enfermedad coronaria de tres vasos .....	16	14.2. Progresión de la enfermedad y fallo tardío del injerto.....	34
7. Revascularización en los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST .....	17	14.3. Fallo agudo de la intervención coronaria percutánea.....	35
7.1. Estrategia invasiva precoz o estrategia conservadora.....	17	14.4. Repetición de la intervención coronaria percutánea .....	35
7.2. Planificación de la angiografía y la intervención .....	17	14.5. Procedimientos híbridos.....	37
7.3. Tipo de revascularización .....	18	15. Arritmias .....	37
7.3.1. Cirugía de revascularización coronaria .....	18	15.1. Arritmias ventriculares .....	37
7.3.2. Intervención coronaria percutánea.....	18	15.1.1. Revascularización para la prevención de la muerte súbita cardíaca en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable y la función del ventrículo izquierdo disminuida .....	37
8. Revascularización en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST.....	19	15.1.2. Revascularización para el tratamiento de la tormenta eléctrica .....	37
8.1. Retraso temporal .....	19	15.1.3. Revascularización tras parada cardíaca extrahospitalaria .....	37
8.2. Selección de la estrategia de reperfusión .....	19	15.2. Arritmias auriculares .....	38
8.3. Intervención coronaria percutánea primaria .....	20	15.2.1. Intervención coronaria percutánea complicada por fibrilación auricular .....	38
8.4. Fibrinolisis .....	22	15.2.2. Cirugía de revascularización coronaria complicada por fibrilación auricular .....	38
8.5. Intervención coronaria percutánea programada .....	22	15.2.3. Riesgo de fibrilación auricular e ictus postoperatorios.....	38
8.6. Cirugía de revascularización miocárdica .....	22	15.3. Procedimientos quirúrgicos concomitantes para el tratamiento de la fibrilación auricular o el ictus .....	39
9. Revascularización de pacientes con insuficiencia cardíaca y <i>shock</i> cardiogénico .....	23	16. Aspectos relacionados con los procedimientos quirúrgicos de revascularización coronaria .....	39
9.1. Insuficiencia cardíaca crónica .....	23	16.1. Manejo preoperatorio.....	39
9.1.1. Revascularización .....	23	16.2. Manejo del sangrado .....	39
9.1.2. Viabilidad miocárdica y revascularización .....	23	16.2.1. Intervenciones que reducen el sangrado.....	39
9.1.3. Reconstrucción ventricular .....	23	16.2.2. Estrategias farmacológicas .....	39
9.2. <i>Shock</i> cardiogénico.....	24	16.2.3. Transfusión de sangre .....	39
9.2.1. Revascularización.....	24	16.3. Procedimientos quirúrgicos.....	39
9.2.2. Asistencia circulatoria mecánica .....	25	16.3.1. Obtención de conductos .....	39
9.2.3. Insuficiencia del ventrículo derecho .....	25	16.3.2. Vaso coronario.....	40
9.2.4. Complicaciones mecánicas.....	25	16.3.3. Revascularización completa.....	40
10. Revascularización en pacientes con diabetes .....	25	16.3.4. Creación de una anastomosis central .....	40
10.1. Evidencia para la revascularización miocárdica .....	25	16.3.5. Injerto de <i>bypass</i> .....	40
10.1.1. Enfermedad arterial coronaria estable .....	25		
10.1.2. Síndromes coronarios agudos.....	27		
10.2. Tipo de revascularización miocárdica .....	27		
10.2.1. Ensayos clínicos aleatorizados.....	27		
10.2.2. Metanálisis .....	28		

16.3.6. Procedimientos con y sin circulación extracorpórea...	41
16.3.7. Procedimientos mínimamente invasivos.....	41
16.4. Comunicación de eventos perioperatorios .....	41
17. Aspectos relacionados con las intervenciones coronarias percutáneas .....	41
17.1. Dispositivos de intervencionismo coronario percutáneo....	41
17.1.1. Angioplastia con balón .....	41
17.1.2. Stents coronarios.....	41
17.1.3. Stents biorreabsorbibles .....	42
17.1.4. Balones farmacoactivos .....	42
17.1.5. Otros dispositivos.....	43
17.2. Herramientas diagnósticas invasivas auxiliares .....	44
17.2.1. Ultrasonidos intravasculares .....	44
17.2.2. Tomografía de coherencia óptica.....	44
17.2.3. Reserva fraccional de flujo .....	44
17.3. Subgrupos de lesiones específicos .....	45
17.3.1. Estenosis en bifurcación.....	45
17.3.2. Oclusiones coronarias totales crónicas.....	45
17.3.3. Estenosis ostiales .....	45
18. Tratamiento antitrombótico .....	46
18.1. Intervención coronaria percutánea en la enfermedad arterial coronaria estable.....	46
18.1.1. Tratamiento antiagregante oral.....	46
18.1.2. Tratamiento antiagregante intravenoso .....	46
18.1.3. Anticoagulación.....	46
18.2. Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST... 47	
18.2.1. Tratamiento antiagregante oral.....	47
18.2.2. Tratamiento antiagregante intravenoso.....	48
18.2.3. Anticoagulación.....	49
18.3. Infarto de miocardio con elevación del segmento ST .....	50
18.3.1. Tratamiento antiagregante oral.....	50
18.3.2. Tratamiento antiagregante intravenoso.....	50
18.3.3. Anticoagulación.....	51
18.4. Cuestiones de interés y entidades especiales.....	52
18.4.1. Pretratamiento con inhibidores de P2Y <sub>12</sub> .....	52
18.4.2. Inhibidores de P2Y <sub>12</sub> intravenosos .....	53
18.4.3. Anticoagulación tras una intervención coronaria percutánea en pacientes con síndrome coronario agudo.....	53
18.4.4. Anticoagulación durante las intervenciones coronarias percutáneas en pacientes tratados con anticoagulantes.....	54
18.4.5. Tratamiento antitrombótico tras una intervención coronaria percutánea en pacientes que requieren anticoagulación oral.....	54
18.4.6. Duración del tratamiento antiagregante doble tras una intervención coronaria percutánea .....	55
18.4.7. Interacciones de fármacos: una cuestión relacionada con el clopidogrel.....	56
18.4.8. Disfunción renal.....	56
18.4.9. Cirugía en pacientes en tratamiento antiagregante doble.....	56
18.4.10. Control del tratamiento antiagregante y pruebas genéticas.....	58
18.4.11. Pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico.....	59
18.4.12. Trombocitopenia inducida por heparina.....	59
19. Relación entre el volumen y los resultados de los procedimientos de revascularización .....	59
19.1. Cirugía de revascularización coronaria.....	59
19.2. Intervención coronaria percutánea .....	60
20. Tratamiento médico, prevención secundaria y estrategias de seguimiento .....	61
21. Anexo 1 .....	62
Bibliografía.....	62
Anexo 2 web .....	87

## Abreviaturas y acrónimos

AAI: apéndice auricular izquierdo
AAS: ácido acetilsalicílico
ACCF/AHA: <i>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association</i>
ACEF: escala edad, creatinina, fracción de eyección
AINE: antiinflamatorios no esteroideos
AIT: accidente isquémico transitorio
AMI: arteria mamaria interna
AVK: antagonistas de la vitamina K
BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico
CABG: cirugía de revascularización coronaria
CE: Conformidad Europea.
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer)
cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
COX: ciclooxigenasa
CYP450: citocromo P450
DA: arteria descendente anterior
DAI: desfibrilador automático implantable
DAV: dispositivo de asistencia ventricular
DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda
DI-DO: tiempo de permanencia en un primer centro hasta el traslado a un centro con ICP primaria (del inglés <i>door-in to door-out</i> )
DPP-4: dipeptidil peptidasa 4
DSV: defecto del septo ventricular
DTAP: doble tratamiento antiagregante plaquetario
EAC: enfermedad arterial coronaria
EAP: enfermedad arterial periférica
ECA: ensayo clínico aleatorizado
ECG: electrocardiografía
ERC: enfermedad renal crónica
ESC: Sociedad Europea de Cardiología
FA: fibrilación auricular
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FV: fibrilación ventricular
GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa
HbA <sub>1c</sub> : glucohemoglobina
HBPM: heparina de bajo peso molecular
HNF: heparina no fraccionada
HR: <i>hazard ratio</i>
i.v.: intravenoso
IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST
IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST
IC95%: intervalo de confianza del 95%
ICP: intervención coronaria percutánea
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
iFR: cociente de presiones en el intervalo libre de ondas
IM: infarto de miocardio
INR: razón internacional normalizada
IRM: imagen por resonancia magnética
IVS: injerto de vena safena
IVTSVI: índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo
IVUS: ultrasonidos intravasculares
MACCE: eventos cardiacos y cerebrovasculares adversos graves
MACE: eventos cardiacos adversos graves
MIDCAB: cirugía de revascularización coronaria directa mínimamente invasiva
NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K
NdE: nivel de evidencia

NIC: nefropatía inducida por contraste  
 NYHA: *New York Heart Association*  
 OCT: tomografía de coherencia óptica  
 OR: *odds ratio*  
 OTC: oclusión total crónica  
 PET: tomografía por emisión de positrones  
 RFF: reserva fraccional de flujo  
 RRR: reducción del riesgo relativo  
 RVA: recambio valvular aórtico  
 RVD: revascularización del vaso diana  
 RVQ: reconstrucción ventricular quirúrgica  
 s.c.: subcutáneo  
 SCA: síndrome coronario agudo  
 SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST  
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST  
 SLF: *stents* liberadores de fármacos  
 SLP: *stent* liberador de paclitaxel  
 SPECT: tomografía por emisión monofotónica  
 STS: *Society of Thoracic Surgeons*  
 SU: servicio de urgencias  
 TAVI: implante transcáteter de válvula aórtica  
 TC: tomografía computarizada  
 TCI: tronco común izquierdo  
 TCMC: tomografía computarizada multicorte  
 TFG: tasa de filtrado glomerular  
 TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*  
 TM: tratamiento médico  
 TPB: tiempo puerta-balón  
 TPCMB: tiempo desde el primer contacto médico a balón  
 TRC: terapia de resincronización cardíaca  
 TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activado  
 TV: taquicardia ventricular  
 VI: ventrículo izquierdo

## 1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible al momento de redactarla sobre un tema particular para ayudar a los médicos a seleccionar la mejor estrategia de tratamiento posible 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 y las recomendaciones deben asistir a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas en su ejercicio diario. No obstante, el juicio último sobre el cuidado de un paciente concreto lo debe tomar el médico responsable de su cuidado, en consulta con el propio paciente o, cuando proceda, con la persona responsable de sus cuidados.

**Tabla 1**  
Clases de recomendación

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

En los últimos años, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS), además de otras sociedades y organizaciones, 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 (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/ruleswriting.aspx>). Las GPC de la ESC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad.

Los miembros de este Grupo de Trabajo fueron seleccionados por la ESC y la EACTS 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 diagnóstico, manejo y prevención de una entidad concreta según las normas establecidas por los respectivos comités de la ESC y de la EACTS para la elaboración de GPC. Además, llevaron a cabo la evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluida la valoración de la razón riesgo/beneficio. Cuando se dispone de datos, se incluye también una estimación de los resultados sanitarios para grandes grupos de población. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, tal como se indica en las tablas 1 y 2.

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

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de nuevas GPC elaboradas por los Grupos de Trabajo, grupos de expertos o paneles de consenso. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. El comité de la ESC y, en caso de GPC conjuntas, los comités de las sociedades participantes, además de expertos externos, revisan exhaustivamente el documento, tras lo cual es aprobado por todos los miembros del Grupo de Trabajo. Por último, el documento final es aprobado por

**Tabla 2**  
Niveles de evidencia

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

el Comité de la ESC/EACTS para su publicación simultánea en *European Heart Journal* y *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. La presente GPC se elaboró tras meticulosa evaluación del conocimiento científico y médico y la evidencia disponible hasta la fecha.

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

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

Se recomienda a los profesionales de la salud que tengan en consideración la presente guía de la ESC/EACTS 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, el juicio último sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarlo el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de prescribirlos.

## 2. INTRODUCCIÓN

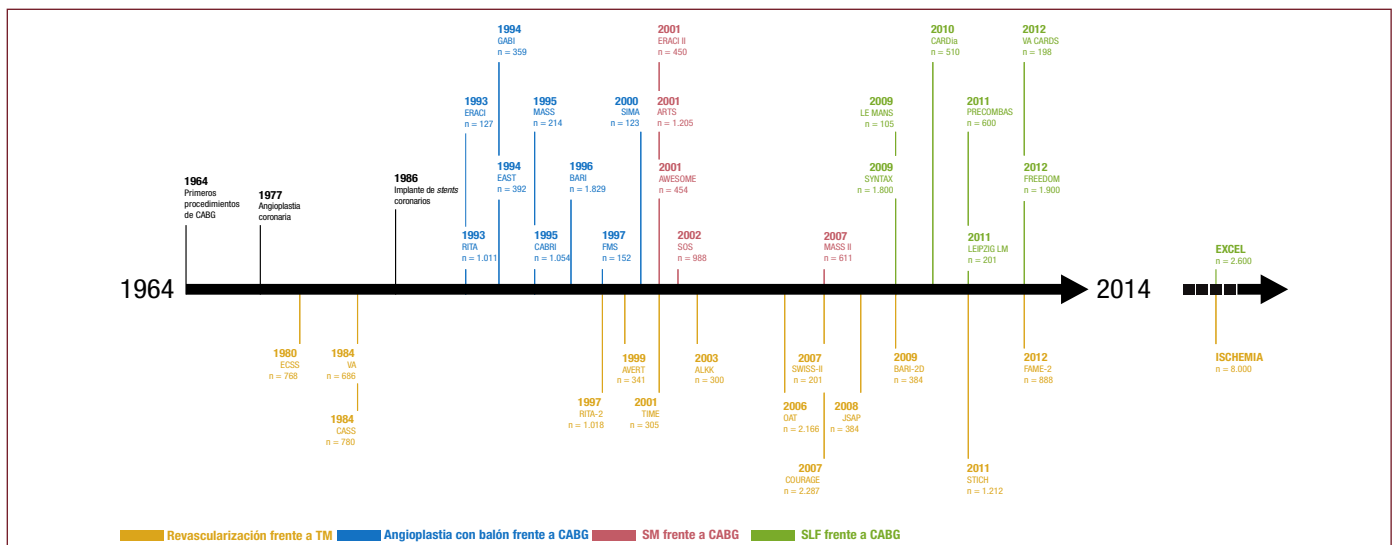
### Cincuenta años de revascularización miocárdica

En 2014 la cirugía de revascularización miocárdica (CABG) celebra el quincuagésimo aniversario de los primeros procedimientos realizados en 1964<sup>1</sup>. Trece años más tarde, tuvo lugar la primera intervención coronaria percutánea (ICP)<sup>2</sup>. Desde entonces ambas técnicas de revascularización han sufrido continuos avances, en particular, el empleo

sistemático de conductos arteriales en el caso de la CABG y la introducción del implante de *stents* coronarios en la ICP. En este lapso, las ICP se han convertido en la intervención terapéutica más empleada en medicina<sup>3</sup>, y los progresos alcanzados en ambas técnicas han llevado a una reducción continua y estable de los eventos adversos periprocedimiento y excelentes resultados clínicos, sin olvidar que existen diferencias entre uno y otro tratamiento. En la cirugía de revascularización miocárdica, los injertos se implantan en el segmento medio del vaso coronario, más allá de la lesión causal, lo cual proporciona al miocardio otras fuentes de flujo sanguíneo y lo protege contra las consecuencias de una potencial obstrucción proximal. En cambio, con el implante de *stents* coronarios se busca restaurar el flujo sanguíneo normal de los vasos coronarios nativos mediante el tratamiento local de las lesiones obstructivas, pero no se protege el miocardio contra la aparición de nueva enfermedad obstructiva en la zona proximal al *stent*.

La revascularización miocárdica ha sido objeto de estudio de más ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que cualquier otra intervención médica (figura 1). Para la elaboración de la presente guía, el Grupo de Trabajo ha llevado a cabo una revisión sistemática de todos los estudios realizados desde 1980 que compararon de manera directa las distintas estrategias de revascularización, entre las que se incluyen la CABG, la angioplastia con balón y las ICP con *stents* sin recubrir y con varios *stents* farmacoactivos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA), frente al tratamiento médico y entre ellas; se reunió un total de 100 ECA con 93.553 pacientes incluidos y un total de 262.090 años-paciente de seguimiento<sup>4</sup>.

La elección de la mejor estrategia de revascularización posible, teniendo en cuenta también el contexto social y cultural, a menudo requiere la interacción de cardiólogos, cirujanos cardíacos, médicos de referencia y otros especialistas. Los pacientes necesitan ayuda e información para tomar una decisión sobre su tratamiento, y probablemente los consejos más valiosos sean los proporcionados por un equipo médico-quirúrgico (*heart team*)<sup>5</sup>. Partiendo de la importancia de la interacción entre cardiólogos y cirujanos cardíacos, los responsables de la ESC y de la EACTS han encargado a este Grupo de Trabajo Conjunto, sus respectivos comités de redacción y los revisores la misión de elaborar una GPC sobre revascularización miocárdica equilibrada, centrada en el paciente y basada en la evidencia. Los coordinadores de ambas asociaciones para la elaboración de GPC fueron responsables de la adherencia a la política de conflicto de intereses de todos los miembros del Grupo de Trabajo durante el proceso de elaboración de esta guía. En caso de existir algún potencial conflicto de



**Figura 1.** Ensayos clínicos aleatorizados sobre revascularización miocárdica realizados en las últimas cinco décadas. CABG: cirugía de revascularización coronaria; SLF: *stents* liberadores de fármacos; SC: *stents* convencionales; TM: tratamiento médico.

intereses de algún miembro del Grupo de Trabajo, esa persona no participó en la decisión final sobre el tema específico.

### 3. ESCALAS Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

En un contexto electivo, la revascularización miocárdica es la estrategia apropiada cuando los beneficios esperados en supervivencia o en resultados clínicos (síntomas, estado funcional o calidad de vida) son superiores a las consecuencias negativas esperadas del procedimiento. La elección entre tratamiento médico, ICP o CABG como estrategia preferida depende del balance riesgo-beneficio de dichas estrategias, para lo cual se debe sopesar el riesgo periprocedimiento de muerte, infarto de miocardio (IM) e ictus, frente a los beneficios relativos a la calidad de vida dependiente de la salud, así como la supervivencia a largo plazo libre de muerte, infarto de miocardio y repetición de la revascularización. El equipo médico-quirúrgico deberá tener en cuenta la anatomía coronaria, la enfermedad subyacente, la edad, las comorbilidades, las preferencias del paciente y la experiencia del centro o del operador.

Se han desarrollado numerosos métodos para la estratificación del riesgo, basados principalmente en la complejidad anatómica o en el riesgo clínico, que se han demostrado útiles en el proceso de toma de decisiones<sup>6</sup>. Estos métodos, empleados frecuentemente en contextos clínicos, se resumen en las tablas de recomendaciones (modelos de riesgo para evaluar los resultados a corto plazo—intrahospitalarios o a los 30 días— y a medio y largo plazo,  $\geq 1$  año).

1. El modelo EuroSCORE predice la mortalidad quirúrgica<sup>7,8</sup>. Este modelo se fundamenta en bases de datos antiguas, y se ha demostrado que sobrestima el riesgo de mortalidad, por lo que no se debe emplear<sup>9,10</sup>.
2. El EuroSCORE II es un modelo actualizado del EuroSCORE derivado de bases de datos más contemporáneas que reflejan más adecuadamente la práctica quirúrgica actual<sup>11</sup>. Se ha demostrado su utilidad en cohortes específicas de pacientes de CABG<sup>12</sup>. Comparado con la versión original, el EuroSCORE II tiene más capacidad para predecir la mortalidad<sup>12-14</sup>.

3. El modelo de la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS) es un método de predicción de riesgo validado para pacientes de cirugía cardiaca, con un modelo específico para CABG y otro para la combinación de CABG y cirugía valvular<sup>15,16</sup>. Puede emplearse para predecir la mortalidad intrahospitalaria o a los 30 días (la más tardía) y la morbilidad intrahospitalaria.
4. El modelo SYNTAX (tabla 3) se desarrolló para clasificar la complejidad de las lesiones coronarias en pacientes con enfermedad de tronco común izquierdo o con enfermedad de tres vasos, y se ha demostrado predictor independiente de eventos cardiacos y cerebrovasculares adversos graves (MACCE) a largo plazo en pacientes tratados con ICP pero no con CABG<sup>17,18</sup>. Este método ayuda a seleccionar el tratamiento óptimo identificando a los pacientes con mayor riesgo de eventos adversos tras la ICP. La variabilidad interobservador del SYNTAX es importante<sup>19</sup>, aunque el desarrollo de pruebas no invasivas para medirlo podría simplificar su cálculo<sup>20</sup>.
5. El método NCDR CathPCI se ha desarrollado para predecir el riesgo de pacientes de ICP y solo debe emplearse en este contexto<sup>21</sup>.
6. El modelo ACEF (edad, creatinina, fracción de eyección) es muy sencillo debido a que solo contiene tres variables. Se desarrolló con base en los datos de una cohorte de pacientes quirúrgicos<sup>22</sup>. Este modelo también ha sido validado para predecir la mortalidad de pacientes sometidos a ICP<sup>23</sup>.
7. El modelo SYNTAX clínico es una combinación de los métodos ACEF y SYNTAX. Inicialmente se estableció como un modelo aditivo, pero el desarrollo posterior de un modelo logístico le proporcionó una capacidad predictiva más individualizada<sup>24</sup>.
8. El modelo SYNTAX II es una combinación de factores de riesgo anatómicos y clínicos (edad, aclaramiento de creatinina, función del ventrículo izquierdo [VI], sexo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad vascular periférica) y permite predecir la mortalidad a largo plazo de los pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) compleja de tres vasos o de tronco común izquierdo (TCI)<sup>25</sup>. En el estudio SYNTAX se demostró su superioridad respecto al método SYNTAX convencional para la toma de decisiones entre ICP y CABG, y posteriormente se validó en el

#### Modelos de riesgo para valorar el pronóstico a corto plazo (intrahospitalarios o a los 30 días)

Método	Cohorte del estudio (pacientes, diseño)	Inclusión de pacientes	Procedimientos coronarios	Número de variables		Resultados	Recomendación		Estudios de validación	Cálculo	Ref. <sup>a</sup>
				Clínicas	Anatómicas		CABG	ICP			
STS	n = 774.881, multicéntrico	1-12/2006	100% CABGs	40	2	Mortalidad intrahospitalaria o a los 30 días <sup>b</sup> y morbilidad intrahospitalaria <sup>c</sup>	I B		5-10	<a href="http://riskcalc.sts.org">http://riskcalc.sts.org</a>	15,16
EuroSCORE II	n = 16.828, multicéntrico	5-7/2010	47% CABGs	18	0	Mortalidad intrahospitalaria	IIa B	IIb C	> 10	<a href="http://www.euroscore.org/calc.html">www.euroscore.org/calc.html</a>	11
ACEF	n = 4.557, monocéntrico	2001-2003	—	3	0	Mortalidad intrahospitalaria o a los 30 días <sup>b</sup>	IIb C	IIb C	5-10	[Edad/fracción de eyección (%)] + 1 <sup>d</sup>	22
NCDR CathPCI	n = 181.775, multicéntrico	1/2004-3/2006	100% ICP	8	0	Mortalidad intrahospitalaria		IIb B	< 5	—	21
EuroSCORE	n = 19.030, multicéntrico	9-11/1995	64% CABGs	17	0	Mortalidad operatoria	III B	III C	> 50	<a href="http://www.euroscore.org/calcul.html">www.euroscore.org/calcul.html</a>	7,8

ACEF: edad, creatinina, fracción de eyección; CABGs: cirugía de revascularización coronaria sola; ICP: intervención coronaria percutánea; NCDR: *National Cardiovascular Database Registry*; STS: *Society of Thoracic Surgeons*.

<sup>a</sup>Referencias.

<sup>b</sup>Lo que ocurra más tarde.

<sup>c</sup>Ictus permanente, insuficiencia renal, ventilación prolongada, infección de la herida esternal profunda, reintervención, estancia hospitalaria < 6 días o > 14 días.

<sup>d</sup>Si la creatinina es > 2 mg/dl.

**Tabla 3**  
Guía para calcular la puntuación SYNTAX

Pasos	VARIABLE evaluada	Descripción
Paso 1	Dominancia	La importancia de los segmentos coronarios varía según la dominancia arterial coronaria (derecha o izquierda). La codominancia no es una opción en el método SYNTAX
Paso 2	Segmento coronario	El segmento coronario enfermo afecta directamente a la puntuación, ya que a cada segmento se le asigna una puntuación dependiendo de su localización, desde 0,5 (p. ej., rama posterolateral) a 6 puntos (p. ej., tronco común izquierdo en caso de dominancia izquierda)
Paso 3	Diámetro de estenosis	Los puntos de cada segmento coronario enfermo se multiplican por 2 en caso de estenosis del 50-99% y por 5 en caso de oclusión total En caso de oclusión total, se añaden puntos adicionales según: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duración &gt; 3 meses o desconocida +1</li> <li>- Morfología roma (sin muñón) +1</li> <li>- Colaterales periadventiciales +1</li> <li>- Primer segmento visible distalmente +1 por segmento no visible</li> <li>- Rama lateral en el lugar de la oclusión +1 si el diámetro es &lt; 1,5 mm</li> <li>+1 con diámetro &lt; 1,5 mm o ≥ 1,5 mm</li> <li>+0 si el diámetro es ≥ 1,5 mm (p. ej., lesión en bifurcación)</li> </ul>
Paso 4	Lesión en trifurcación	La presencia de lesión trifurcada añade puntos según el número de segmentos enfermos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 segmento +3</li> <li>- 2 segmentos +4</li> <li>- 3 segmentos +5</li> <li>- 4 segmentos +6</li> </ul>
Paso 5	Lesión en bifurcación	La presencia de lesión en bifurcación añade puntos por el tipo de bifurcación según la clasificación de Medina <sup>29</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Medina 1,0,0 o 0,1,0 o 1,1,0: añade 1 punto</li> <li>- Medina 1,1,1 o 0,0,1 o 1,0,1: añade 2 puntos</li> </ul> Además, la presencia de un ángulo de bifurcación < 70° añade 1 punto
Paso 6	Lesión aorto-ostial	La presencia de lesión en segmentos aorto-ostiales añade 1 punto
Paso 7	Gran tortuosidad	La presencia de gran tortuosidad proximal al segmento enfermo añade 2 puntos
Paso 8	Longitud de la lesión	Una longitud de lesión > 20 mm añade 1 punto
Paso 9	Calcificación	La presencia de calcificación intensa añade 2 puntos
Paso 10	Trombos	La presencia de trombos añade 1 punto
Paso 11	Enfermedad difusa/vasos pequeños	La presencia de segmentos con enfermedad difusa o segmentos estrechos (cuando el 75% de la longitud del segmento distal a la lesión tiene un diámetro < 2 mm) añade 1 punto por cada segmento

**Modelos de riesgo para valorar el riesgo de eventos a medio y largo plazo ( $\geq 1$  año)**

Método	Cohorte del estudio	Inclusión de pacientes	Procedimientos coronarios	Número de variables		Resultados	Recomendación		Estudios de validación	Cálculo	Ref.*
				Clínicas	Anatómicas		CABG	ICP			
SYNTAX	Ninguna, opinión de expertos	Ninguna	—	0	11 (3 generales, 8 por lesión)	MACCE	I B	I B	> 50	www.syntaxscore.com	30
SYNTAX II	1.800, multicéntrico	3/2005-4/2007	50% CABG, 50% PCI	6	12	Mortalidad a los 4 años	Ila B	Ila B	< 5	—	25
ASCERT CABG	174.506, monocéntrico	1/2002-12/2007	100% CABGs	23	2	Mortalidad > 2 años	Ila B		< 5	—	27
ASCERT PCI	206.081, multicéntrico	2004-2007	100% ICP	17	2	Mortalidad > 1 año		Ila B	< 5	—	28
SYNTAX clínico logístico	6.508, multicéntrico	3/2005-4/2007	100% ICP	3	11	MACE y mortalidad al año		Ila B	< 5	—	24

ASCERT: American College of Cardiology Foundation–Society of Thoracic Surgeons Database Collaboration sobre la comparación de la eficacia de las estrategias de revascularización; CABGs: cirugía de revascularización coronaria sola; ICP: intervención coronaria percutánea; MACE: eventos cardíacos y cerebrovasculares adversos graves; SYNTAX: Synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery.

\*Referencias.

registro DELTA sobre implante de *stents* farmacoactivos en pacientes con enfermedad de TCI.

9. En el estudio ASCERT<sup>26</sup> se emplearon dos grandes bases de datos del *National Cardiovascular Data Registry* (NCDR) y de la STS para desarrollar varios modelos de predicción de la mortalidad a diferentes plazos tras CABG e ICP<sup>27,28</sup>.

El número de análisis comparativos de estos modelos es escaso debido a que en los ensayos clínicos se han evaluado generalmente modelos de riesgo individual, en poblaciones de pacientes distintas, con mediciones de los resultados diferentes realizadas en momentos distintos y, además, la mayoría de los modelos están restringidos a un tipo de revascularización. Asimismo los métodos actuales de estratificación del riesgo no incorporan algunas variables importantes, como la fragilidad del paciente, su independencia física y la presencia de aorta de porcelana. Un modelo ideal de riesgo-beneficio permite la comparación de los beneficios a corto plazo de la ICP frente a los beneficios a largo plazo de la CABG; no obstante, aunque los modelos de riesgo proporcionan información útil para la predicción de mortalidad y eventos adversos importantes, hasta la fecha no se dispone de un modelo para predecir qué pacientes se beneficiarían en calidad de vida.

Estas características limitan la posibilidad de recomendar un modelo específico de riesgo, y es importante señalar también que ninguna escala de riesgo permite predecir con precisión las complicaciones de un paciente individual. Por otra parte, todas las bases de datos utilizadas para construir modelos de riesgo tienen limitaciones; las diferencias en las definiciones y las variables pueden afectar a la eficacia de las escalas de riesgo si se aplican a poblaciones distintas. Por último, la estratificación del riesgo debe utilizarse únicamente como guía, mientras que el juicio clínico y el diálogo multidisciplinario (*heart team*) son primordiales<sup>25</sup>.

#### 4. PROCESO DE TOMA DE DECISIONES E INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

##### 4.1. Información para el paciente y consentimiento informado

El proceso de toma de decisiones médicas y la información para el paciente se basan en los cuatro principios de la ética médica: autonomía, beneficio, no maleficencia y justicia<sup>31</sup>. El consentimiento informado no debe considerarse únicamente como un requisito legal, sino como una oportunidad para mejorar el proceso de toma de decisio-

nes. Los factores relativos al paciente, los factores hospitalarios y los modelos de referencia de los pacientes pueden tener impacto en el proceso de toma de decisiones.

El consentimiento informado requiere transparencia, especialmente en los casos en que haya controversia sobre la indicación de un tratamiento en particular. El modelo de atención médica colaborativa tiene como requisitos la comunicación, la comprensión y la confianza. Las decisiones médicas no pueden seguir basándose únicamente en los resultados de la investigación o en nuestra valoración de las circunstancias del paciente, ya que la participación activa de este en el proceso de toma de decisiones puede conllevar mejores resultados. Por una parte, pueden existir sesgos a la hora de considerar la revascularización coronaria<sup>32</sup> y, por otra, las preferencias de los pacientes podrían estar en contradicción con la práctica médica basada en la evidencia. Los pacientes pueden tener una comprensión limitada de la enfermedad y, en algunas ocasiones, expectativas infundadas en lo que se refiere a los resultados de la intervención propuesta. Hasta un 68% de los pacientes no es consciente de la existencia de una estrategia de revascularización alternativa<sup>33</sup>. Es necesario discutir detenidamente los riesgos y beneficios del procedimiento a corto y largo plazo, en lo que se refiere a la supervivencia, el alivio de la angina, la calidad de vida y la posible necesidad de reintervención, además de la incertidumbre asociada a las distintas estrategias de tratamiento. Los pacientes solo pueden sopesar dicha información a partir de sus valores personales y su bagaje cultural y deben disponer del tiempo necesario para reflexionar sobre las ventajas y desventajas estimadas con base en la evidencia disponible.

También, el paciente debería disponer del tiempo suficiente, varios días si fuera necesario, entre el cateterismo diagnóstico y la intervención para pedir una segunda opinión o discutir los hallazgos clínicos y sus consecuencias con sus médicos de referencia. La información para el paciente debe basarse en la evidencia, ser objetiva e imparcial, actualizada, fiable, accesible, relevante y acorde con los requisitos legales. Es importante emplear una terminología coherente que el paciente pueda comprender. Es necesario disponer de un documento escrito de información para el paciente. Estas recomendaciones se refieren a los pacientes con una entidad clínica estable, para los que existen varias opciones de tratamiento y que disponen de tiempo para tomar una decisión sin las restricciones impuestas por una situación urgente o emergente (tabla 4).

Debe evitarse el anonimato en la atención médica. El paciente tiene derecho a obtener información sobre el grado de experiencia del operador, el volumen de casos del hospital y si el hospital puede ofrecer las distintas opciones de tratamiento, incluida la cirugía. Los



**Tabla 4**

Toma de decisiones multidisciplinaria, consentimiento informado del paciente y momento de la intervención

	SCA			EAC multivaso estable	EAC estable con indicación de ICP <i>ad-hoc</i> según protocolos predefinidos por el <i>heart team</i>
	<i>Shock</i>	IAMCEST	SCASEST		
Toma de decisiones multidisciplinaria	No obligatoria durante la fase aguda. Soporte circulatorio mecánico según protocolo del <i>heart team</i>	No obligatoria durante la fase aguda	No obligatoria durante la fase aguda. Se recomienda tras la estabilización del paciente, al igual que en la EAC multivaso estable	Requerida	No requerida
Consentimiento informado del paciente	Consentimiento verbal con testigos o consentimiento de la familia si fuera posible sin retraso	El consentimiento verbal con testigos sería suficiente, salvo que se requiera legalmente el consentimiento por escrito	Consentimiento informado por escrito*	Consentimiento informado por escrito*	Consentimiento informado por escrito*
Tiempo a la revascularización	Emergente: sin retraso	Emergente: sin retraso	Urgente: durante las primeras 24 h si fuera posible, y no más tarde de 72 h	Para pacientes con síntomas graves (CCS 3) o con anatomía de alto riesgo (enfermedad de TCI o equivalente, enfermedad de tres vasos o ADA izquierda proximal o función ventricular deprimida), la revascularización (ICP o CABG) debe realizarse en el plazo de 2 semanas. Para los demás pacientes con EAC estable, la revascularización (ICP o CABG) se realizará en un plazo de 6 semanas	<i>Ad-hoc</i>
Procedimiento	Proceder a la intervención según la evidencia/disponibilidad. Las lesiones no causales se tratarán según protocolo del centro o por decisión del <i>heart team</i>	Proceder a la intervención según evidencia/disponibilidad. Las lesiones no causales se tratarán según protocolo del centro o por decisión del <i>heart team</i>	Proceder a la intervención según evidencia/disponibilidad. Las lesiones no causales se tratarán según protocolo del centro o por decisión del <i>heart team</i>	Planificar la intervención con tiempo suficiente entre el cateterismo diagnóstico y la intervención	Proceder a la intervención según protocolo del centro definido por el <i>heart team</i>

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TCI: tronco común izquierdo.

\*Este punto podría no ser aplicable en países que no exigen legalmente la obtención del consentimiento informado por escrito. La ESC y la EACTS abogan firmemente por la obtención del consentimiento informado en todos los procedimientos de revascularización

pacientes candidatos a revascularización deben ser informados claramente de que deben seguir con constancia un tratamiento médico y adoptar medidas para modificar el estilo de vida y otras estrategias de prevención secundaria (sección 20).

#### 4.2. Toma de decisiones multidisciplinaria (*heart team*)

El equipo médico-quirúrgico o *heart team*, formado por cardiólogos clínicos o no intervencionistas, cirujanos cardíacos y cardiólogos intervencionistas, permite que se lleve a cabo un proceso equilibrado y multidisciplinario para la toma de decisiones<sup>5</sup>; también podría ser necesaria la colaboración adicional de otros especialistas a cargo de la atención del paciente. El equipo médico-quirúrgico debe reunirse regularmente para analizar e interpretar la evidencia diagnóstica disponible, contextualizar la entidad clínica del paciente, determinar la necesidad de una intervención y las probabilidades de una revascularización segura y efectiva, ya sea con ICP o con CABG. Las reuniones *ad-hoc* del equipo médico-quirúrgico deberían facilitar y optimizar la organización del trabajo clínico.

La demanda de un enfoque interdisciplinario se ha hecho patente en varios informes sobre: a) la infrautilización de los procedimientos de revascularización en el 18-40% de los pacientes con EAC<sup>34</sup>, y b) el uso inapropiado de las estrategias de revascularización y la ausencia de discusión de los casos<sup>35</sup>. La gran variabilidad de las tasas de ICP/CABG en países europeos (de 2,0 a 8,6 en 2007) ha despertado dudas sobre la selección de la estrategia más adecuada de revascularización en Europa<sup>36</sup>. Se han comunicado tasas del 11-15% de uso inapropiado de las ICP o del 40-50% de indicación dudosa de ICP<sup>5,37</sup> y, en menor

grado, de CABG (el 1-2% y el 0-9% respectivamente)<sup>5,38</sup>. La infrautilización gradual de la CABG se explica, en parte, por el empleo de ICP en pacientes con indicaciones para cirugía<sup>39,40</sup>. La toma de decisiones multidisciplinaria puede minimizar los sesgos de los distintos especialistas y prevenir que la autorreferencia interfiera con la atención médica óptima<sup>32,41</sup>.

Para evitar la revisión sistemática caso por caso de todos los angiogramas, se puede emplear protocolos institucionales, interdisciplinarios y basados en la evidencia para los casos más comunes, pero los casos complejos deben valorarse de forma individual. En estos casos, no debe realizarse la revascularización en el momento de la angiografía diagnóstica, para así disponer de tiempo para valorar toda la información disponible y discutir los hallazgos con el paciente<sup>41</sup>. Los fundamentos de la decisión y el consenso sobre el tratamiento óptimo de revascularización deben quedar documentados en la historia del paciente. En hospitales sin unidad de cirugía cardíaca o en el contexto ambulatorio, se debe elaborar un protocolo de actuación en colaboración con especialistas experimentados en cardiología intervencionista y cirugía cardíaca. Las decisiones tomadas por el equipo médico-quirúrgico parecen ser reproducibles<sup>42</sup>.

#### 4.3. Planificación de la revascularización e intervenciones coronarias *ad-hoc*

Varios estudios sobre pacientes programados para revascularización han revelado que un porcentaje elevado de la morbimortalidad se asocia con la demora del tratamiento<sup>43,44</sup>. Por lo tanto, el periodo de espera para el cateterismo diagnóstico debe ser mínimo. Cuando se

haya tomado la decisión de revascularizar tras la coronariografía diagnóstica, el Grupo de Trabajo recomienda que los pacientes con síntomas graves (clase 3 de la CCS) y los pacientes con anatomía de alto riesgo (enfermedad de TCI o equivalente; enfermedad de tres vasos o en la arteria descendente anterior [DA] izquierda o con la función ventricular deprimida) deben someterse a revascularización (ICP o CABG) preferiblemente en las 2 semanas siguientes. Para los demás pacientes con EAC estable e indicación de revascularización, es preferible realizar la revascularización (ICP o CABG) durante las siguientes 6 semanas (tabla 4)<sup>44</sup>.

Una ICP *ad-hoc* se define como una intervención terapéutica que se realiza durante el mismo procedimiento que la coronariografía diagnóstica. La ICP *ad-hoc* suele ser útil, coste-efectiva y segura y además se asocia con menos complicaciones en la zona de acceso<sup>45</sup>. Sin embargo, en Estados Unidos, hasta el 30% de los pacientes tratados con ICP *ad-hoc* son candidatos potenciales para cirugía de revascularización<sup>45</sup>. Aunque este porcentaje podría ser menor en Europa<sup>35</sup>, la ICP *ad-hoc* no se debe emplear como estrategia sistemática<sup>45,46</sup>. La ICP *ad-hoc* para pacientes estables solo está justificada cuando se ha informado adecuadamente al paciente (véase el apartado 4.1) y se ha realizado un proceso diagnóstico completo, que incluya pruebas funcionales (sección 5). En los protocolos institucionales desarrollados por el equipo médico-quirúrgico de acuerdo con las GPC, se definirán los criterios anatómicos específicos y los subgrupos clínicos que se debe tratar *ad-hoc* o no. En términos generales, no se debe tratar *ad-hoc* las entidades complejas (como las lesiones en TCI o en el segmento proximal de la DA izquierda y la enfermedad de tres vasos) en pacientes estables, sino que debe valorarlas el equipo médico-quirúrgico.

#### Recomendaciones sobre la toma de decisiones y la información para el paciente en contextos electivos

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Se recomienda informar a todos los pacientes que van a someterse a angiografía coronaria sobre los beneficios y los riesgos del procedimiento, así como las posibles consecuencias terapéuticas	I	C
Se recomienda informar a los pacientes sobre los beneficios y riesgos de la revascularización a corto y largo plazo y las opciones de tratamiento. El paciente debe disponer de tiempo para tomar una decisión después de ser informado	I	C
Se recomienda que el <i>heart team</i> desarrolle protocolos para implementar la estrategia de revascularización más adecuada de acuerdo con las guías de práctica clínica. En los centros con ICP que no dispongan de cirugía, se establecerán protocolos conjuntos con un centro de referencia que disponga de servicio de cirugía cardíaca	I	C
Para los pacientes con enfermedad compleja o no incluida en el protocolo del centro, se recomienda que el <i>heart team</i> discuta el caso	I	C

ICP: intervención coronaria percutánea.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

## 5. ESTRATEGIAS PARA EL DIAGNÓSTICO: PRUEBAS FUNCIONALES Y TÉCNICAS DE IMAGEN

La prueba de esfuerzo y las técnicas de imagen se emplean para confirmar el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria (EAC), documentar la isquemia en pacientes con síntomas estables, estratificar el riesgo de los pacientes, seleccionar las opciones de tratamiento y valorar su eficacia, como se explica detalladamente en la guía de la ESC sobre el manejo de la EAC estable<sup>47</sup>.

Otra indicación de las pruebas de imagen no invasivas antes de la revascularización es la detección de la viabilidad miocárdica en pacientes con función del VI deprimida.

### 5.1. Pruebas no invasivas

Se recomienda documentar la isquemia mediante pruebas funcionales en pacientes con sospecha de EAC estable antes de realizar procedimientos invasivos electivos, preferiblemente empleando pruebas funcionales no invasivas antes de la angiografía invasiva. Se puede emplear distintas técnicas, pero es importante evitar el uso de procedimientos diagnósticos innecesarios. La evidencia disponible que apoya el uso de varias pruebas para la detección de la EAC se basa en metanálisis y estudios multicéntricos en los que la evaluación anatómica mediante coronariografía invasiva era el único estándar de referencia<sup>47</sup>. Hay que sopesar los riesgos de la prueba de ejercicio, del estrés farmacológico o los medios de contraste, los procedimientos invasivos y la acumulación de radiación ionizante frente a los riesgos de la enfermedad o del retraso diagnóstico<sup>48</sup>.

La tomografía computarizada multicorte (TCMC) puede detectar la aterosclerosis y las estenosis coronarias, y es una técnica fiable para descartar la presencia de EAC significativa en pacientes con una probabilidad de EAC baja o moderada<sup>49</sup>. Las pruebas para la detección de isquemia se basan en la reducción de la perfusión o en la inducción de alteraciones isquémicas de la movilidad de la pared durante el esfuerzo o el estrés farmacológico. Las pruebas de imagen con estrés mejor establecidas son la ecocardiografía y la gammagrafía de perfusión. Ambas técnicas pueden emplearse en combinación con la prueba de esfuerzo o con estrés farmacológico. Las nuevas técnicas de imagen con estrés incluyen la imagen por resonancia magnética (IRM) con estrés, la tomografía por emisión de positrones (PET) y técnicas combinadas. El término «técnicas híbridas de imagen» se refiere a los sistemas de imagen en los que se combinan dos modalidades de imagen en el mismo escáner (TCMC y PET; TCMC y tomografía computarizada por emisión monofotónica [SPECT]) que se realizan en la misma sesión. La detección de la isquemia por pruebas de imagen se considera adecuada para pacientes con una probabilidad pretest de EAC significativa intermedia (15-85%)<sup>47</sup>, mientras que, por lo general, no se recomienda para pacientes asintomáticos o con probabilidad pretest de EAC baja o alta. En la guía de la ESC sobre el manejo de la EAC estable y sus anexos (disponibles en la *web*) se encuentra más información sobre las pruebas de imagen para la detección de la EAC<sup>47</sup>.

### 5.2. Pruebas invasivas

La coronariografía invasiva se ha considerado el estándar de referencia para la detección y la evaluación de la EAC y su gravedad, pero por su naturaleza invasiva se asocia con eventos adversos específicos relacionados con el procedimiento. Si no disponen de información sobre la capacidad funcional, incluso los cardiólogos intervencionistas experimentados no pueden estimar con precisión la importancia de numerosas estenosis intermedias basándose en la evaluación visual o la angiografía coronaria cuantitativa. Cuando las pruebas de imagen no invasivas están contraindicadas, no sean diagnósticas o no estén disponibles, la determinación de la reserva fraccional de flujo (RFF) o la reserva de flujo coronario puede ser útil durante la coronariografía diagnóstica<sup>50</sup>. El aplazamiento de la ICP o la CABG en pacientes con RFF > 0,80 parece ser una opción segura<sup>51-53</sup>. La determinación de la RFF está indicada para la evaluación de las consecuencias funcionales de las estenosis coronarias moderadas. Se ha observado que la ICP guiada por la RFF combinada con tratamiento médico reduce la necesidad de revascularización urgente, comparada con el tratamiento médico óptimo solo<sup>54</sup>.

### 5.3. Detección de la viabilidad miocárdica

La evaluación no invasiva de la viabilidad miocárdica se ha empleado para guiar el manejo de los pacientes con disfunción del VI sistólica, isquémica y crónica. La capacidad de distintas técnicas de

**Indicaciones para las pruebas diagnósticas en pacientes con sospecha de EAC y síntomas estables**

	Asintomáticos <sup>a</sup>				Síntomáticos				Ref. <sup>e</sup>
	Probabilidad de enfermedad significativa <sup>b</sup>								
	Baja (< 15%)		Intermedia (15-85%)		Alta (> 85%)				
	Clase <sup>c</sup>	Nivel <sup>d</sup>	Clase <sup>c</sup>	Nivel <sup>d</sup>	Clase <sup>c</sup>	Nivel <sup>d</sup>	Clase <sup>c</sup>	Nivel <sup>d</sup>	
<i>Detección anatómica de EAC</i>									
Angiografía invasiva	III	A	III	A	IIb	A	I	A	50-52,54
Angiografía por TC <sup>6</sup>	III	B	III	C	IIa	A	III	B	57-62
<i>Pruebas funcionales</i>									
Ecocardiografía de estrés	III	A	III	A	I	A	III	A	63-65
Imagen nuclear	III	A	III	A	I	A	III	A	60,66-70
IRM de estrés	III	B	III	C	I	A	III	B	71-75
Perfusión PET	III	B	III	C	I	A	III	B	67,69, 70,76,77
<i>Pruebas de imagen combinadas o híbridas</i>									
	III	C	III	C	IIa	B	III	B	78-83

EAC: enfermedad arterial coronaria; IRM: imagen por resonancia magnética; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada.

<sup>a</sup>Puede considerarse el cribado de la isquemia miocárdica asintomática (silente) en pacientes seleccionados de alto riesgo, como los diabéticos<sup>84</sup>.

<sup>b</sup>Probabilidad pre-test de EAC: baja, 0-15%; intermedia, 15-85%; alta, > 85% calculada según los criterios de la guía de la ESC sobre EAC estable<sup>47</sup>.

<sup>c</sup>Clase de recomendación.

<sup>d</sup>Nivel de evidencia.

<sup>e</sup>Referencias.

<sup>6</sup>Se refiere a la angio-TC y no a las escalas de calcio.

<sup>7</sup>La TC se considera más fiable en la franja baja de probabilidad pre-test (15-50%)<sup>47</sup>.

imagen (PET, SPECT y ecocardiografía de estrés con dobutamina, entre otras) para evaluar la viabilidad miocárdica y la predicción de eventos clínicos tras la revascularización miocárdica ha sido objeto de investigación<sup>55</sup>. En general, las técnicas de imagen nuclear tienen una sensibilidad alta, mientras que las técnicas de evaluación de la reserva contráctil tienen menos sensibilidad, pero más especificidad. La IRM tiene una precisión diagnóstica alta para determinar la presencia de tejido cicatricial miocárdico transmural y también para valorar la reserva contráctil, pero su capacidad para detectar la viabilidad miocárdica y predecir la recuperación de la movilidad parietal no es superior a la de otras técnicas de imagen. Las diferencias de rendimiento diagnóstico entre varias técnicas de imagen son pequeñas y, normalmente, la experiencia del centro y la disponibilidad suelen determinar la prueba que se va a emplear. La evidencia disponible se basa fundamentalmente en estudios observacionales y metanálisis. En un ECA que empleó la imagen por PET, se observó que la revascularización miocárdica podría ser beneficiosa para pacientes con una cantidad importante de miocardio disfuncional pero viable<sup>56</sup>.

## 6. REVASCULARIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA ESTABLE

### 6.1. Fundamentos para la revascularización

Antes de la revascularización, los pacientes con EAC estable deben recibir tratamiento médico acorde con las GPC, ya que, los beneficios en pronóstico y alivio de los síntomas están claramente establecidos<sup>47</sup>.

La revascularización (ICP o CABG) puede estar indicada en presencia de estenosis coronarias que limitan el flujo para reducir la isquemia miocárdica y sus manifestaciones clínicas adversas<sup>85-87</sup>. Las indicaciones para la revascularización de pacientes con EAC estable son la persistencia de los síntomas a pesar de tratamiento médico o mejorar el pronóstico<sup>47</sup>. Consecuentemente, la revascularización y el tratamiento médico deben considerarse estrategias complementarias y no competidoras. La evidencia y las recomendaciones específicas para los pacientes diabéticos se tratan en la sección 10.

La angina se asocia con deterioro de la calidad de vida, reducción de la resistencia física, depresión y recurrencia de hospitalizaciones y

consultas ambulatorias<sup>88</sup>. La revascularización mediante ICP o CABG es más efectiva para el alivio de los síntomas anginosos, reduce el uso de fármacos antianginosos y mejora la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, comparada con el tratamiento médico solo (tabla 2 del anexo *web*)<sup>54,89-96</sup>.

La presencia de isquemia tiene importancia pronóstica en pacientes con EAC estable, especialmente cuando aparece con baja carga de trabajo<sup>97,98</sup>. La revascularización mejora la isquemia miocárdica de manera más efectiva que el tratamiento médico solo<sup>92,97,99,100</sup>. La extensión, la localización y la gravedad de la obstrucción arterial coronaria determinada mediante angiografía coronaria invasiva o angiografía coronaria por tomografía computarizada (TC) son factores pronósticos importantes, además de la isquemia y la función del VI<sup>101-103</sup>.

### 6.2. Evidencia para la revascularización

La evidencia disponible sobre la revascularización con ICP y/o CABG, comparada con el tratamiento médico, se basa en varios ECA resumidos en la tabla 5. Es importante tener en cuenta que, actualmente, los mejores resultados de la ICP se han obtenido con *stents* liberadores de fármacos (SLF) de nueva generación o con el máximo empleo de injertos arteriales en la CABG. Aunque los procedimientos de revascularización se asocian con IM periprocedimiento, definido por biomarcadores cardíacos, varios estudios indican que la elevación de biomarcadores previa a ICP y no después tiene un impacto desfavorable en el pronóstico<sup>104</sup>.

Si bien el IM espontáneo tiene un impacto adverso bien establecido en el pronóstico y, notablemente, en la mortalidad, estudios recientes señalan que la ICP, comparada con el tratamiento médico, se asocia a menos riesgo de IM espontáneo<sup>105</sup>.

Aunque los ECA y posteriores metanálisis constituyen la jerarquía más elevada de la medicina basada en la evidencia<sup>106-108</sup>, la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica habitual tiene limitaciones. En la mayor parte de los estudios se incluyó mayor número de varones y estos eran relativamente jóvenes (a excepción del estudio TIME), tenían la función del VI conservada y no habían sido revascularizados previamente. La inclusión de pacientes era muy selectiva y estaba basada en la determinación de la anatomía coronaria por

**Tabla 5**  
Revascularización frente a tratamiento médico

Año de publicación	Estudio	N	Características basales				Criterio primario de valoración			Seguimiento clínico máximo				
			Edad (años)	Mujeres %	Diabetes %	EMV, %	FE (%)	Definición	Años	Resultados	Años	Muerte	IM	Revascularización
<b>CABG</b>														
1980	ECSS <sup>109</sup>	768	< 65 <sup>c</sup>	0	—	100	> 50 <sup>c</sup>	—	—	—	8	11,4 frente al 20,1% <sup>b</sup>	—	—
1984	VA <sup>110</sup>	686	—	—	—	86	—	—	—	—	18	70 frente al 67%	49 frente al 41%	41 frente al 62% <sup>d</sup>
1984	CASS <sup>111</sup>	780	51	10	9	73	—	—	—	—	10	19,2 frente al 21,8%	—	8,9 frente al 36,9% <sup>e</sup>
2011	STICH <sup>112</sup>	1.212	60	12	39	91	27	Muerte	4,7	36 frente al 41%	4,7	36 frente al 41%	—	—
<b>Angioplastia con balón</b>														
1997	RITA-2 <sup>89</sup>	1.018	—	18	9	40	—	Muerte o IM	2,7	6,3 frente al 3,3% <sup>a</sup>	7	8,5 frente al 8,4%	6,3 frente al 4,5% <sup>d</sup>	27,2 frente al 35,4% <sup>d</sup>
1999	AVERT <sup>113</sup>	341	58	16	16	43	61	Muerte cardiaca, parada cardiaca, IM, ictus, revascularización o ingreso por angina	1,5	20,9 frente al 13,4% <sup>a</sup>	1,5	0,6 frente al 0,6% <sup>b</sup>	2,8 frente al 2,4% <sup>b</sup>	16 frente al 12% <sup>b</sup>
2003	ALKK <sup>114</sup>	300	58	13	16	0	—	IM, revascularización o rehospitalización por angina grave	1	10 frente al 18%	4,7	4,0 frente al 11,2% <sup>a</sup>	6,7 frente al 7,9%	17 frente al 24%
2007	SWISSI-II <sup>92</sup>	201	55	12	11	—	57	Muerte cardiaca, IM o revascularización	10,2	28,1 frente al 63,8% <sup>a</sup>	10,2	6,3 frente al 21,0% <sup>a</sup>	11,5 frente al 38,1% <sup>a</sup>	27,1 frente al 43,8% <sup>a</sup>
<b>SM/CABG</b>														
2001	TIME <sup>90</sup>	305	80	43	23	79	53	Muerte, IM u hospitalización por SCA	0,5	19,0 frente al 49,3% <sup>a</sup>	1	11,1 frente al 8,1%	—	—
2004	MASS-II <sup>94</sup>	611	60	31	29	100	67	Muerte cardiaca, IM o revascularización	1	6,4% (CABG) frente al 24,4% (SM) frente al 14,3% (TM) <sup>a</sup>	10	25,1% (CABG) frente al 24,9% (ICP) frente al 31% (TM) <sup>a</sup>	10,3% (CABG) frente al 13,3% (ICP) frente al 20,7% (TM) <sup>a</sup>	7,4% (CABG) frente al 41,9% (ICP) frente al 39,4% (TM) <sup>a</sup>
<b>SM</b>														
2006	OAT <sup>115</sup>	2.166	59	22	21	18	48	Muerte, IM o insuficiencia cardiaca NYHA IV	4	17,2 frente al 15,6%	4	9,1 frente al 9,4%	6,9 frente al 5,0%	18,4 frente al 22,0% <sup>a</sup>
2007	COURAGE <sup>91</sup>	2.287	62	15	33	69	61	Muerte o IM	4,6	19,0 frente al 18,5%	4,6	7,6 frente al 8,3%	13,2 frente al 12,3%	21,1 frente al 32,6% <sup>a</sup>
2008	JSAP <sup>116</sup>	384	64	26	40	32	65	Muerte, SCA, ictus u hospitalización urgente	3,3	22,0 frente al 33,2% <sup>a</sup>	3,3	2,9 frente al 3,9%	1,6 frente al 3,8%	21,4 frente al 36,5% <sup>a</sup>
<b>SLF</b>														
2012	FAME-2 <sup>54</sup>	888	64	22	27	42	—	Muerte, IM o revascularización urgente	1	4,3 frente al 12,7% <sup>a</sup>	1	0,2 frente al 0,7%	3,4 frente al 3,2%	3,1 frente al 19,5% <sup>b</sup>

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; EMV: enfermedad multivascular; FE: fracción de eyección; IM: infarto de miocardio; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; SCA: síndrome coronario agudo; SLF: *stents* liberadores de fármacos; SM: *stents* metálicos; TM: tratamiento médico.

<sup>a</sup>p < 0,05.

<sup>b</sup>Muerte cardiaca.

<sup>c</sup>Criterios de inclusión.

<sup>d</sup>No se realizaron análisis estadísticos.

<sup>e</sup>Repetición de la CABG, excluida la ICP.

Solo se incluyeron estudios con un mínimo de 100 pacientes por brazo de tratamiento. La edad y la fracción de eyección aparecen como medias.

angiografía, sin la evaluación sistemática de la isquemia. Por su diseño, todos los estudios comparaban estrategias de tratamiento que permitían la revascularización ulterior cuando el paciente se deterioraba estando en tratamiento médico. Como resultado de ello, durante el seguimiento disminuía el porcentaje de pacientes no revasculariza-

dos, lo que oculta las diferencias entre las dos estrategias y hace más problemático el análisis «por intención de tratar». Por último, la duración del seguimiento (normalmente < 5 años) no permite evaluar completamente las ventajas de la CABG en relación con el uso de injertos arteriales, las cuales aumentan con el tiempo pero pueden

quedar veladas por el aumento progresivo del fallo de los injertos venosos.

### 6.2.1. Revascularización mediante intervención coronaria percutánea

La eficacia de la ICP combinada con tratamiento médico en pacientes con EAC estable se ha investigado en varios ECA<sup>54,91,94</sup>, metanálisis<sup>106,107,117-120</sup> y registros a gran escala<sup>121</sup>. Los estudios recientes más importantes y sus datos se resumen en la tabla 5.

El estudio COURAGE<sup>91</sup> incluyó a 2.287 pacientes con EAC estable que presentaban evidencia objetiva de isquemia y EAC significativa, y los aleatorizó a tratamiento médico solo o tratamiento médico más ICP con *stents* convencionales. En el seguimiento medio a 4,6 años, no se observaron diferencias significativas entre el grupo de ICP y de tratamiento médico para la variable compuesta de muerte, IM e ictus. La ausencia de angina fue significativamente mayor en el grupo de ICP a 1 y 3 años, pero esta ventaja se perdió a los 5 años, momento en que se trató adicionalmente con revascularización al 21% del grupo de ICP y el 33% del de tratamiento médico ( $p < 0,001$ ). En ese estudio los pacientes tenían EAC moderada y el 70% no tenía isquemia basal, o esta era leve, y la mayoría tenía la función del VI normal<sup>122</sup>. Se excluyó a los pacientes con enfermedad de TCI.

El estudio MASS II, que incluyó a 611 pacientes con enfermedad multivaso reclutados en un solo centro, es el único que ha comparado tratamiento médico frente a ICP (el 72% con *stents* convencionales; el 28% con angioplastia de balón solamente) o CABG. Al cabo de 10 años, en la comparación entre tratamiento médico e ICP, las respectivas tasas de mortalidad por todas las causas fueron del 31 y el 24,1% ( $p = 0,09$ ); las de IM, del 20,7 y el 13,3% ( $p = 0,01$ ), y las de ausencia de angina, del 43 y el 59% ( $p < 0,001$ )<sup>94</sup>.

En el estudio FAME-2<sup>54</sup>, se asignó aleatoriamente a pacientes con EAC estable y al menos una estenosis funcionalmente significativa (RFF invasiva  $\leq 0,80$ ) a tratamiento médico solo o a tratamiento médico más ICP guiada por RFF. El estudio estaba diseñado para incluir a 1.632 pacientes, pero el comité de supervisión de datos y seguridad lo interrumpió prematuramente tras la inclusión de 888 pacientes debido a una diferencia muy significativa en la incidencia del objetivo primario (la variable compuesta de muerte, IM y revascularización urgente) a favor de la ICP guiada por RFF que no parecía posible neutralizar con la inclusión de más pacientes. El análisis final mostró una tasa de incidencia del criterio de valoración primario del 4,3% en el grupo de ICP y el 12,7% en el grupo de tratamiento médico ( $p < 0,001$ ), pero sin diferencias en las tasas de muerte o IM entre los dos grupos. La interpretación de los resultados del estudio FAME-2 es complicada en cuanto a que la decisión de revascularización urgente podría estar influida por la naturaleza abierta del estudio. La definición de «revascularización urgente» cumplía los criterios de la presentación clínica de un síndrome coronario agudo (SCA) y el 50% de los pacientes sometidos a revascularización urgente tenían evidencia objetiva de isquemia continuada.

En la mayoría de los metanálisis en los que se comparó la estrategia de ICP frente a tratamiento médico inicial, no se encontró evidencia a favor de la estrategia invasiva en relación con supervivencia o IM<sup>117,118,123,125</sup>. Dos metanálisis comunicaron una pequeña ventaja en la supervivencia a favor de la ICP frente al tratamiento médico, pero esta diferencia podría estar influida por la inclusión de un subgrupo de pacientes con IM reciente ( $< 4$  semanas)<sup>107,119</sup>. Un metanálisis, actualizado con estudios más recientes, mostró que la ICP no se asoció con una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas, comparada con el tratamiento médico inicial (*hazard ratio* [HR] = 0,85; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,71-1,01), muerte cardiaca (HR = 0,71; IC95%, 0,47-1,06), IM (HR = 0,93; IC95%, 0,70-1,24) o repetición de la revascularización (HR = 0,93; IC95%, 0,76-1,14) en el seguimiento a corto o largo plazo<sup>96</sup>. En un metanálisis de cinco ECA que incluyeron a 5.286 pacientes con isquemia basal documentada en

el centro, no se observaron diferencias entre ICP y tratamiento médico en cuanto a muerte, IM, revascularización no programada o angina durante un seguimiento medio de 5 años<sup>100</sup>.

En la base de datos de cateterismos cardiacos diagnósticos del Estado de Nueva York, se identificó a 9.586 pacientes tratados con ICP ( $n = 8.486$  [89%]) o tratamiento médico ( $n = 1.100$  [11%]) entre 2003 y 2008. Un análisis comparativo de 933 pacientes apareados por *propensity score* en cada grupo mostró una menor incidencia de la variable compuesta de muerte e IM con la ICP a los 4 años (el 16,5 frente al 21,2% respectivamente;  $p = 0,003$ ), y de las variables individuales muerte (el 10,2 frente al 14,5%;  $p = 0,02$ ) e IM (el 8,0 frente al 11,3%;  $p = 0,007$ )<sup>121</sup>. Los autores advierten que las diferencias en los resultados podrían explicarse en parte por las diferencias en el uso del tratamiento médico entre los dos grupos.

### 6.2.2. Intervención coronaria percutánea con *stents* liberadores de fármacos frente a *stents* convencionales

La mayor limitación de los estudios comparativos más antiguos es que no utilizaban SLF. Varios metanálisis sobre ECA que compararon el empleo de SLF de primera generación con *stents* sin recubrir mostraron tasas similares de muerte, muerte cardiaca e IM no mortal; sin embargo, se observó una reducción de un 50-70% del riesgo relativo de posterior necesidad de revascularización o nueva revascularización del vaso diana (RVD) con los SLF<sup>124,125</sup>.

Los SLF de nueva generación, que incorporan filamentos más finos, polímeros permanentes o biodegradables y fármacos antiproliferativos de la familia limus, han mejorado la eficacia y la seguridad de la ICP respecto a los SLF de generaciones anteriores y los *stents* convencionales (véase la sección 17 para más información). Comparados con SLF de primera generación, las repeticiones de la revascularización se redujeron en un 10-20%<sup>126-129</sup>; comparados con los *stents* convencionales o los SLF de primera generación, los nuevos SLF han mejorado también los resultados relativos a la seguridad, lo que incluye muerte, IM y trombosis del *stent*. Varios estudios han comunicado una reducción del 50%, aproximadamente, del riesgo de trombosis del *stent* probable o confirmada con SLF de nueva generación frente a los de primera generación, especialmente en la fase tardía<sup>128-131</sup>, y algunos estudios han comunicado menor riesgo de trombosis del *stent* que con *stents* sin recubrir<sup>125,131</sup>. Una comparación de tratamiento con SLF o *stents* sin recubrir, que incluyó 76 estudios y 117.762 años-paciente de seguimiento, no mostró menor riesgo de muerte, pero sí menor riesgo de IM (20-35%) con SLF (excepto con *stents* liberadores de paclitaxel), comparados con *stents* convencionales<sup>132</sup>. El estudio BASKET-PROVE, que comparó el tratamiento con SLF frente a *stents* sin recubrir en pacientes con vasos grandes ( $> 3$  mm), no mostró diferencias significativas entre *stents* liberadores de sirolimus o everolimus y los convencionales en cuanto a tasas de muerte o IM; sin embargo, se observó menor riesgo de muerte cardiaca o IM con los SLF (datos conjuntos de SLF frente a *stents* sin recubrir: riesgo relativo [RR] = 0,60; IC95%, 0,39-0,93;  $p = 0,02$ ) a los 2 años de seguimiento<sup>133</sup>. En un metanálisis de los datos de 4.989 pacientes incluidos en tres ensayos clínicos en los que se compararon *stents* liberadores de everolimus frente a *stents* de primera generación liberadores de paclitaxel, se observó menor riesgo de muerte (el 3,2 frente al 5,1%; HR = 0,65; IC95%, 0,49-0,86;  $p = 0,003$ ), muerte cardiaca o IM (el 4,4 frente al 6,3%; HR = 0,70; IC95%, 0,54-0,90;  $p = 0,005$ ) y trombosis del *stent* (el 0,7 frente al 1,7%; HR = 0,45; IC95%, 0,26-0,78;  $p = 0,003$ ) a los 3 años de seguimiento<sup>126</sup>. Un análisis conjunto de pacientes de 26 ensayos clínicos con 11.557 mujeres comunicó menor incidencia de la variable compuesta de muerte o IM en mujeres tratadas con SLF de nueva generación (9,2%) frente a SLF de primera generación (10,9%) y *stents* sin recubrir (12,8%;  $p = 0,001$ ) a los 3 años de seguimiento<sup>129</sup>. Asimismo, la incidencia de trombosis del *stent* probable o confirmada fue menor con SLF de nueva generación (1,1%) que con *stents* sin recubrir (1,3%) y SLF de primera generación (2,1%;  $p = 0,01$ ).

**Indicaciones para la revascularización en pacientes con angina estable o isquemia silente**

Extensión de la EAC (anatómica o funcional)		Clase <sup>b</sup>	Nivel <sup>c</sup>	Referencias
Para el pronóstico	Enfermedad en tronco común izquierdo con estenosis > 50% <sup>a</sup>	I	A	108,134,135
	Cualquier estenosis proximal en ADA izquierda > 50% <sup>a</sup>	I	A	94,108,135,136
	Enfermedad de dos o tres vasos con estenosis > 50% <sup>c</sup> y función ventricular izquierda deprimida (FEVI < 40%) <sup>a</sup>	I	A	93,94,108, 112,121,135,137-142
	Gran zona de isquemia (> 10% del VI)	I	B	54,91,97,99, 143,144
	Solo una arteria coronaria permeable y estenosis > 50% <sup>a</sup>	I	C	
Para los síntomas	Cualquier estenosis coronaria > 50% <sup>c</sup> en presencia de angina limitante o equivalente de angina, refractaria a tratamiento médico	I	A	54,96,105,108,118-120,145

ADA: arteria descendente anterior; EAC: enfermedad arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RFF: reserva fraccional de flujo; VI: ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup>Con isquemia documentada o RFF  $\leq$  0,80 para estenosis diametral < 90%.

<sup>b</sup>Clase de recomendación.

<sup>c</sup>Nivel de evidencia.

**6.2.3. Revascularización con cirugía de revascularización coronaria**

La superioridad de la CABG frente a tratamiento médico inicial para subgrupos específicos de pacientes con EAC estable se estableció en un metanálisis de siete ECA<sup>108</sup>, que demostró con la CABG beneficio en supervivencia de pacientes con enfermedad de TCI o enfermedad de tres vasos estable, especialmente en caso de estenosis proximal de la arteria DA izquierda. Los beneficios fueron mayores en pacientes con síntomas graves, una prueba de esfuerzo temprana positiva y la función del VI disminuida. Cabe destacar que en estos estudios solo el 10% de los pacientes recibieron un injerto de mamaria interna (AMI), un factor pronóstico importante en la CABG. Además, el 40% de los pacientes de tratamiento médico se cambió a tratamiento con CABG durante el seguimiento. En un metanálisis más reciente, se observó una reducción del riesgo de muerte con CABG frente a tratamiento médico (HR = 0,62; IC95%, 0,50-0,77)<sup>107</sup>.

En el estudio MASS II se comparó el tratamiento médico con ICP y con CABG. A los 10 años, la CABG se asoció con una reducción en las tasas de muerte cardiaca, IM y angina, comparada con el tratamiento médico<sup>94</sup>. En el estudio STICH, se asignó aleatoriamente a un total de 1.212 pacientes con EAC y fracción de eyección del VI (FEVI)  $\leq$  35% a tratamiento médico o CABG. Se excluyó a los pacientes con enfermedad de TCI, y se trató con CABG a un 17% de los pacientes asignados a tratamiento médico y con ICP a un 6% al final del periodo de seguimiento. En el análisis «por intención de tratar», la mortalidad por cualquier causa no fue significativamente más baja en el grupo de CABG que en el de tratamiento médico (el 36 frente al 41%; HR = 0,86; IC95%, 0,72-1,04;  $p = 0,12$ ); sin embargo, la mortalidad o la hospitalización por causas cardiovasculares fue menos frecuente entre los pacientes tratados con CABG (el 58 frente al 68%; HR = 0,74; IC95%, 0,64-0,85;  $p < 0,001$ ). Los resultados de las demás variables clínicas secundarias también estaban a favor del tratamiento con CABG. Además, la CABG se asoció con menor riesgo del objetivo primario (muerte) en el análisis «por tratamiento recibido» (HR = 0,70; IC95%, 0,58-0,84;  $p < 0,001$ )<sup>112</sup>.

**6.3. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía de revascularización coronaria**

Un gran número de estudios comparativos de estas dos estrategias de revascularización han demostrado que ni la ICP ni la CABG solas pueden proporcionar la solución para el espectro completo de pacientes con EAC estable que requieren revascularización; sin embargo, la CABG proporciona una revascularización más completa que las ICP, y el implante de injertos en el segmento medio del vaso coronario hace que la complejidad de las lesiones proximales sea menos relevante para el procedimiento, especialmente cuando existen oclusiones

proximales crónicas. La evidencia derivada de estudios aleatorizados en los que se comparó la CABG con la ICP se resume en la tabla 6.

**6.3.1. Enfermedad coronaria en el segmento proximal de la arteria descendente anterior izquierda**

En dos metanálisis —uno de ellos incluyó nueve ECA con 1.210 pacientes con lesiones proximales aisladas en la DA y seguimiento de 5 años<sup>160</sup> y el otro incluyó seis ECA y dos ensayos sin aleatorización con un total de 1.952 pacientes con lesiones proximales en la DA y seguimiento de 4 años<sup>161</sup>—, no se observaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad, IM o ictus, pero se observó una reducción 3 veces mayor de angina recurrente y un aumento de revascularizaciones repetidas 5 veces mayor con ICP que con CABG. La mayoría de estos estudios utilizaron *stents* sin recubrir en el grupo de ICP, mientras que los SLF han reducido de forma importante el riesgo de revascularizaciones repetidas. Asimismo, solo un pequeño número de estudios en pacientes con lesiones proximales aisladas en la DA izquierda han comunicado los resultados a largo plazo, aunque se ha informado de que la permeabilidad de los injertos de AMI determinada por angiografía es > 90% tras dos décadas de seguimiento. Además, el beneficio para la supervivencia del implante de un único injerto de AMI en pacientes con EAC multivaso, que se comunicó inicialmente tras una década de seguimiento, se ha extendido ahora a la segunda y la tercera década, especialmente en caso de utilizarse las dos AMI<sup>162-165</sup>.

**6.3.2. Enfermedad coronaria en tronco común izquierdo**

Durante varias décadas, la CABG se consideró el estándar de tratamiento para la enfermedad en TCI de pacientes aptos para cirugía, fundamentalmente con base en los resultados del registro CASS<sup>108</sup>. Se ha señalado que dos características fisiopatológicas importantes condicionan negativamente el éxito de la ICP en las lesiones de TCI: a) hasta un 80% de la enfermedad en TCI afecta a la bifurcación, la cual tiene más riesgo de reestenosis, y b) hasta un 80% de los pacientes con enfermedad de TCI también tienen EAC multivaso, entidad en la cual la CABG ofrece ventajas en supervivencia independientemente de la presencia de enfermedad de TCI<sup>159,166,167</sup>. No obstante, la evidencia más reciente indica que la ICP proporciona como mínimo resultados equivalentes a los de la CABG para las lesiones en TCI de baja gravedad hasta los 5 años de seguimiento.

El estudio SYNTAX incluyó un subgrupo de análisis con bajo poder estadístico formado por 705 pacientes con enfermedad de TCI predominantemente distal, a los que se aleatorizó a CABG o ICP. El objetivo primario de valoración de MACCE al año (la variable compuesta de muerte, IM, ictus y nueva revascularización) fue similar con ambas estrategias de revascularización (el 13,7 frente al 15,8%;  $p = 0,44$ )<sup>168</sup>.

**Tabla 6**  
Revascularización percutánea frente a revascularización quirúrgica

Año de publicación	Estudio	N	Características basales					Criterio primario de valoración			Seguimiento clínico máximo				
			Edad (años)	Mujeres (%)	Diabetes (%)	EMV (%)	FE (%)	Definición	Años	Resultados	Años	Muerte	IM	Revascularización	Ictus
<b>Angioplastia con balón</b>															
1993	RITA-I <sup>146</sup>	1.011	-	19	6	55	-	Muerte o IM	2,5	9,8 frente al 8,6%	6,5	7,6 frente al 9,0%	10,8 frente al 7,4%	44,3 frente al 10,8% <sup>a</sup>	1,8 frente al 2,0% (a 2,5 años)
1994	GABI <sup>147</sup>	359	-	20	12	100	-	Angina	1	29 frente al 26%	13	25,0 frente al 21,9%	4,3 frente al 5,6%	82,9 frente al 58,8% <sup>a</sup>	-
1994	EAST <sup>148</sup>	392	62	26	23	100	61	Muerte, IM o defecto grande en gammagrafía con talio	3	28,8 frente al 27,3%	8	20,7 frente al 17,3%	3,0 frente al 10,3% <sup>a</sup> (a 3 años)	65,3 frente al 26,5% <sup>a</sup>	0,5 frente al 1,5% (a 3 años)
1955	CABRI <sup>149</sup>	1.054	60	22	12	99	63	Muerte	1	3,9 frente al 2,7%	4	10,9 frente al 7,4%	4,9 frente al 3,5% (a 1 año)	33,6 frente al 6,5% <sup>a</sup> (a 1 año)	-
1996	BARI <sup>150</sup>	1.829	62	27	25	100	57	Muerte	5	13,7 frente al 10,7%	10	29,0 frente al 26,5%	-	76,8 frente al 20,3% <sup>a</sup>	0,2 frente al 0,8% (intrahospitalaria)
<b>SM</b>															
2001	AWESOME <sup>151</sup>	454	67	-	31	82	45	Muerte	3	20 frente al 21%	3	20 frente al 21%	-	-	-
2001	ERACI II <sup>152</sup>	450	62	21	17	100	-	Muerte, IM, ictus o repetición de la revascularización	0,1	3,6 frente al 12,3% <sup>a</sup>	5	7,1 frente al 11,5%	2,8 frente al 6,2%	28,4 frente al 7,2% <sup>a</sup>	0 frente al 0,9% (a 30 días)
2001	ARTS <sup>153</sup>	1.205	61	23	17	99	61	Muerte, IM, ictus o repetición de la revascularización	1	26,2 frente al 12,2% <sup>a</sup>	5	8,0 frente al 7,6%	6,7 frente al 5,6%	30,3 frente al 8,8% <sup>a</sup>	3,8 frente al 3,5%
2002	SoS <sup>154</sup>	988	61	21	14	100	57	Repetición de la revascularización	2	21 frente al 6% <sup>a</sup>	6	10,9 frente al 6,8% <sup>a</sup>	5 frente al 8% (a 2 años)	21 frente al 6% <sup>a</sup> (a 2 años)	-
2003	OCTO-STENT <sup>155</sup>	280	60	29	11	29	-	Muerte, IM, ictus o repetición de la revascularización	1	14,5 frente al 8,5%	1	0 frente al 2,8%	4,4 frente al 4,9%	15,2 frente al 4,2% <sup>a</sup>	0 frente al 0%
2005	Thiele <sup>156</sup>	220	62	25	30	0	63	Muerte cardiaca, IM o RVD	0,5	31 frente al 15% <sup>a</sup>	5,6	10 frente al 12%	5 frente al 7%	32 frente al 10% <sup>a</sup> (RVD)	-
<b>SLP</b>															
2009	SYNTAX <sup>157</sup>	1.800	65	22	25	100	-	Muerte, IM, ictus o repetición de la revascularización	1	17,8 frente al 12,4% <sup>ab</sup>	5	13,9 frente al 11,4%	9,7 frente al 3,8% <sup>a</sup>	25,9 frente al 13,7%	2,4 frente al 3,7%
<b>SLS</b>															
2011	Boudriot <sup>158</sup>	201	68	25	36	72	65	Muerte, IM, ictus o repetición de la revascularización	1	13,9 frente al 19% <sup>c</sup>	1	2 frente al 5%	3 frente al 3	14 frente al 5,9%	-
2011	PRE-COMBAT <sup>159</sup>	600	62	24	32	90	61	Muerte, IM, ictus o RVD	1	8,7 frente al 6,7% <sup>b</sup>	2	2,4 frente al 3,4%	1,7 frente al 1,0%	9,0 frente al 4,2% <sup>a</sup>	0,4 frente al 0,7%

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EMV: enfermedad multivaso; FE: fracción de eyección; IM: infarto de miocardio; RVD: revascularización del vaso diana; SLP: *stent* liberador de paclitaxel; SLS: *stent* liberador de sirolimus; SM: *stents* metálicos.

<sup>a</sup>p < 0,05.

<sup>b</sup>Cumplió los criterios de no inferioridad.

<sup>c</sup>La no inferioridad no se cumplió únicamente en los estudios con al menos 100 pacientes por brazo de tratamiento.

La edad y la fracción de eyección aparecen como medias.

A los 5 años, las tasas de muerte (el 14,6 frente al 12,8%; p = 0,53) e IM (el 4,8 frente al 8,2%; p = 0,10) no fueron significativamente diferentes, mientras que la CABG se asoció a mayor tasa de ictus (el 4,3 frente al 1,5%; p = 0,03) y menor riesgo de nueva revascularización (el 15,5 frente al 26,7%; p < 0,001), sin diferencias significativas en las tasas totales de MACCE (el 31,0 frente al 36,9%; p = 0,12)<sup>17,169</sup>. Los resultados de MACCE fueron comparables entre ICP y CABG en los terciles bajo (0-22, el 30,4 frente al 31,5%; p = 0,74) e intermedio (23-32, el 32,7 frente al 32,3%; p = 0,88) de la puntuación SYNTAX. En pacientes con

puntuación SYNTAX > 32, la CABG se asoció con una mortalidad numéricamente menor (el 14,1 frente al 20,9%; p = 0,11) y una reducción significativa de la necesidad de repetir revascularizaciones (el 11,6 frente al 34,1%; p < 0,001), a pesar de un riesgo de ictus numéricamente más alto (el 4,9 frente al 1,6%; p = 0,13).

En el estudio PRECOMBAT se aleatorizó a tratamiento con ICP o CABG a 600 pacientes con enfermedad de TCI<sup>159</sup>. Para el objetivo de valoración (la variable compuesta de muerte, IM, ictus o nueva revascularización al año), se obtuvieron tasas del 6,7% en el grupo de CABG

y el 8,7% en el de ICP ( $p = 0,37$ ). Las tasas de la variable compuesta de muerte, IM o ictus al año fueron del 4,0% con CABG y el 3,3% con ICP ( $p = 0,66$ ). La ausencia de diferencias importantes entre los dos grupos de tratamiento se mantuvo durante 2 años, observación válida también para la mortalidad (el 3,4% en el grupo de CABG y el 2,4% en el de ICP;  $p = 0,45$ ) y la variable compuesta de muerte, IM o ictus (el 4,4 frente al 4,7%;  $p = 0,83$ ). Al contrario de los hallazgos del estudio SYNTAX, la incidencia de ictus fue similar con ICP (0,4%) que con CABG (0,7%).

En un metanálisis<sup>170</sup> se combinaron los resultados de tres ECA en los que se comparó ICP frente a CABG para el tratamiento de la enfermedad de TCI<sup>158,159,171</sup> y un subgrupo preespecificado de lesiones en TCI del ensayo más grande<sup>168</sup>. En total, este metanálisis evaluó los resultados al año de 1.611 pacientes. La variable compuesta de muerte, IM, ictus o RVD se observó en el 11,8% del grupo de CABG y el 14,5% del grupo de ICP ( $p = 0,11$ ); la tasa de la variable compuesta de muerte, IM o ictus fue del 6,8% en el grupo de CABG y el 5,3% en el de ICP ( $p = 0,26$ ). Mientras que no hubo diferencia significativa en mortalidad (el 4,1 frente al 3,0%;  $p = 0,29$ ) o IM (el 2,8 frente al 2,9%;  $p = 0,95$ ), el grupo de CABG tuvo una tasa de ictus más alta (el 1,7 frente al 0,1%;  $p = 0,01$ ), pero una tasa de RVD más baja (el 5,4 frente al 11,4%;  $p < 0,001$ ).

En el registro *ASAN Medical Centre-Left Main Revascularization*, se compararon los resultados de pacientes con enfermedad de TCI tratados con ICP o CABG durante el mismo periodo. En dos análisis (uno de los resultados a 10 años de 100 pacientes tratados con *stents* sin recubrir y 250 pacientes de CABG, y otro de los resultados a 5 años de 176 pacientes tratados con SLF y 219 pacientes de CABG), la mortalidad y la variable compuesta de muerte, IM o ictus no fueron significativamente diferentes en ninguna de las dos estrategias de tratamiento. La CABG se asoció con una disminución del riesgo de revascularización en ambas comparaciones<sup>172</sup>. En un registro de 810 pacientes con enfermedad de TCI tratados con CABG ( $n = 335$ ) o ICP ( $n = 475$ ), que se desarrolló en paralelo al ensayo clínico, no se observaron diferencias significativas entre las dos opciones de tratamiento en la variable compuesta de muerte, IM o ictus a los 2 años, mientras que el riesgo de reintervención fue significativamente más bajo con CABG<sup>159</sup>.

### 6.3.3. Enfermedad coronaria de tres vasos

En un metanálisis basado en los datos individuales de pacientes incluidos en ECA realizados antes de la introducción de los SLF, no se observaron diferencias en mortalidad entre la ICP y la CABG, aunque la mortalidad se redujo en pacientes diabéticos y en los mayores de 65 años tratados con CABG<sup>106</sup>. Un metanálisis de seis ECA que incluye-

ron a 6.055 pacientes y compararon CABG con injertos arteriales frente a ICP (angioplastia con balón, *stents* sin recubrir y SLF) mostró una reducción significativa con CABG en mortalidad (RR = 0,73; IC95%, 0,62-0,86), IM (RR = 0,58; IC95%, 0,48-0,72) y nueva revascularización (RR = 0,29; IC95%, 0,21-0,41)<sup>173</sup>. Además se observó tendencia a un exceso de incidencia de ictus con la CABG (RR = 1,36; IC95%, 0,99-1,86;  $p = 0,06$ ). Varios ECA y metanálisis indican que la CABG se asocia con mayor riesgo de ictus que la ICP, pero que disminuye en el seguimiento a largo plazo<sup>174,175</sup>.

En el estudio SYNTAX se asignó aleatoriamente a 1.800 pacientes con enfermedad en TCI o EAC de tres vasos a tratamiento con un *stent* de primera generación liberador de paclitaxel o CABG<sup>157</sup>. Al año, el objetivo primario de incidencia de MACCE fue del 12,4% en el grupo de CABG y el 17,8% en el de ICP ( $p = 0,002$ ). A los 5 años, la CABG comparada con la ICP redujo significativamente la incidencia total de MACCE, con tasas respectivas del 26,9 y el 37,3% ( $p < 0,001$ ) y con tasas de mortalidad del 11,4 frente al 13,9% ( $p = 0,10$ ), de IM del 3,8 frente al 9,7% ( $p < 0,0001$ ), de accidente cerebrovascular del 3,7 frente al 2,4% ( $p = 0,09$ ) y de nueva revascularización del 13,7 frente al 25,9% ( $p < 0,0001$ )<sup>17</sup>. En 1.095 pacientes con EAC de tres vasos, la CABG comparada con la ICP resultó en reducción de mortalidad total (el 9,2 frente al 14,6%;  $p = 0,006$ ), muerte cardíaca (el 5,3 frente al 9,0%;  $p = 0,003$ ), IM (el 3,3 frente al 10,6%;  $p < 0,001$ ) y nuevas revascularizaciones (el 12,6 frente al 25,4%;  $p < 0,001$ )<sup>176</sup>. En este grupo, los pacientes con una puntuación SYNTAX baja (0-22), las tasas de MACCE fueron similares con CABG e ICP (el 26,8 frente al 33,3%;  $p = 0,21$ ). En cambio, cuando se compararon con pacientes con puntuaciones SYNTAX intermedias o altas, la CABG mostró tasas de MACCE más bajas (el 22,6 frente al 37,9%;  $p = 0,0008$ ; y el 24,1 frente al 41,9%;  $p = 0,0005$ ), incluidas las variables independientes de mortalidad, IM y nuevas revascularizaciones<sup>176</sup>. Cabe destacar que los pacientes incluidos en el registro de CABG del estudio SYNTAX porque no eran candidatos a ICP tuvieron tasas más bajas de MACCE que la cohorte aleatorizada a CABG (el 23,3 frente al 26,9%), probablemente debido a que se logró una revascularización más completa (el 76 frente al 63%)<sup>17</sup>.

Un estudio observacional basado en el registro del Estado de Nueva York evaluó a pacientes con EAC tratados con cirugía de *bypass* sola (13.212 pacientes) o con SLF (20.161 pacientes) entre 2003 y 2005, y se centró en la supervivencia a los 5 años<sup>177</sup>. La diferencia en supervivencia absoluta en la población total fue pequeña (CABG frente a ICP, el 78,5 frente al 76%). El análisis principal mediante *propensity score* de 8.121 pares de pacientes mostró una supervivencia a los 5 años del 80,4% con CABG y el 73,6% con ICP con SLF (HR = 0,71; IC95%, 0,67-0,77;  $p < 0,001$ ). En todos los subgrupos se observó menor riesgo de muerte, excepto en los pacientes con EAC de dos vasos sin

### Recomendaciones sobre el tipo de revascularización (CABG o ICP) para pacientes con EAC estable, anatomía coronaria apropiada para ambos tipos de procedimiento y una predicción de riesgo de mortalidad quirúrgica bajo

Recomendaciones según extensión de EAC	CABG		ICP		Ref. <sup>c</sup>
	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	
Enfermedad de uno o dos vasos sin estenosis proximal en ADA izquierda	IIb	C	I	C	
Enfermedad de un vaso con estenosis proximal en ADA izquierda	I	A	I	A	107,108, 160,161,178,179
Enfermedad de dos vasos con estenosis proximal en ADA izquierda	I	B	I	C	108,135,137
Enfermedad en tronco común izquierdo con SYNTAX ≤ 22	I	B	I	B	17,134,170
Enfermedad en tronco común izquierdo con SYNTAX 23-32	I	B	IIa	B	17
Enfermedad en tronco común izquierdo con SYNTAX > 32	I	B	III	B	17
Enfermedad de tres vasos con SYNTAX ≤ 22	I	A	I	B	17,157,175,176
Enfermedad de tres vasos con SYNTAX 23-32	I	A	III	B	17,157,175,176
Enfermedad de tres vasos con SYNTAX > 32	I	A	III	B	17,157,175,176

ADA: arteria descendente anterior; CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.



lesiones proximales en la DA izquierda. Cabe destacar dos hallazgos importantes de este estudio: a) la presencia de enfermedad en la DA benefició a la CABG en cuanto a supervivencia, y b) el beneficio en supervivencia con CABG solo fue evidente durante la segunda mitad del seguimiento a 5 años. En el registro ASCERT, que incluyó a pacientes electivos mayores de 65 años con EAC de dos o tres vasos, se trató a 86.244 pacientes con CABG y a 103.549 pacientes con ICP (el 78% con SLF de primera generación). El análisis mediante *propensity score* y ponderación de la probabilidad inversa mostró que la mortalidad a los 4 años, pero no al año, fue menor con CABG que con ICP (el 16,4 frente al 20,8%; RR = 0,79; IC95%, 0,76-0,82)<sup>26</sup>. La naturaleza observacional de estos estudios no permite evaluar cómo se seleccionó a los pacientes para cada tipo de tratamiento, y a pesar de los ajustes estadísticos, no se puede excluir la presencia residual de factores de confusión. Además, se emplearon SLF de primera generación, que no ofrecen las ventajas de los nuevos SLF<sup>125-131,133</sup>. Los hallazgos sobre las ventajas en supervivencia con CABG comparada con ICP en la EAC de tres vasos y mayor gravedad son considerablemente consistentes.

## 7. REVASCULARIZACIÓN EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

Los SCA sin elevación del ST (SCA-SEST) son la manifestación más frecuente de los SCA, y su morbimortalidad sigue siendo alta y equivalente a la de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) durante el seguimiento a largo plazo. Los objetivos de la angiografía coronaria y la revascularización son, fundamentalmente, el alivio de los síntomas y la mejora del pronóstico. Además, a la hora de decidir la estrategia de tratamiento se debe considerar la calidad de vida, la duración del ingreso hospitalario y los riesgos potenciales asociados al tratamiento invasivo y farmacológico.

La estratificación precoz del riesgo es importante para identificar a los pacientes con riesgo alto, inmediato y a largo plazo, de muerte y eventos cardiovasculares para quienes una estrategia invasiva precoz podría reducir ese riesgo. Para los pacientes en *shock* cardiogénico o reanimados, hay que realizar inmediatamente una angiografía (en menos de 2 h) debido a la alta probabilidad de EAC crítica; no obstante, también es importante identificar a los pacientes con riesgo bajo, para los que el tratamiento invasivo o farmacológico ofrece pocos beneficios e incluso podría ser perjudicial. En la guía de la ESC sobre SCA-SEST se puede consultar más información sobre la estratificación del riesgo y, en particular, la interpretación de las pruebas de troponina<sup>180</sup>.

### 7.1. Estrategia invasiva precoz o estrategia conservadora

Un metanálisis de siete ECA que compararon la angiografía sistemática seguida de revascularización y una estrategia invasiva selectiva mostró tasas bajas de la variable combinada de muerte e IM (*odds ratio* [OR] = 0,82; IC95%, 0,72-0,93; p = 0,001)<sup>181</sup>. La estrategia de revascularización sistemática se asoció con un riesgo inmediato de muerte e IM durante la hospitalización inicial; no obstante, cuatro de los siete estudios incluidos en este metanálisis no son recientes, y en ellos el uso de *stents* e inhibidores de los receptores de la glucoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) fue marginal. Otro metanálisis de siete ensayos clínicos que emplearon un tratamiento médico coadyuvante más actual mostró una reducción significativa del riesgo de muerte por todas las causas (RR = 0,75; IC95%, 0,63-0,90; p < 0,001) e IM (RR = 0,83; IC95%, 0,72-0,96; p = 0,012) con la estrategia invasiva precoz, comparada con la estrategia conservadora, a los 2 años, sin un exceso de muerte e infarto de miocardio a los 30 días<sup>182</sup>. En otro metanálisis de ocho ensayos aleatorizados, se observó una incidencia significativamente más de baja de muerte, IM y rehospitalizaciones por SCA (OR = 0,78; IC95%, 0,61-0,98) con la estrategia invasiva en el

**Tabla 7**

Criterios para alto riesgo con indicación de manejo invasivo

Criterios primarios
Elevación o descenso relevante de troponinas
Cambios dinámicos del segmento ST o de la onda T (síntomáticos o silentes)
Puntuación GRACE > 140
Criterios secundarios
Diabetes mellitus
Insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
Función del VI deprimida (FEVI < 40%)
Angina temprana postinfarto
ICP reciente
CABG previa
Puntuación de riesgo GRACE intermedia o alta ( <a href="http://www.gracescore.org">http://www.gracescore.org</a> )

CABG: cirugía de revascularización coronaria; FEVI: fracción de eyección del VI; ICP: intervención coronaria percutánea; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; VI: ventrículo izquierdo.

seguimiento a 1 año<sup>183</sup>. Este beneficio se debió fundamentalmente a los mejores resultados obtenidos en pacientes con marcadores cardíacos positivos (pacientes de alto riesgo). En un análisis por sexos, se observó el mismo beneficio en mujeres y varones con marcadores cardíacos positivos; sin embargo, hay que señalar que las mujeres con marcadores negativos tuvieron mayor tendencia a sufrir eventos adversos con la estrategia invasiva precoz, lo cual indica que se debe evitar esta estrategia en mujeres de bajo riesgo y troponinas negativas. En un metanálisis más reciente basado en los datos individuales de pacientes incluidos en tres estudios que compararon una estrategia invasiva sistemática frente a una estrategia invasiva selectiva, se observaron tasas más bajas de muerte e IM en el seguimiento a 5 años (HR = 0,81; IC95%, 0,71-0,93; p = 0,002), con mayor diferencia en los pacientes de alto riesgo<sup>184</sup>. Además se observó que la edad, la diabetes, el IM previo, la depresión del segmento ST, la hipertensión, el índice de masa corporal (IMC < 25 o > 35) y la estrategia de tratamiento son variables independientes predictivas de muerte e IM durante el seguimiento. Todos los resultados respaldan el empleo sistemático de una estrategia invasiva, pero también señalan la importancia de la estratificación del riesgo en el proceso de toma de decisiones.

### 7.2. Planificación de la angiografía y la intervención

Los pacientes con el riesgo más alto (p. ej., pacientes con angina refractaria, insuficiencia cardíaca grave o *shock* cardiogénico, arritmias ventriculares potencialmente mortales o inestabilidad hemodinámica) generalmente no están incluidos en los ECA debido a que no se les puede negar un tratamiento que podría salvarles la vida. En general, se acepta que estos pacientes sean evaluados inmediatamente (en menos de 2 h) por angiografía invasiva, independientemente de los hallazgos electrocardiográficos o de los marcadores cardíacos<sup>180</sup>.

En varios ECA se ha comparado la estrategia invasiva precoz (0,5-14 h tras el diagnóstico) frente a una estrategia invasiva aplazada (tras 21-86 h). Un metanálisis de tres estudios recientes mostró que el cateterismo precoz seguido de intervención coronaria durante el primer día de hospitalización fue una estrategia segura y superior, que se asoció a menor riesgo de recurrencia del SCA (-41%) y hospitalización más corta (-28%)<sup>185</sup>. En un metanálisis más reciente se comunicaron hallazgos similares<sup>186</sup>.

Cada vez hay más datos que indican que la estrategia invasiva durante las primeras 24 h puede ser beneficiosa para pacientes con perfil de riesgo alto. El estudio TIMACS mostró una reducción significativa del 38% de muerte, IM o ictus a los 6 meses en pacientes de alto

riesgo (con puntuación GRACE > 140) con la estrategia precoz ( $\leq 24$  h), comparada con la estrategia aplazada ( $\geq 36$  h)<sup>187</sup>. No se observaron diferencias significativas en pacientes de riesgo bajo o intermedio (puntuaciones GRACE  $\leq 140$ ). Cabe destacar que no se comunicaron problemas de seguridad con respecto a la estrategia invasiva precoz. En el análisis de los datos del estudio ACUITY, un retraso > 24 h antes de la ICP fue una variable independiente predictiva de muerte a los 30 días y a 1 año<sup>188</sup>. El aumento de la tasa de eventos isquémicos fue más evidente en los pacientes con riesgo moderado o alto (estimado por la puntuación TIMI [*Thrombolysis in Myocardial Infarction*]).

En resumen, el momento más adecuado para realizar la angiografía y la revascularización debe basarse en el perfil de riesgo del paciente. Para pacientes con riesgo muy elevado (como ya se definió), se debe considerar la angiografía coronaria urgente (en menos de 2 h). Para pacientes con riesgo elevado (con al menos un criterio de riesgo alto), la estrategia invasiva precoz en las primeras 24 h parece lo razonable. En los grupos de riesgo más bajo, con puntuación GRACE < 140 pero con al menos un criterio secundario de riesgo alto (tabla 7), la evaluación invasiva puede aplazarse sin que aumente el riesgo, pero debe realizarse durante la misma hospitalización, preferiblemente en las primeras 72 h tras el ingreso. Para otros pacientes de riesgo bajo sin síntomas recurrentes, debe realizarse una evaluación no invasiva de isquemia inducible antes del alta hospitalaria.

### 7.3. Tipo de revascularización

No existen ECA específicos sobre la comparación de ICP y CABG en pacientes con SCASEST. En todos los estudios que compararon una estrategia precoz frente a una estrategia aplazada, o una estrategia invasiva frente a un tratamiento médico, la decisión sobre la indicación de CABG o ICP quedó a juicio del investigador.

Para pacientes estabilizados, la elección del tipo de revascularización puede hacerse de forma similar que para los pacientes con EAC estable. En aproximadamente un tercio de los pacientes, la angiografía revelará enfermedad de un vaso, y en la mayoría de los casos se podrá realizar una ICP *ad-hoc*. Tendrán enfermedad multivaso otro 50% de los pacientes. En estos casos la decisión es más compleja y habrá que elegir entre ICP de la lesión causal, ICP multivaso, CABG o revascularización combinada (híbrida). En pacientes con enfermedad multivaso candidatos a revascularización, la distribución de ICP y CABG es aproximadamente del 80 y el 20%<sup>189</sup>. El equipo médico-quirúrgico determinará con prontitud la estrategia de revascularización para pacientes con EAC multivaso teniendo en cuenta el estado clínico del paciente, la gravedad y la distribución de la EAC y las características de la lesión. Se ha demostrado que la puntuación SYNTAX es un fuerte predictor de muerte, IM y RVD<sup>190</sup>.

Para la mayoría de los pacientes con SCASEST y enfermedad multivaso, la ICP de la lesión causal suele ser el tratamiento de primera elección; sin embargo, no existen estudios prospectivos que hayan comparado la ICP con la CABG precoz. En pacientes estabilizados con enfermedad multivaso y puntuación SYNTAX alta (> 22), especialmente cuando no se identifica claramente la lesión causal, es preferible la CABG urgente. La ICP de la enfermedad multivaso para estenosis adecuadas y significativas, más que la ICP limitada a la lesión causal, no se ha evaluado en estudios con un diseño adecuado y distribución aleatoria. En un análisis comparativo de la ICP multivaso frente a la ICP de un solo vaso, realizado con una base de datos 105.866 pacientes con EAC multivaso y SCASEST, la ICP multivaso se asoció con menor éxito del procedimiento, pero la incidencia de morbimortalidad intrahospitalaria fue similar con ambas estrategias<sup>191</sup>. La revascularización completa obtenida durante la ICP inicial no se asoció con tasas más bajas de mortalidad a los 3 años, comparada con la ICP en varios tiempos<sup>192</sup>. Sin embargo, la revascularización incompleta parece que se asocia al año con tasas más altas de eventos adversos<sup>193</sup>.

En un análisis por *propensity score* de pacientes del estudio ACUITY con enfermedad multivaso, se comparó la CABG con la ICP<sup>189</sup>. Los

pacientes tratados con ICP tuvieron menor incidencia de ictus, IM, sangrado y daño renal, una mortalidad similar al mes y al año, pero unas tasas significativamente más altas de revascularización no planificada al mes y al año. Sin embargo, solo se pudo aparear al 43% de los pacientes de CABG y se observó al año una fuerte tendencia de la ICP a más eventos cardiacos adversos graves (MACE) que con la CABG (el 25,0 frente al 19,5%;  $p = 0,05$ ). Estos resultados son coherentes con los resultados a 1 y 5 años del estudio SYNTAX, que incluyó un 28,5% de pacientes con SCA reciente en ambos grupos de tratamiento (ICP y CABG)<sup>17,157</sup>, aunque no se han comunicado datos del análisis por subgrupos de estos pacientes.

Las ICP de la lesión causal no requieren la revisión caso por caso del *heart team* cuando, con base en los hallazgos clínicos y angiográficos, es necesario realizar un procedimiento *ad-hoc* tras la angiografía. Este sería el caso cuando hay isquemia continua o recurrente, inestabilidad hemodinámica, edema pulmonar, arritmias ventriculares recurrentes u oclusión total del vaso coronario causal que requiere revascularización urgente. En el resto de los casos, la revascularización debe valorarla un equipo multidisciplinario que aplique protocolos desarrollados en el centro basados en SYNTAX, en los que se definan criterios anatómicos específicos y subgrupos de pacientes a los que se podría tratar con ICP *ad-hoc* o se debería referir a CABG. Tras la ICP de la lesión causal, el equipo médico-quirúrgico debe evaluar a los pacientes con puntuación SYNTAX en los dos terciles superiores y tener en cuenta la importancia funcional de las lesiones restantes, además de las comorbilidades y las características específicas de los pacientes.

#### 7.3.1. Cirugía de revascularización coronaria

Debido a que no existen estudios aleatorizados que comparen la CABG precoz y la aplazada, el consenso general es esperar 48-72 h ante pacientes que, a pesar del tratamiento de la lesión causal con ICP, presentan EAC residual grave. En un análisis de una base de datos extensa que incluyó a pacientes sin seleccionar ingresados por SCA, el tratamiento precoz con CABG se asoció a una mortalidad intrahospitalaria baja, incluso en pacientes de alto riesgo<sup>194</sup>. Los análisis ajustados o sin ajustar de varios registros muestran que no existen diferencias en los resultados de los pacientes sometidos a cirugía precoz ( $\leq 48$  h) o cirugía realizada más tarde durante el ingreso ( $> 48$  h), aunque la cirugía se retrasó más frecuentemente en pacientes con riesgo más alto, lo cual indica que la decisión sobre el momento más adecuado para realizar la cirugía debe quedar a criterio del equipo multidisciplinario<sup>195</sup>. Por lo tanto, para los pacientes asignados a CABG, el momento de la cirugía se decidirá individualizadamente teniendo en cuenta los síntomas del paciente, la estabilidad hemodinámica, la anatomía coronaria y los signos de isquemia. En caso de isquemia continua o recurrente, arritmias ventriculares o inestabilidad hemodinámica, la cirugía debe realizarse inmediatamente. Para los pacientes con enfermedad de TCI o EAC de tres vasos con afección de la arteria DA, la cirugía debe realizarse durante el mismo ingreso. En el proceso de toma de decisiones, es importante considerar el riesgo de complicaciones hemorrágicas si se emplea un tratamiento antiagregante agresivo; no obstante, el pretratamiento antiagregante doble solo se considera una contraindicación relativa para la CABG precoz y no requiere medidas quirúrgicas específicas para minimizar el riesgo de sangrado.

#### 7.3.2. Intervención coronaria percutánea

La seguridad y la eficacia de los SLF no se han probado de manera prospectiva en pacientes con SCASEST, pero este subgrupo de pacientes constituye el 50% de los pacientes incluidos en los estudios más recientes, especialmente los que no aplicaron criterios de exclusión (diseño *all-comers*). No se han observado problemas de seguridad en los SCASEST, ya que se ha demostrado la superioridad de los SLF de nueva

**Recomendaciones sobre la evaluación y revascularización invasivas en los SCASEST**

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Se recomienda coronariografía <i>urgente</i> (< 2 h) para pacientes con riesgo isquémico muy alto (angina refractaria, con insuficiencia cardíaca asociada, <i>shock</i> cardiogénico, arritmias ventriculares potencialmente mortales o inestabilidad hemodinámica)	I	C	
Se recomienda una estrategia invasiva <i>precoz</i> (< 24 h) para pacientes con al menos un criterio <i>primario</i> de alto riesgo (tabla 7)	I	A	185,187
Está indicada una estrategia invasiva (< 72 h desde la primera presentación) para pacientes con al menos un criterio de alto riesgo (tabla 7) o síntomas recurrentes	I	A	180
Para pacientes de riesgo bajo sin síntomas recurrentes, se recomienda documentar la isquemia inducible en pruebas no invasivas antes de tomar una decisión sobre la evaluación invasiva	I	A	180,197, 198
Se recomienda establecer la estrategia de revascularización (ICP <i>ad-hoc</i> de la lesión causal/ ICP multivaso/CABG) según el estado clínico y las comorbilidades del paciente, además de la gravedad de la enfermedad, como distribución y características angiográficas de la lesión (p. ej., puntuación SYNTAX), según protocolo establecido en el centro por el <i>heart team</i>	I	C	
El implante de SLF de nueva generación está indicada para el tratamiento percutáneo de lesiones coronarias significativas en pacientes con SCA	I	A	125,129, 132,133, 196,199, 200

CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SLF: *stents* liberadores de fármacos; SYNTAX: *Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus*.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

generación con respecto a la seguridad y la eficacia tanto en la EAC estable como en el IAMCEST. Por lo tanto, el empleo de SLF de nueva generación como primera opción es preferible a los *stents* convencionales<sup>196</sup>. El tratamiento antiagregante doble debe mantenerse durante 12 meses independientemente del tipo de *stent* que se haya empleado.

**8. REVASCULARIZACIÓN EN EL INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST****8.1. Retraso temporal**

La demora en la administración del tratamiento de reperusión es un problema fundamental en el manejo del IAMCEST, ya que el mayor beneficio de este tratamiento se obtiene en las primeras 2-3 h desde que los síntomas se manifiestan<sup>201,202</sup>. El tiempo total de isquemia que transcurre desde la presentación de los síntomas hasta la administración de tratamiento de reperusión (ya sea fibrinolisis o reperusión mecánica mediante ICP primaria) es el factor más importante. El objetivo es proporcionar un tratamiento óptimo a la vez que se minimiza la demora en administrarlo para mejorar los resultados clínicos (figura 2)<sup>201</sup>. La reducción del tiempo desde el primer contacto médico a balón (TPCMB), definido como el tiempo transcurrido entre el primer contacto médico o admisión del paciente hasta la ICP primaria, requiere una buena coordinación entre el primer contacto médico u hospital de referencia, el servicio de urgencias y el hospital de recepción. Se estima que actualmente se alcanza un TPCMB < 120 min, como se recomienda en las guías de práctica clínica, en aproximadamente el 66% de los pacientes<sup>203</sup>. El tiempo puerta-balón (TPB) se refiere al tiempo transcurrido desde la llegada del paciente a un centro con capacidad de IPC

hasta su realización y debe ser < 60 min. El llamado tiempo DI-DO (siglas del inglés *door-in to door-out*) es una medida de tiempo que evalúa los plazos transcurridos y la calidad del tratamiento de reperusión, y se define como el tiempo de permanencia en un primer centro sin capacidad de ICP hasta el traslado a un centro con ICP primaria. Un tiempo DI-DO ≤ 30 min se asocia con menores demoras en el tratamiento de reperusión (que correspondería a un tiempo puerta-balón < 120 min de un primer hospital) y con menor mortalidad intrahospitalaria, y por ello debe implementarse en los hospitales sin capacidad de ICP como una medida de calidad<sup>204,205</sup>.

**8.2. Selección de la estrategia de reperusión**

La ICP primaria se define como una ICP en el contexto del IAMCEST sin tratamiento fibrinolítico previo. Ha sustituido a la fibrinolisis como estrategia de reperusión de elección para pacientes con IAMCEST, siempre que se pueda realizar en el momento oportuno y

**ICP primaria para la reperusión miocárdica en el IAMCEST: indicaciones y logística**

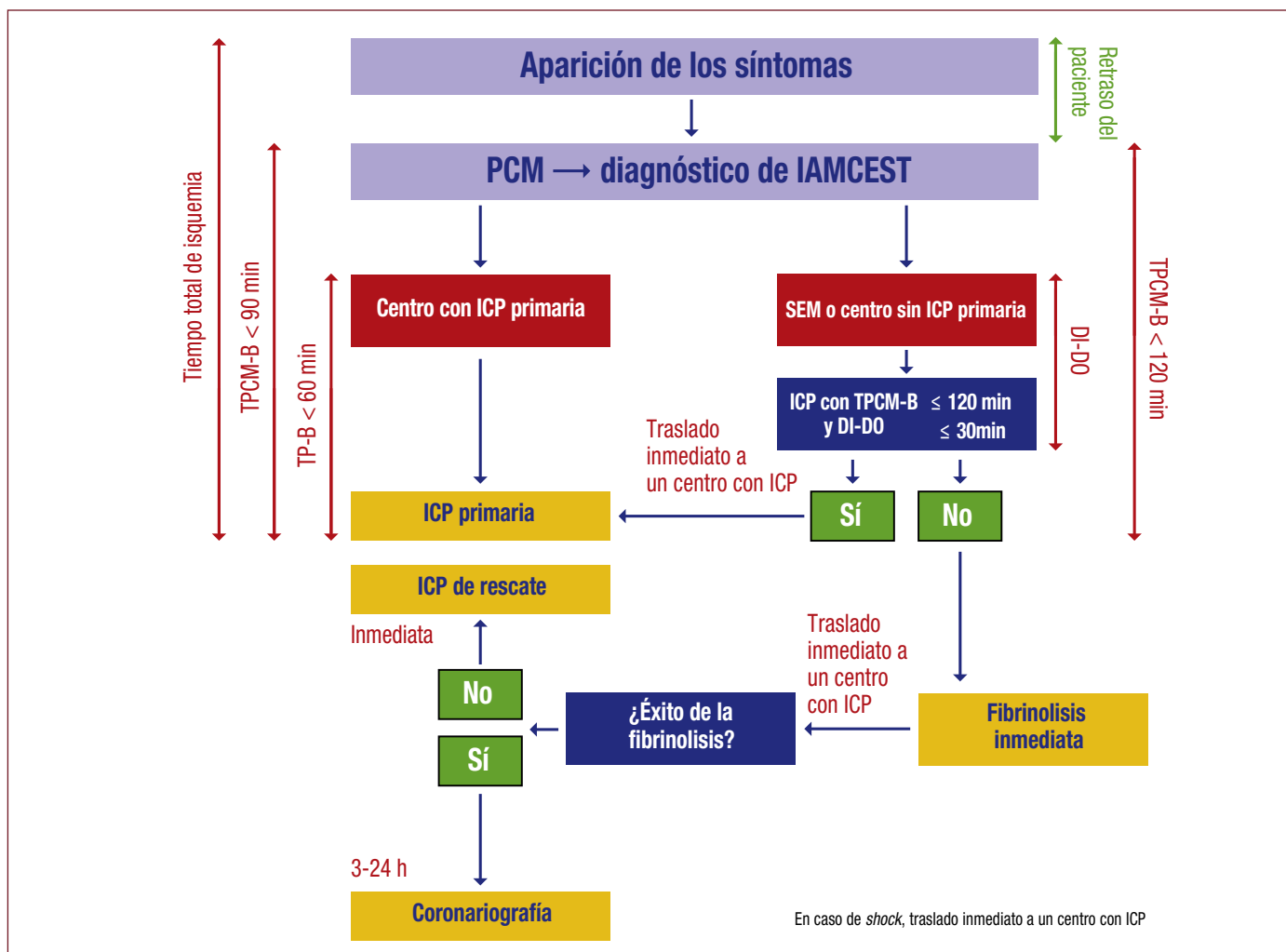
Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<i>Indicación</i>			
El tratamiento de reperusión está indicado para todos los pacientes con elevación persistente del segmento ST o nuevo BCRI (o BCRI presumiblemente nuevo) tras < 12 h desde la presentación de los síntomas	I	A	207-209
La ICP primaria es el tratamiento recomendado de reperusión, mejor que la fibrinolisis, si lo realiza en el momento oportuno un equipo con experiencia	I	A	219,220
Para pacientes con > 12 h desde la presentación de los síntomas, está indicada la ICP primaria en presencia de isquemia continua, arritmias potencialmente mortales o cuando el dolor y los cambios electrocardiográficos sean intermitentes	I	C	
La ICP primaria está indicada para pacientes con insuficiencia cardíaca aguda grave o <i>shock</i> cardiogénico debidos a IAMCEST, independientemente del tiempo desde la aparición de síntomas	I	B	221
Se debe considerar el tratamiento de reperusión con ICP primaria para pacientes con más tiempo (12-48 h) desde la presentación de síntomas	Ila	B	222-224
<i>Logística</i>			
Se recomienda que el tratamiento prehospitalario de pacientes con IAMCEST se base en un programa regional de atención sanitaria diseñado para administrar tratamiento de reperusión oportuna y eficazmente y ofrecer la ICP primaria al mayor número de pacientes posible	I	B	225,226
Se recomienda que todos los servicios de urgencias, unidades de atención coronaria y servicios de intervencionismo dispongan de un protocolo escrito actualizado para el manejo de pacientes con IAMCEST que, de ser posible, sea compartido por la red de atención médica de una zona geográfica	I	C	
Se recomienda que los centros con ICP primaria ofrezcan este servicio ininterrumpidamente, garantizando que la ICP primaria se realice lo antes posible y no más tarde de 60 min desde la llegada del paciente al hospital	I	B	227-229
Los pacientes trasladados a un centro con servicio de intervencionismo para ICP primaria deben ingresar directamente en el laboratorio de cateterismos sin pasar por el servicio de urgencias	Ila	B	230-232

BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.



**Figura 2.** Organización de la atención al paciente con IAMCEST durante las primeras 12 h desde el primer contacto médico: descripción del manejo prehospitalario y hospitalario, estrategias de reperusión y momento más adecuado para las intervenciones. DI-DO: tiempo de permanencia en un primer centro hasta el traslado a un centro con ICP primaria (del inglés *door-in to door-out*); IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; PCM: primer contacto médico; TPB: tiempo puerta-balón; TPCM-B: tiempo desde el primer contacto médico a balón; SEM: Servicio de Emergencias Médicas.

en hospitales de gran volumen, con operadores experimentados y disponibilidad permanente de intervencionismo coronario<sup>201,206-209</sup>. Cuando no es factible realizar la ICP dentro de unos márgenes temporales adecuados, se debe considerar la fibrinolisis, especialmente si se administra antes de la llegada del paciente al hospital (p. ej., en la ambulancia)<sup>210-212</sup> y en los primeros 120 min tras la aparición de los síntomas (figura 2)<sup>213-215</sup>. Posteriormente, se debe trasladar al paciente a un centro con ICP para realizar una angiografía coronaria sistemáticamente a todos los pacientes o ICP de rescate en caso de fibrinolisis fallida.

Durante la última década, la ICP primaria se ha establecido como la estrategia de reperusión dominante en Europa, independientemente de la pronta llegada a un centro con ICP o el retraso en el traslado del paciente<sup>202,203,216,217</sup>. En cuatro países de la Unión Europea se ha implementado completamente la ICP primaria como estrategia de reperusión preferida, incluidos algunos países en los que el traslado del paciente puede ser complejo<sup>218</sup>. En la mayoría de los países europeos, la fibrinolisis se ha convertido en un tratamiento poco utilizado; como ejemplo de ello, en Reino Unido solo se emplea en el 6% de los casos, el 7% en Polonia y el 8% en Francia<sup>218</sup>. Es interesante señalar que, incluso en países con áreas de referencia muy extensas como Dinamarca, que tiene un centro de ICP primaria cada 1,4 millones de habitantes y, por lo tanto, grandes distancias de transporte, la tasa de IAMCEST mortal es de las más bajas de Europa, con una mortalidad intrahospitalaria de tan solo el 3%. El diagnóstico inicial del IAMCEST

es operativo y se basa en los hallazgos electrocardiográficos, que tienen un valor predictivo del 85%<sup>205</sup>. La activación innecesaria del servicio de intervencionismo podría darse en un 15-30% de los casos<sup>216</sup>, en los que la ICP podría aplazarse pero en los que la fibrinolisis podría ser perjudicial. En cualquiera de los dos casos, el procedimiento o el tratamiento se asocian con ciertos riesgos y costes.

### 8.3. Intervención coronaria percutánea primaria

A continuación se resumen los aspectos más importantes para la optimización e indicación de las ICP:

- La arteria relacionada con el infarto se debe tratar sistemáticamente en la intervención inicial. Los datos que apoyan la intervención inmediata (preventiva) de las lesiones no relacionadas con el infarto son objeto de debate<sup>233</sup>. Por otra parte, los pacientes con EAC extensa en vasos alejados de la arteria relacionada con el infarto tienen bajos índices de éxito de la reperusión y un pronóstico adverso tras la ICP primaria<sup>188</sup>. En pacientes con enfermedad multivaso sin deterioro hemodinámico, la ICP programada es un predictor independiente de supervivencia, y se han comunicado tasas de eventos isquémicos más altas con la ICP inmediata que con la programada en pacientes con IAMCEST y enfermedad multivaso<sup>234-236</sup>. En el reciente estudio PRAMI (*Preventive Angioplasty in Acute Myocardial Infarction*), que incluyó a 465 pacientes, la ICP preventiva en arterias coronarias no

relacionadas con el infarto con estenosis  $\geq 50\%$  se asoció con menor riesgo de la variable combinada de muerte, IM o angina refractaria, comparada con la ICP limitada a la arteria responsable del infarto (grupo de ICP preventiva, HR = 0,35; IC95%, 0,21-0,58;  $p < 0,001$ ). El IM no mortal obtuvo HR = 0,32 (IC95%, 0,13-0,75). Hace falta determinar cómo se puede identificar las lesiones que se debería revascularizar, aparte de la lesión causal, y si la revascularización completa se debe realizar en un solo procedimiento programado o en varios procedimientos. Actualmente se debe considerar la ICP multivaso para el IAMCEST de pacientes en *shock* cardiogénico y con varias estenosis críticas o lesiones muy inestables (signos angiográficos de trombos o rotura de la lesión), y si hay isquemia persistente tras la ICP de la lesión supuestamente causal.

- El acceso radial debe ser la vía de acceso preferida, ya que se ha demostrado que reduce la incidencia de complicaciones agudas de sangrado, especialmente en los SCA, y se ha asociado con menor mortalidad en el subgrupo de pacientes con IAMCEST incluidos en el estudio RIVAL<sup>237-239</sup>. No obstante, el beneficio del acceso radial depende de la experiencia del operador con esta técnica<sup>240</sup>.
- En el contexto de la ICP primaria, el implante de *stents* es preferible a la angioplastia con balón<sup>241,242</sup>, ya que reduce el riesgo de oclusión abrupta, reinfarto y revascularizaciones repetidas. Aunque los SLF de primera generación no se han asociado con un aumento del riesgo de muerte, IM o trombosis del *stent* durante el seguimiento a largo plazo<sup>243</sup>, existen dudas sobre el aumento de riesgo de trombosis del *stent* muy tardía debido al retraso en la reparación arterial de los *stents* implantados en lesiones con un núcleo necrótico grande<sup>244,245</sup>. Datos más recientes han demostrado la superioridad de los *stents* liberadores de everolimus de nueva generación en la reducción de la incidencia de complicaciones vasculares agudas graves en pacientes con IAMCEST, comparados con *stents* liberadores de sirolimus de primera generación<sup>246</sup>. En dos estudios se comparó directamente el tratamiento con SLF de nueva generación frente a *stents* convencionales en pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria. En el estudio EXAMINATION, que incluyó a 1.504 pacientes con IAMCEST, no se observaron diferencias en la variable primaria combinada de muerte por todas las causas, reinfarto o revascularizaciones repetidas entre los pacientes tratados con *stents* liberadores de everolimus y los tratados con *stents* convencionales (el 11,9 frente al 14,2%; diferencia, -2,3%; IC95%, -5,8%-1,1%;  $p = 0,19$ ) al año<sup>247</sup>. Sin embargo, los *stents* liberadores de everolimus se asociaron con menor riesgo de RLD (el 2,1 frente al 5,0%;  $p = 0,003$ ) y menor incidencia de trombosis del *stent* confirmada (el 0,5 frente al 1,9%;  $p = 0,02$ ). En el estudio COMFORTABLE AMI, se asignó a los pacientes a tratamiento con *stents* convencionales o SLF (biolimus) con polímero biodegradable. Los SLF se asociaron con una reducción del riesgo de la variable primaria combinada de muerte cardiaca, IM relacionado con el vaso diana y revascularización del vaso diana (el 4,3 frente al 8,7%; HR = 0,49; IC95% 0,30-0,80;  $p = 0,004$ ), menor riesgo de IM relacionado con el vaso diana (el 0,5 frente al 2,7%; HR = 0,20; IC95%, 0,06-0,69;  $p = 0,01$ ) y tendencia a menos riesgo de trombosis del *stent* confirmada (el 0,9 frente al 2,1%; HR = 0,42; IC95%, 0,15-1,19;  $p = 0,10$ )<sup>248</sup>. Estos resultados se mantuvieron durante los 2 años de seguimiento, y en un análisis combinado de ambos estudios, se confirmó el menor riesgo de trombosis del *stent* y reinfarto con los SLF que con los *stents* convencionales<sup>249</sup>. Estos hallazgos indican que los SLF de nueva generación son más eficaces y potencialmente más seguros que los *stents* convencionales en las ICP primarias de los pacientes con IAMCEST.
- Se ha propuesto la aspiración de trombos como técnica complementaria durante la ICP primaria para mejorar la perfusión epicárdica y miocárdica, al prevenir la embolización distal de material trombótico y residual. En estudios aleatorizados individuales y metanálisis, se ha observado que la trombectomía por aspiración manual durante la ICP primaria puede ser beneficiosa para mejorar la perfusión epicárdica y miocárdica y reducir la incidencia de MACE, incluida la

muerte<sup>250-255</sup>. En el estudio más grande realizado hasta la fecha, el TASTE, con 7.244 pacientes, el objetivo principal de muerte por cualquier causa ocurrió en el 2,8% de los pacientes del grupo asignado a aspiración de trombos y el 3,0% del grupo asignado a ICP sola (HR = 0,94; IC95%, 0,72-1,22;  $p = 0,63$ ) a los 30 días<sup>256</sup>. Sin embargo, en la evaluación a corto plazo de la incidencia de eventos, se observó una tendencia a reducción de eventos no adjudicados, entre ellos la trombosis del *stent* (el 0,2 frente al 0,5%; HR = 0,47; IC95%, 0,20-1,02;  $p = 0,06$ ) y el reinfarto (el 0,5 frente al 0,9%; HR = 0,61; IC95%, 0,34-1,07;  $p = 0,06$ ) a favor de la aspiración de trombos. Considerados en conjunto, estos resultados indican que no es necesaria la aspiración de trombos sistemática, pero un empleo selectivo puede ser útil para mejorar el flujo TIMI 3 y prevenir la trombosis del *stent*. No se han observado beneficio clínico de la llamada trombectomía reolítica en la ICP primaria<sup>255,257-259</sup>.

- La recomendación del uso de preconditionamiento y poscondicionamiento en la práctica clínica habitual está pendiente de la realización de ECA. El preconditionamiento isquémico remoto ha suscitado escaso interés<sup>260</sup>. La administración precoz de metoprolol antes de la ICP a pacientes con IAMCEST en clase Killip II o inferior ha mostrado que reduce el tamaño del infarto y tendencia a menor incidencia de eventos isquémicos<sup>261</sup>. Los resultados de estudios en los que se evaluó el uso de fármacos antitrombóticos o vasodilatadores han sido decepcionantes.
- Hay que evitar la expansión incompleta del *stent* y el empleo de *stents* de tamaño insuficiente<sup>262</sup>. La presencia de una carga trombótica excesiva y el empleo de presiones de implante bajas para evitar la embolización distal son los dos factores que contribuyen en mayor

#### ICP primaria para la perfusión miocárdica en el IAMCEST: aspectos del procedimiento (estrategias y técnicas)

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<i>Estrategia</i>			
La ICP primaria debe limitarse al vaso culpable, a excepción de los casos de <i>shock</i> cardiogénico e isquemia persistente tras la ICP de la lesión considerada causal	IIa	B	234, 264-266
Se debe considerar la revascularización programada de las lesiones no causales de pacientes con IAMCEST y enfermedad multivaso que presentan síntomas de isquemia durante los días o las semanas posteriores a la ICP primaria	IIa	B	235
Para pacientes seleccionados, podría considerarse la revascularización inmediata de lesiones no causales durante el mismo procedimiento de la ICP primaria del vaso causal	IIb	B	267
Para pacientes con isquemia persistente a los que no se puede realizar ICP en la arteria causa del infarto, se debe considerar la indicación de CABG	IIa	C	
<i>Técnica</i>			
El implante de <i>stents</i> (más que la angioplastia con balón) está recomendada para la ICP primaria	I	A	241,242
Se recomienda el uso de SLF de nueva generación, más que <i>stents</i> metálicos, para la ICP primaria	I	A	128,247, 248,268, 269
El acceso radial es preferible al acceso femoral siempre que lo realice un operador con experiencia	IIa	A	237,238, 270
Para pacientes seleccionados, se considerará aspiración de trombos	IIb	A	250-256, 259

CABG: cirugía de revascularización coronaria; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; SLF: *stents* liberadores de fármacos.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

medida a la aposición inadecuada del *stent* en pacientes con IAMCEST. Los *stents* autoexpansibles y los recubiertos de una malla ultrafina han obtenido resultados preliminares favorables en cuanto a las variables indirectas<sup>263</sup>. No obstante, son necesarios estudios clínicos a gran escala antes de que se pueda recomendar el empleo de estos dispositivos.

#### 8.4. Fibrinólisis

A pesar de sus frecuentes contraindicaciones, su poca eficacia para restablecer la reperusión y su mayor riesgo de sangrado, el tratamiento fibrinolítico, preferiblemente antes de la llegada al hospital, sigue siendo una alternativa a la revascularización mecánica cuando esta no se puede realizar en el plazo adecuado<sup>207,208</sup>. El beneficio adicional de la ICP primaria comparada con la fibrinólisis precoz disminuye si la ICP se demora más de 120 min, dependiendo de la edad del paciente, la duración de los síntomas y la localización del infarto. La fibrinólisis se trata en más detalle en la guía de la ESC sobre el IAMCEST<sup>201</sup>.

En el estudio STREAM, se comparó la fibrinólisis prehospitalaria con la ICP primaria en pacientes atendidos precozmente<sup>215</sup>. En pacientes con IAMCEST de menos de 3 h de evolución a los que no se pudo someter a ICP primaria en los primeros 60 min tras el primer contacto médico, la fibrinólisis prehospitalaria (reducida a la mitad de la dosis en pacientes mayores de 75 años), seguida de angiografía coronaria precoz (6-24 h en pacientes estables) e ICP de rescate en los casos de fibrinólisis fallida, fue igual de efectiva que la ICP primaria para la reducción de la variable primaria combinada de muerte, *shock*, insuficiencia cardíaca congestiva o reinfarcto hasta los 30 días (el 12,4 frente al 14,3%; RR = 0,86; IC95%, 0,68-1,09; p = 0,21). Sin embargo, la fibrinólisis se asoció con un aumento significativo de sangrado intracraneal (el 1,0 frente al 0,2%; p = 0,04), especialmente en pacientes mayores de 75 años. El tiempo medio hasta la reperusión fue de 100 min en el grupo de fibrinólisis y 178 min en el de ICP primaria; estos tiempos fueron, como media, 1 h más cortos que las demoras del estudio DANAMI, con lo que se estableció la superioridad de la ICP transferida sobre la fibrinólisis intrahospitalaria<sup>219</sup>. En vista de la falta de superioridad del tratamiento fibrinolítico y la mayor incidencia de hemorragias intracraneales, en las estructuras de atención sanitaria debe darse prioridad a la ICP realizada a tiempo como tratamiento preferido para el IAMCEST. La ICP facilitada, definida como el uso sistemático de fibrinólisis a dosis normales o reducidas combinada con anti-GPIIb/IIIa u otros fármacos antiagregantes plaquetarios, seguida de angiografía coronaria, no ha mostrado ventajas importantes respecto a la ICP primaria sola<sup>271</sup>.

#### 8.5. Intervención coronaria percutánea programada

Varios estudios aleatorizados y metanálisis han mostrado que la angiografía precoz por sistema tras la trombolisis y seguida de ICP (cuando es necesaria) redujo la incidencia de reinfarcto e isquemia recurrente, comparada con una estrategia de «espera vigilante», en la que la angiografía y la revascularización solo se indicaban a pacientes con isquemia grave, espontánea o inducida, o disfunción del VI<sup>272-281</sup>. Se han observado los beneficios de la ICP sistemáticamente precoz tras la trombolisis sin un aumento del riesgo de eventos adversos (ictus o sangrado importante). Con base en los datos de los cuatro estudios más recientes, en los cuales la demora entre la trombolisis y la angiografía fue de 2-6 h, se recomienda esperar un lapso de 3-24 h tras el éxito de la trombolisis<sup>215,272-274</sup>. En los casos de fibrinólisis fallida o si hay evidencia de reoclusión o reinfarcto con elevación recurrente del segmento ST, el paciente debe someterse inmediatamente a angiografía coronaria e ICP de rescate<sup>282</sup>.

Los pacientes que ingresan en el hospital entre 12 y 48 h tras la aparición de los síntomas, incluso aunque no refieran dolor torácico y estén hemodinámicamente estables, podrían beneficiarse de una

angiografía coronaria precoz y, si fuera preciso, ICP<sup>223,224</sup>. De los pacientes que ingresan días después del evento agudo con un IM totalmente evolucionado, solo aquellos con angina recurrente o isquemia residual documentada y viabilidad de un territorio miocárdico importante documentada en pruebas no invasivas pueden ser considerados para revascularización si la arteria responsable del infarto está ocluida. La realización sistemática de ICP tardía de la arteria relacionada con el IM con oclusión completa en pacientes estables no ofrece beneficios adicionales al tratamiento médico<sup>115</sup>.

#### Manejo del paciente y revascularización tras la fibrinólisis

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Está indicado el traslado del paciente a un centro con ICP en las primeras 24 h tras administración de fibrinólisis	I	A	215, 272-274, 283
Esta indicada una coronariografía con intención de revascularizar la arteria relacionada con el infarto en las primeras 24 h tras éxito de la fibrinólisis	I	A	215,273, 274,282, 284
Está indicada angiografía de urgencia con intención de revascularizar la arteria relacionada con el infarto en <i>shock</i> cardiogénico o insuficiencia cardíaca grave aguda tras la fibrinólisis	I	B	283
La ICP urgente de rescate está indicada cuando fracasa la fibrinólisis (resolución < 50% del segmento ST o dolor persistente a los 60 min)	I	A	273,282, 284
La ICP urgente está indicada en caso de isquemia recurrente, inestabilidad hemodinámica y arritmias ventriculares potencialmente mortales o evidencia de reoclusión tras el éxito inicial de la fibrinólisis	I	A	282,284
Para pacientes estables, la angiografía se realizará preferiblemente en las primeras 3-24 h tras éxito de la fibrinólisis	IIa	A	278

ICP: intervención coronaria percutánea.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

#### 8.6. Cirugía de revascularización miocárdica

La CABG podría estar indicada para pacientes con IAMCEST y anatomía coronaria desfavorable para la ICP en caso de que haya una zona miocárdica importante en riesgo y la arteria relacionada con el infarto permanezca permeable, lo cual proporciona tiempo para transferir al paciente a tratamiento quirúrgico. La CABG puede considerarse para pacientes en *shock* cardiogénico si la anatomía coronaria no es tratable mediante ICP<sup>221</sup> o en el momento de la reparación en pacientes con complicaciones mecánicas<sup>285</sup>.

La CABG no se emplea frecuentemente y sus beneficios son inciertos para los pacientes con IAMCEST en los que ha fracasado la ICP o con una oclusión coronaria que no es tratable con ICP o con síntomas refractarios tras la ICP, ya que en la mayoría de estos casos el tiempo necesario para la reperusión quirúrgica es largo, y en este contexto aumentan los riesgos asociados a la cirugía<sup>286</sup>.

Cuando sea posible, y en ausencia de dolor persistente o deterioro hemodinámico, un periodo de espera de 3-7 días parece la mejor opción<sup>286</sup>. Para pacientes con enfermedad multivaso sometidos a ICP primaria o secundaria (tras la fibrinólisis) de la lesión causal, es necesario estratificar el riesgo y luego planificar la revascularización con ICP o cirugía, después de la evaluación del equipo médico-quirúrgico.

## 9. REVASCULARIZACIÓN DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y SHOCK CARDIOGÉNICO

### 9.1. Insuficiencia cardiaca crónica

La enfermedad arterial coronaria sigue siendo la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca crónica; en los pacientes con la función VI deprimida permanece el riesgo de muerte súbita tanto si son revascularizados como si no, y siempre debe considerarse el implante profiláctico de un desfibrilador automático implantable (DAI)<sup>287</sup>.

#### 9.1.1. Revascularización

La revascularización con CABG o ICP está indicada para el alivio de los síntomas anginosos en pacientes con insuficiencia cardiaca. La importancia pronóstica de la revascularización quirúrgica de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica se ha estudiado recientemente en el estudio STICH<sup>112</sup>, en el que se comparó la eficacia del tratamiento médico inicial frente a la revascularización con CABG además de tratamiento médico en una muestra de 1.212 pacientes con EAC y disfunción del VI (FEVI  $\leq$  35%). Se excluyó a los pacientes con enfermedad importante en TCI o en clase III-IV de la CCS. La mayoría de los pacientes presentaban EAC de dos (31%) o tres vasos (60%), y el 68% tenía estenosis proximal en la arteria DA izquierda. Aunque la variable primaria de muerte por todas las causas no se redujo significativamente con la CABG (HR = 0,86; IC95%, 0,72-1,04;  $p = 0,12$ ), en el análisis «por intención de tratar», la CABG fue superior en variables secundarias específicas, incluida la muerte cardiovascular (HR = 0,81; IC95%, 0,66-1,00;  $p = 0,05$ ) y la mortalidad por todas las causas o la hospitalización por insuficiencia cardiaca (HR = 0,84; IC95%, 0,71-0,98;  $p = 0,03$ ). En el grupo de pacientes asignados a tratamiento médico, el 17% se cambió al grupo de CABG y el 6% a ICP. El análisis «por tratamiento» comparó los resultados de 592 pacientes que recibieron tratamiento médico durante el primer año tras la aleatorización con los resultados de 620 pacientes tratados con CABG (por distribución aleatoria o por cambio de tratamiento), y mostró una mortalidad por todas las causas significativamente menor con la CABG (HR = 0,70; IC95%, 0,58-0,84;  $p < 0,001$ )<sup>112</sup>. Estos hallazgos se confirmaron en un análisis por *propensity score* de una cohorte de un estudio observacional durante el seguimiento a largo plazo (10 años)<sup>288</sup>. La elección entre CABG e ICP debe ser una decisión del *heart team* tras la evaluación del estado clínico del paciente y la anatomía coronaria, incluidas la puntuación SYNTAX, las comorbilidades y las expectativas de revascularización completa. Asimismo debe consultarse a un especialista en insuficiencia cardiaca.

#### 9.1.2. Viabilidad miocárdica y revascularización

El balance entre el riesgo y el beneficio de la revascularización para pacientes sin angina, isquemia o miocardio viable sigue siendo incierto. En un estudio observacional que empleó técnicas de imagen cardiaca (PET con 82-Rb/18-FDG en estrés o en reposo) en 648 pacientes con FEVI del 31%  $\pm$  12%, la presencia de miocardio hibernado, miocardio isquémico o tejido cicatricial en el miocardio se asoció con la mortalidad por todas las causas ( $p = 0,0015$ ;  $p = 0,0038$  y  $p = 0,0010$ , respectivamente). En este contexto se observó una interacción entre el tratamiento y el miocardio hibernado en tanto que la revascularización precoz, comparada con tratamiento médico, se asoció a una mayor supervivencia, especialmente cuando la viabilidad excedía el 10% del miocardio<sup>289,290</sup>. En el estudio STICH, el subestudio de viabilidad identificó miocardio viable en 487 de 601 pacientes (81%) y ausencia de miocardio viable en 114 (19%)<sup>289</sup>. De los pacientes sin viabilidad miocárdica, se asignó a 60 a CABG y 54 a tratamiento médico, y de los 487 pacientes con viabilidad miocárdica, se asignó a 244 a CABG y 243 a tratamiento médico. Las diferencias en las características basales de los pacientes examinados y no examinados con prue-

bas de viabilidad indican que en la selección de los pacientes hubo sesgos determinados por factores clínicos. La viabilidad se definió arbitrariamente aplicando distintos valores de corte para las diferentes pruebas. En el análisis univariable se observó una relación significativa entre la viabilidad miocárdica y los resultados; sin embargo, esta relación no fue significativa en el análisis multivariable que incluía otras variables pronósticas. Es probable que otras variables, como los volúmenes y la FEVI, tengan una relación causal con la cantidad de miocardio viable. La falta de correlación entre el grado de viabilidad miocárdica y el beneficio de la CABG indica que la evaluación de la viabilidad no debe ser el único factor que tener en cuenta al seleccionar el mejor tratamiento para estos pacientes.

#### 9.1.3. Reconstrucción ventricular

El objetivo de la reconstrucción ventricular quirúrgica (RVQ) es la resección de tejido cicatricial de la pared del VI mediante la técnica de Dor (plastia circular endoventricular) para restaurar el volumen fisiológico y la morfología elíptica del ventrículo, corrigiendo la morfología esférica. La decisión de combinar la RVQ con CABG debe basarse en una meticulosa evaluación de los síntomas (los síntomas de insuficiencia cardiaca tienen prioridad sobre la angina), la determinación de los volúmenes del VI y la extensión transmural de tejido miocárdico cicatricial, y solo debe realizarse en centros con un nivel alto de experiencia quirúrgica. El estudio STICH no logró demostrar una diferencia en el objetivo primario combinado de valoración (muerte por cualquier causa u hospitalización por causas cardíacas) entre la CABG y la estrategia combinada (CABG y RVQ). La reducción del índice del volumen telesistólico observado en el estudio STICH, más bajo que los observados en estudios observacionales previos en los que se trataron aneurismas más grandes, podría explicar la inconsistencia de este hallazgo y, por lo tanto, podría haberse subestimado la utilidad de la RVQ<sup>291,292</sup>.

#### Recomendaciones sobre la revascularización de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y disfunción sistólica del VI (FEVI $\leq$ 35%)

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
La CABG está recomendada para pacientes con estenosis en TCI o equivalente (estenosis proximal en ADA izquierda o arteria circunfleja izquierda)	I	C	
La CABG está recomendada para los pacientes con estenosis significativa en ADA izquierda y enfermedad multivascular para reducir el riesgo de muerte y hospitalización por causas cardiovasculares	I	B	112,288
Debe considerarse la aneurismectomía de VI durante la CABG en pacientes con un aneurisma del VI importante si hay riesgo de rotura o formación de trombos grandes o el aneurisma es origen de arritmias	IIa	C	
Debe considerarse la revascularización miocárdica en presencia de miocardio viable	IIa	B	55
Puede considerarse la realización de CABG con reconstrucción ventricular para pacientes con territorio cicatricial de la ADA izquierda, especialmente si se prevé alcanzar un IVTSVI postoperatorio < 70 ml/m <sup>2</sup>	IIb	B	291-295
En presencia de miocardio viable, puede considerarse la realización de ICP si la anatomía lo permite y la CABG no está indicada	IIb	C	

ADA: arteria descendente anterior; CABG: cirugía de revascularización coronaria; FEVI: fracción de eyección del VI; ICP: intervención coronaria percutánea; IVTSVI: índice de volumen telesistólico del VI; TCI: tronco común izquierdo; VI: ventricular izquierdo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

El análisis por subgrupos del estudio STICH indica que los pacientes con el VI menos dilatado y la FEVI más conservada podrían beneficiarse de la RVQ, comparados con los pacientes con el VI más dilatado y FEVI menos conservada, para los que la RVQ no sería tan beneficiosa<sup>293</sup>. En el estudio STICH, un índice telesistólico del VI (ITSVI) postoperatorio  $\leq 70$  ml/m<sup>2</sup> tras la CABG combinada con RVQ se asoció con mayor supervivencia que con la CABG sola. En otro estudio<sup>294</sup> con pacientes tratados con CABG combinada con RVQ, un ITSVI postoperatorio  $< 60$  ml/m<sup>2</sup> se asoció con mejor supervivencia que con ITSVI  $\geq 60$  ml/m<sup>2</sup>. En algunos pacientes con aneurismas grandes, a los que se habría excluido del estudio STICH por insuficiencia cardíaca aguda, soporte inotrópico o no cumplir otros criterios de inclusión, la reparación ventricular quirúrgica mostró resultados favorables, aunque no se dispuso de un comparador<sup>295</sup>.

## 9.2. Shock cardiogénico

El IAM causa aproximadamente el 75% de los casos de *shock* cardiogénico y su incidencia se ha mantenido relativamente constante durante muchos años en un 6-8%<sup>296-298</sup>. El IAM complicado con *shock*

cardiogénico está causado por insuficiencia del VI en alrededor del 80% de los casos. Las complicaciones mecánicas, como la insuficiencia mitral aguda por la rotura del músculo papilar (6,9%), la comunicación interventricular (3,9%) o la rotura de la pared libre (1,4%), son otras causas desencadenantes. Debido a que la revascularización es el tratamiento de primera línea para pacientes con SCA complicado con *shock* cardiogénico, está indicada la angiografía coronaria urgente. Las pautas generales para el manejo y el tratamiento de estos pacientes complejos se describen en la figura 3.

### 9.2.1. Revascularización

El estudio SHOCK demostró, en pacientes con *shock* cardiogénico causado por IAM, que la revascularización urgente con ICP o CABG mejoró la supervivencia a largo plazo respecto al tratamiento médico inicial intensivo. La mortalidad por todas las causas a los 6 meses fue más baja en el grupo asignado a revascularización que en el de tratamiento médico (el 50,3 frente al 63,1%; RR = 0,80; IC95%, 0,65-0,98; p = 0,03)<sup>221</sup>. El análisis por subgrupos reveló que la única variable en correlación significativa con el tratamiento, tanto a los 30 días como a

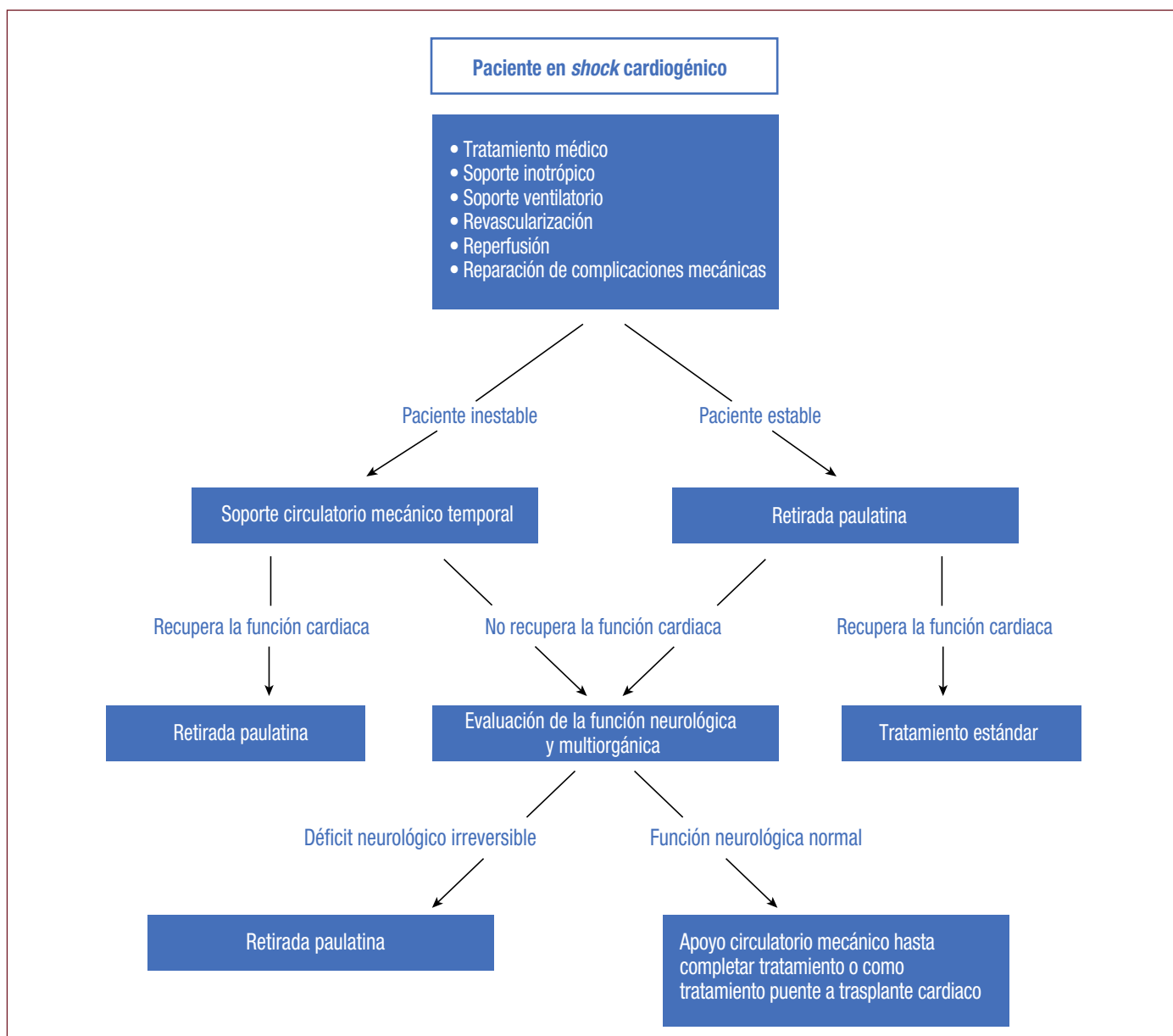


Figura 3. Tratamiento de los pacientes en *shock* cardiogénico.



los 6 meses, fue la edad, con un efecto escaso o sin efecto del tratamiento invasivo en la mortalidad de los pacientes ancianos (> 75 años); no obstante, estos hallazgos no se confirmaron en el registro de este estudio, en el que un análisis ajustado por covariables mostró menor mortalidad en este subgrupo de pacientes tratados con revascularización que en el de tratamiento médico inicial intensivo (RR = 0,46; IC95%, 0,28-0,75; p = 0,002)<sup>299</sup>.

### 9.2.2. Asistencia circulatoria mecánica

El balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) se ha utilizado ampliamente como apoyo mecánico en el *shock* cardiogénico<sup>300</sup>. Sin embargo, la eficacia del BCIA en este contexto se ha cuestionado en el estudio aleatorizado IABP-SHOCK II, que incluyó a 600 pacientes con IAM complicado por *shock* cardiogénico asignados a tratamiento con o sin BCIA. Con el empleo de BCIA, no se observó una reducción significativa del objetivo primario de mortalidad a los 30 días (el 39,7 frente al 41,3% del grupo de referencia; RR = 0,96; IC95%, 0,79-1,17; p = 0,69) ni beneficios a largo plazo<sup>301,302</sup>. Por lo tanto, no se recomienda el uso sistemático de BCIA para esta indicación, aunque se puede considerar como tratamiento puente a la cirugía para pacientes con complicaciones mecánicas.

Tres ensayos aleatorizados y un metanálisis demostraron la superioridad del apoyo hemodinámico con dispositivos percutáneos de asistencia circulatoria comparados con el BCIA, y no se observaron diferencias en la mortalidad, pero sí un aumento del riesgo de eventos adversos<sup>303-306</sup>. Un metanálisis que comparó la seguridad y la eficacia de los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) con el BCIA en pacientes en *shock* cardiogénico mostró que los tratados con DAVI tuvieron similares mortalidad e incidencia de isquemia en extremidades inferiores, pero mayor incidencia de sangrado que los pacientes tratados con BCIA<sup>307</sup>.

En pacientes más jóvenes sin contraindicaciones para el trasplante cardiaco, se puede implementar DAVI como tratamiento puente al trasplante. En pacientes que no son candidatos a trasplante, se puede emplear estos dispositivos como tratamiento puente hasta la recuperación del paciente o como tratamiento permanente<sup>308-310</sup>.

### 9.2.3. Insuficiencia del ventrículo derecho

En alrededor del 50% de los pacientes con IAM inferior se encuentra evidencia ecocardiográfica de disfunción ventricular derecha, con deterioro hemodinámico en menos del 25% de los casos<sup>311-315</sup>. La insuficiencia ventricular derecha representa el 2,8% de los casos de IAM complicado con *shock* cardiogénico<sup>316,317</sup>. El éxito de la ICP primaria conlleva una mejoría del estado hemodinámico y la recuperación de la función de la pared libre del ventrículo derecho y de la función cardiaca general, por lo que se asocia con mayor supervivencia que con la reperfusión fallida<sup>317-319</sup>.

### 9.2.4. Complicaciones mecánicas

Entre las complicaciones mecánicas del IAM, se incluye la rotura miocárdica, que puede presentarse como regurgitación mitral secundaria a la rotura del músculo papilar, comunicación interventricular o rotura de la pared libre con taponamiento cardiaco<sup>320-322</sup>.

La comunicación interventricular, caracterizada por el deterioro hemodinámico acompañante, se trata con BCIA seguido de reparación quirúrgica precoz<sup>323</sup>. En series de casos de pacientes con comunicación interventricular post-IAM, se ha informado sobre el empleo de dispositivos de cierre percutáneo, que se podría considerar como alternativa a la cirugía en casos seleccionados y en centros con experiencia<sup>324-326</sup>.

La rotura de la pared libre con taponamiento cardiaco debe tratarse inmediatamente con drenaje pericárdico e intervención quirúrgica. La rotura de la pared libre del VI causa alrededor del 15% de la

### Recomendaciones para el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en el contexto del SCA

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
La ecocardiografía urgente está indicada para evaluar las funciones valvular y ventricular izquierda y descartar complicaciones mecánicas	I	C	
La evaluación invasiva urgente está indicada para pacientes con SCA complicado con insuficiencia cardiaca aguda o <i>shock</i> cardiogénico	I	B	180,201, 221,331
La ICP urgente está indicada para pacientes en <i>shock</i> cardiogénico debido a IAMCEST o SCASEST siempre que la anatomía coronaria sea adecuada	I	B	221
La CABG urgente se recomienda para pacientes en <i>shock</i> cardiogénico si la anatomía coronaria no es adecuada para ICP	I	B	221
En caso de inestabilidad hemodinámica, está indicada la cirugía urgente para el tratamiento de complicaciones mecánicas del infarto agudo de miocardio	I	C	
Debe considerarse la colocación de un BCIA en pacientes con inestabilidad hemodinámica/ <i>shock</i> cardiogénico debido a complicaciones mecánicas	Ila	C	
El <i>heart team</i> debe valorar inmediatamente a los pacientes con complicaciones mecánicas tras infarto agudo de miocardio	I	C	
Para los pacientes con SCA y <i>shock</i> cardiogénico, se puede considerar soporte circulatorio mecánico temporal	Iib	C	
Se puede considerar la reparación percutánea del DSV tras discusión en el <i>heart team</i>	Iib	C	
No se recomienda el uso sistemático de BCIA en pacientes con <i>shock</i> cardiogénico	III	A	332,333

BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DSV: defecto del septo ventricular; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; VI: ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

mortalidad intrahospitalaria por IM<sup>327</sup>. Los datos del registro del estudio SHOCK de los pacientes con y sin rotura de la pared libre del VI sometidos a cirugía muestran tasas de mortalidad similares<sup>327,328</sup>.

La regurgitación mitral aguda debida a la rotura del músculo papilar debe tratarse inmediatamente con cirugía y revascularización<sup>317,329,330</sup>.

## 10. REVASCULARIZACIÓN EN PACIENTES CON DIABETES

### 10.1. Evidencia para la revascularización miocárdica

Los datos de estudios aleatorizados sobre la revascularización de pacientes diabéticos se resumen en la tabla 8. Para más información, se puede consultar la guía de la ESC sobre diabetes<sup>84</sup>. Los pacientes diabéticos sometidos a revascularización, ya sea CABG o ICP, tienen mayor riesgo de daño renal que los pacientes no diabéticos.

#### 10.1.1. Enfermedad arterial coronaria estable

El estudio BARI-2D evaluó específicamente la revascularización miocárdica de pacientes con EAC estable<sup>334</sup>. Se asignó aleatoriamente a un total de 2.368 pacientes con diabetes y evidencia de isquemia o síntomas de angina y diagnóstico confirmado por angiografía de EAC estable a tratamiento médico o revascularización miocárdica, además de tratamiento médico. Antes de la asignación aleatoria a uno de los

dos grupos de tratamiento, se asignaba a los pacientes al estrato de ICP o CABG según el criterio del médico responsable. No se cumplió el objetivo de inclusión previsto en 2.800, y el seguimiento tuvo que ampliarse de 1,5 a 5,3 años. Se excluyó del estudio a los pacientes con enfermedad en TCI, a los inestables que requerían revascularización inmediata y aquellos con títulos de creatinina > 2,0 mg/dl o insuficiencia cardíaca moderada-grave. El objetivo primario de valoración fue la mortalidad por cualquier causa y el objetivo secundario, la combinación de muerte, IM o ictus (MACCE). El empleo de SLF fue bajo (35%) y solo se emplearon SLF de primera generación. El 42% de los pacientes del grupo de tratamiento médico se sometió a revascularización miocárdica por indicación clínica durante el seguimiento.

En el seguimiento a los 5 años, no se observaron diferencias en la supervivencia entre el grupo de tratamiento médico y el grupo de revascularización, ni tampoco en la incidencia de MACCE (tabla 8). En el estrato de ICP no hubo diferencias en los resultados entre la revascularización y el tratamiento médico. En el estrato de CABG, en el que los pacientes tenían EAC más extensa, la incidencia de MACCE fue sig-

nificativamente más baja con la cirugía de revascularización que con tratamiento médico<sup>334</sup>. No obstante, no se observaron diferencias en la supervivencia, lo cual podría reflejar un problema de poder estadístico o del hecho de que los pacientes del grupo de tratamiento médico, que tenían alteraciones más extensas de la perfusión miocárdica o afectación de la función del VI, tuvieron más probabilidades de recibir tratamiento de revascularización durante el seguimiento<sup>335</sup>. Comparada con el tratamiento médico, la estrategia de revascularización en el seguimiento a los 3 años tuvo tasas más bajas de empeoramiento de la angina (el 8 frente al 13%;  $p < 0,001$ ), de nueva angina (el 37 frente al 51%;  $p < 0,001$ ) y de posterior revascularización coronaria (el 18 frente al 33%;  $p < 0,001$ ) y una tasa más alta de ausencia de angina (el 66 frente al 58%;  $p < 0,003$ ).

Los investigadores consideraron que el beneficio de la CABG frente al tratamiento médico se debió a la preferencia por la cirugía de revascularización, en lugar de ICP, para los pacientes con EAC más avanzada. Esta tesis se confirmó posteriormente en un estudio sobre el impacto de la estratificación angiográfica del riesgo (puntuación

**Tabla 8**  
Estudios aleatorizados sobre revascularización de pacientes diabéticos

Año de publicación	Estudio	N	Características basales				Criterio primario de valoración			Seguimiento clínico máximo					
			Edad (años)	Mujeres (%)	EMV (%)	FEVI (%)	Definición	Años	Resultados	Años	Muerte	Muerte CV	IM	Revascularización	Ictus
<i>Revascularización frente a tratamiento médico</i>															
2009	BARI-2D <sup>93</sup>	2.368	62	30	31 <sup>c</sup>	57	Muerte	5	11,7 frente al 12,2%	5	11,7 frente al 12,2%	5,9 frente al 5,7%	11,5 frente al 14,3%	-	2,6 frente al 2,8%
<i>CABG frente a tratamiento médico</i>															
2009	BARI-2D <sup>b,93</sup>	763	63	24	52 <sup>c</sup>	57	Muerte	5	13,6 frente al 16,4%	5	13,6 frente al 16,4%	8,0 frente al 9,0%	10,0 frente al 17,6 <sup>c</sup>	-	1,9 frente al 2,6%
<i>ICP frente a tratamiento médico</i>															
2009	BARI-2D <sup>b,93</sup>	1.605	62	33	20 <sup>c</sup>	57	Muerte	5	10,8 frente al 10,2%	1	0,8 frente al 10,2%	5,0 frente al 4,2%	12,3 frente al 12,6%	-	2,9 frente al 2,9%
<i>ICP frente a CABG</i>															
2009	SYNTAX <sup>d,350</sup>	452	65	29	100	-	Muerte, IM, ictus o repetición de la revascularización	1	26,0 frente al 14,2% <sup>a</sup> ; SYNTAX 0-22, 20,3 frente al 18,3%; SYNTAX 23-32, 26,0 frente al 12,9%; SYNTAX $\geq$ 33, 32,4 frente al 12,2% <sup>c</sup>	5	19,5 frente al 12,9%	12,7 frente al 6,5% <sup>a</sup>	9,0 frente al 5,4%	35,3 frente al 14,6% <sup>a</sup>	3,0 frente al 4,7%
2010	CARDIA <sup>351</sup> (SLF/SM frente a CABG)	510	64	26	93	-	Muerte, IM o ictus	1	13,0 frente al 10,5%	1	3,2 frente al 3,2%	-	9,8 frente al 5,7%	11,8 frente al 2,0% <sup>a</sup>	0,4 frente al 2,8%
2012	FREEDOM <sup>175</sup> (SLF frente a CABG)	1.900	63	29	100	66	Muerte, IM o ictus	3,8	26,6 frente al 18,7% <sup>a</sup> ; SYNTAX 0-22, 23 frente al 17%; SYNTAX 23-32, 27 frente al 18% <sup>a</sup> ; Syntax $\geq$ 33, 31 frente al 23%	3,8	16,3 frente al 10,9% <sup>a</sup>	10,9 frente al 6,8%	13,9 frente al 6,0% <sup>a</sup>	12,6 frente al 4,8% <sup>a</sup> (a 1 año)	2,4 frente al 5,2% <sup>a</sup>
2013	VA-CARDS <sup>352</sup> (SLF frente a CABG)	207	62	1%	-	-	Muerte o IM	2	18,4 frente al 25,3%	2	21 frente al 5,0% <sup>a</sup>	10,8 frente al 5,0%	6,2 frente al 15,0%	18,9 frente al 19,5%	1,0 frente al 1,2%

CABG: cirugía de revascularización coronaria; CV: cardiovascular; EMV: enfermedad multivasa; FEVI: fracción de eyección del VI; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; RVD: revascularización del vaso diana; SLF: stents liberadores de fármacos; SM: stents metálicos.

<sup>a</sup> $p < 0,05$ .

<sup>b</sup>Aleatorización estratificada por modalidad de revascularización.

<sup>c</sup>Enfermedad de tres vasos.

<sup>d</sup>Subgrupo de análisis.

La edad y la FEVI aparecen como medias.

BARI-2D) en los resultados. De los pacientes del estrato de CABG con puntuaciones angiográficas de riesgo más altas, el riesgo de muerte, IM e ictus a 5 años fue significativamente más bajo y ampliado para los pacientes asignados a revascularización respecto al tratamiento médico (el 24,8 frente al 36,8%;  $p = 0,005$ )<sup>336</sup>.

### 10.1.2. Síndromes coronarios agudos

Aproximadamente el 20-30% de los pacientes con SCASEST tiene diabetes conocida y un porcentaje similar tiene diabetes sin diagnosticar o tolerancia disminuida a la glucosa<sup>337</sup>. La mortalidad de los pacientes con SCA es 2 o 3 veces mayor entre los diabéticos que en los no diabéticos<sup>338</sup>. A pesar del aumento de riesgo, la revascularización y el tratamiento con tienopiridinas, se emplean menos frecuentemente en pacientes diabéticos que en no diabéticos, lo cual tiene impacto en la mortalidad intrahospitalaria y a largo plazo<sup>339-341</sup>.

En pacientes con SCASEST no existe una correlación clara entre el efecto del tratamiento de revascularización miocárdica y la presencia de diabetes<sup>342,343,364</sup>. En los estudios FRISC-2 y TACTICS-TIMI 18<sup>342,343,364</sup>, el tratamiento invasivo precoz en pacientes con SCA se asoció con mejores resultados que el tratamiento conservador; en el estudio TACTICS-TIMI 18<sup>364</sup>, el beneficio para los pacientes diabéticos fue mayor que para los no diabéticos. En un metanálisis reciente, que incluyó nueve estudios aleatorizados con 9.904 pacientes con SCA, los pacientes diabéticos ( $n = 1.789$ ) tuvieron mayor incidencia de muerte (el 9,3 frente al 3,2%;  $p < 0,001$ ), IM no mortal (el 11,3 frente al 7,1%;  $p < 0,001$ ) y rehospitalización por SCA (el 18,1 frente al 13,0%;  $p < 0,001$ ) que los no diabéticos 1 año después del procedimiento. El tratamiento invasivo precoz se asoció con una reducción similar del riesgo de muerte, IM o rehospitalización por SCA tanto de los pacientes diabéticos como de los no diabéticos (RR = 0,87; IC95%, 0,70-1,03 frente a RR = 0,86; IC95%, 0,70-1,06; interacción,  $p = 0,83$ )<sup>338</sup>. Por lo tanto, la diabetes es una indicación secundaria de mayor riesgo y de tratamiento invasivo, y debería facilitarse el acceso de los pacientes diabéticos con SCA al tratamiento de revascularización<sup>180</sup>.

Comparados con los pacientes no diabéticos, los pacientes diabéticos con IAMCEST ingresan más tarde, son más propensos a la inestabilidad hemodinámica y el daño orgánico, y la revascularización se realiza con más demora. En pacientes con IAMCEST, el análisis PCAT-2 (*Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis-2*), que evaluó los datos individuales de 6.315 pacientes incluidos en 19 estudios aleatorizados (el 14% con diabetes mellitus), mostró un beneficio similar de la ICP primaria frente a la fibrinólisis en pacientes diabéticos y no diabéticos<sup>363</sup>. La *odds ratio* para la mortalidad, favorable a la ICP primaria, fue 0,49 (IC95%, 0,31-0,79) para los pacientes diabéticos.

La incidencia de infarto de miocardio recurrente y de ictus también fue significativamente menor con la ICP primaria. Los pacientes diabéticos tuvieron periodos de espera más largos antes del inicio de tratamientos de reperfusión y tiempos de isquemia más largos, probablemente a causa de la presencia de síntomas atípicos que retrasaron significativamente el inicio de estrategias de reperfusión. Debido al riesgo absoluto más alto, el número de enfermos que es necesario tratar para salvar una vida a los 30 días fue significativamente más bajo para los pacientes diabéticos (NNT = 17; IC95%, 11-28) que para los pacientes no diabéticos (NNT = 48; IC95%, 37-60).

## 10.2. Tipo de revascularización miocárdica

La presencia de diabetes mellitus determina la estrategia de tratamiento para un subgrupo importante de pacientes con EAC multivaso.

### 10.2.1. Ensayos clínicos aleatorizados

El estudio FREEDOM es el único estudio aleatorizado con suficiente poder estadístico para comparar la cirugía de revascularización coronaria frente a la ICP con SLF de primera generación (94%) en

pacientes diabéticos sometidos a revascularización electiva para la enfermedad multivaso sin estenosis en TCI<sup>175</sup>. Entre 2005 y 2010, se realizó el cribado de 33.966 pacientes; se consideró candidatos a 3.309 de ellos y se incluyó a 1.900 (6%) en el estudio. La puntuación SYNTAX media de estos pacientes fue  $26 \pm 9$ . El objetivo primario de muerte por cualquier causa, IM no mortal o ictus fue menor en el grupo de CABG que en el de ICP, y la divergencia de las curvas de supervivencia comenzaba a los 2 años. Esta diferencia se debió fundamentalmente a una pequeña reducción de la mortalidad por todas las causas ( $p = 0,049$ ) y una incidencia considerablemente menor de IM en el grupo asignado a CABG ( $p < 0,001$ ). En cambio, la tasa de ictus se duplicó en el grupo de CABG ( $p = 0,03$ ). La superioridad de la CABG frente a la ICP fue consistente en todos los subgrupos (incluida la puntuación SYNTAX), con la única excepción de que en los pacientes reclutados fuera de Estados Unidos ( $n = 1.130$ ) el beneficio relativo de la CABG fue menos pronunciado que en los reclutados en ese país ( $n = 770$ ; interacción,  $p = 0,05$ )<sup>175</sup>. El análisis pormenorizado de la calidad de vida reveló una mejoría importante y verdadera del estado de salud relacionada con factores cardiovasculares, tanto con la ICP como con la CABG. Durante el primer mes, la ICP se asoció con una mejoría más rápida del estado de salud y la calidad de vida, que cambió entre los 6 meses y los 2 años a favor de la CABG; la diferencia comienza a desaparecer a partir de los 2 años<sup>344</sup>.

Sin embargo, no está claro si la puntuación SYNTAX se analizó con enmascaramiento, lo que es una condición fundamental para la reproducibilidad. Hay que señalar, además, que la puntuación SYNTAX empezó a emplearse por primera vez durante el desarrollo del estudio FREEDOM, por lo que su uso no estaba incluido en el protocolo<sup>345</sup>. Por lo tanto, la validez de la observación de que la CABG se asoció con mejores resultados que la ICP, independientemente de la puntuación SYNTAX, sigue siendo incierta y no concuerda con los datos del subgrupo de pacientes diabéticos incluidos en el estudio SYNTAX. Se debe considerar el aumento de riesgo de ictus al elegir el tratamiento, especialmente para pacientes ancianos. Además, el seguimiento medio fue de 3,8 años, pero solo el 23% de los pacientes tenía riesgo a los 5 años.

En el subgrupo de 452 pacientes diabéticos con enfermedad multivaso incluidos en el estudio SYNTAX, no hubo diferencias significativas a los 5 años en la variable combinada de muerte por todas las causas, IM o ictus (CABG frente a ICP, el 19,1 frente al 23,9%;  $p = 0,26$ ) ni en las variables individuales de muerte por todas las causas ( $p = 0,07$ ), ictus ( $p = 0,34$ ) o IM ( $p = 0,20$ )<sup>346</sup>; pero las revascularizaciones repetidas fueron menos frecuentes en el grupo de CABG ( $p < 0,001$ ). En los pacientes que tuvieron una puntuación SYNTAX baja ( $\leq 22$ ), las tasas de MACCE fueron similares para la CABG y la ICP (el 33,7 frente al 42,5%;  $p = 0,38$ ), pero las revascularizaciones repetidas fueron más frecuentes en el grupo de ICP (el 18,5 frente al 38,5%;  $p = 0,01$ ). Curiosamente, en el estudio SYNTAX la diabetes no fue un predictor independiente de eventos adversos una vez que se introdujo la puntuación SYNTAX en el análisis multivariable<sup>25</sup>.

En el estudio CARDIA se aleatorizó a un total de 510 pacientes diabéticos con enfermedad multivaso o EAC compleja de un vaso, reclutados en 24 centros, a tratamiento con CABG o ICP con *stents* convencionales o SLF y administración sistemática de abciximab. No se observaron diferencias en el objetivo primario: la variable combinada de muerte, IM o ictus al año<sup>347</sup>. En la comparación del subgrupo de pacientes tratados con SLF, las tasas para el objetivo primario fueron del 12,4% en el grupo de CABG y el 11,6% en el grupo de ICP (HR = 0,93; IC95%, 0,51-1,71;  $p = 0,82$ ). Las revascularizaciones repetidas fueron más frecuente entre los pacientes asignados a ICP ( $p < 0,001$ ), mientras que la incidencia de ictus fue menor en este grupo ( $p = 0,07$ ).

De ahí que, teniendo en cuenta los datos disponibles, la CABG sea la modalidad de revascularización de primera elección para pacientes diabéticos con EAC multivaso, pero la ICP se puede considerar como alternativa para los pacientes con puntuación SYNTAX baja ( $\leq 22$ ).

### 10.2.2. Metanálisis

Un metanálisis<sup>106</sup> de los datos individuales de pacientes incluidos en diez estudios aleatorizados sobre la revascularización miocárdica electiva confirma la ventaja de la CABG frente a la ICP en la supervivencia de los pacientes diabéticos, mientras que no se observó ninguna diferencia en los pacientes no diabéticos; la interacción entre la diabetes y el tipo de revascularización fue significativa. En este análisis se trató a los pacientes del grupo de ICP con angioplastia con balón o *stents* convencionales. En un metanálisis más reciente sobre el tratamiento de pacientes diabéticos con CABG o ICP (con un 80% de injertos arteriales o *stents* convencionales/SLF de primera generación), se observó una mortalidad significativamente menor en el grupo de CABG a los 5 años o en el seguimiento a más largo plazo (RR = 0,67; IC95%, 0,52-0,86;  $p = 0,002$ )<sup>349</sup>. Por otra parte, este análisis combinado mostró a 5 años unas tasas de ictus con CABG más altas que con ICP (RR = 1,72; IC95%, 1,18-2,53;  $p = 0,005$ ). Asimismo, un metanálisis de cuatro estudios aleatorizados en los que se comparó la ICP (SLF de primera generación) con la CABG en pacientes diabéticos con EAC multivaso ( $n = 3.052$ ) mostró un riesgo de muerte y e IM más alto con ICP que con SLF de primera generación (RR = 1,51; IC95%, 1,09-2,10;  $p = 0,01$ ), pero menor riesgo de ictus (el 2,3 frente al 3,8%; RR = 0,59; IC95%, 0,39-0,90;  $p = 0,01$ )<sup>350</sup>. Un análisis de sensibilidad reveló que la superioridad de la CABG frente a la ICP con SLF de primera generación para la variable de MACCE fue más pronunciada en los pacientes con una puntuación SYNTAX alta, pero no fue significativa para los que tenían una puntuación baja. En todos los estudios clínicos las tasas de repetición de la revascularización fueron más altas tras la ICP que con la CABG en pacientes diabéticos<sup>106,346</sup>.

### 10.3. Revascularización mediante una intervención coronaria percutánea

Un metanálisis en red comparó el tratamiento de revascularización con SLF o con *stents* convencionales en 3.852 pacientes diabéticos<sup>351</sup>. La necesidad de RLD fue considerablemente más baja con SLF que con *stents* convencionales (OR = 0,29 para el *stent* liberador de sirolimus; OR = 0,38 para el *stent* liberador de paclitaxel). Un análisis comparativo mixto más reciente de 42 estudios con 22.844 años-paciente de seguimiento evaluó la eficacia y la seguridad de varios SLF de primera y nueva generación y *stents* convencionales en pacientes con diabetes. Comparados con los *stents* convencionales, todos los SLF mostraron una reducción del 37-69% de las tasas de RVD, y no hubo diferencias en las tasas de mortalidad, IM o trombosis del *stent* para cada uno de los SLF en pacientes diabéticos<sup>352</sup>. No existen datos suficientes para apoyar el empleo de un tipo específico de SLF en pacientes diabéticos.

### 10.4. Revascularización mediante cirugía de revascularización coronaria

No existe evidencia directa de estudios aleatorizados a favor o en contra del uso de uno o dos injertos de AMI en pacientes diabéticos. La cuestión de si el uso de injertos bilaterales de AMI aumenta el riesgo de complicaciones profundas en la incisión esternal es todavía objeto de debate, aunque los pacientes diabéticos son especialmente propensos a las infecciones esternales tras estos procedimientos quirúrgicos. No obstante, la evidencia derivada de estudios observacionales, con seguimientos de hasta 30 años, indica que el uso de injertos bilaterales de AMI mejora los resultados a largo plazo<sup>23,24</sup>. A la espera de los resultados a largo plazo del estudio ART<sup>353</sup>, todavía no se puede determinar si los injertos bilaterales de AMI proporcionan mejores resultados, pero se puede afirmar que esta modalidad quirúrgica se asocia con mayor supervivencia, y esta no depende de la presencia de diabetes. En un análisis reciente no se observó una correlación significativa con la diabetes tras la implante de múltiples injertos arteria-

les tras un seguimiento de 15 años<sup>355</sup>. Además, otras estrategias alternativas, como el uso de la arteria radial en pacientes con un riesgo de complicaciones esternales excesivamente alto (p. ej., pacientes obesos), se demostraron seguras en el seguimiento y prolongaron la supervivencia respecto al uso de injertos venosos<sup>356</sup>.

### 10.5. Farmacoterapia antitrombótica

No existe indicación de que el tratamiento antitrombótico deba ser diferente para pacientes diabéticos y no diabéticos sometidos a revascularización. Aunque en estudios más antiguos se observó una interacción entre la diabetes y la eficacia de los anti-GPIIb/IIIa sin el uso concomitante de tienopiridinas, este hallazgo no se confirmó en el estudio Early-ACS<sup>357</sup>, realizado más recientemente. En el contexto actual, en el que se emplean inhibidores orales del receptor P2Y<sub>12</sub>, los pacientes diabéticos no se benefician del uso adicional de anti-GPIIb/IIIa.

### 10.6. Medicación antidiabética

El número de ensayos clínicos específicos sobre medicación antidiabética para pacientes que van a someterse a revascularización es escaso.

#### Metformina

Debido al riesgo de acidosis láctica asociada al uso de contrastes yodados, suele indicarse la suspensión de la metformina antes de la angiografía o ICP, y se reinstaura el tratamiento 48 h más tarde siempre que la función renal sea adecuada. Aunque la vida media plasmática de la metformina es de 6,2 h, no existe evidencia concluyente para establecer dicha recomendación. La evaluación de la función renal tras la angiografía en pacientes tratados con metformina y la suspensión de dicho fármaco en caso de deterioro de la función renal puede ser una alternativa razonable a la suspensión sistemática de la metformina a todos los pacientes. En pacientes con insuficiencia renal, es aconsejable suspender la metformina antes del procedimiento. Los marcadores reconocidos de acidosis láctica inducida por la metformina son pH arterial < 7,35, concentración de lactato en sangre > 5 mmol/l (45 mg/dl) y concentración de metformina detectable en plasma. La detección de esta entidad y la pronta iniciación de hemodiálisis son fundamentales para la rápida recuperación del paciente.

#### Otros fármacos

Los datos de estudios observacionales alertan del uso de sulfonilureas en pacientes tratados con ICP primaria por IAM. Esto no se ha confirmado en el análisis *post-hoc* de los resultados del estudio DIGAMI-2, aunque el número de pacientes tratados con ICP primaria incluidos en este estudio es bajo<sup>358</sup>. Las arritmias y las complicaciones isquémicas fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con gliclazida o glimepirida<sup>359</sup>. La administración de tiazolidinedionas podría estar asociada con menores tasas de reestenosis tras implante de *stents* convencionales<sup>360</sup>, pero su uso conlleva un aumento de riesgo de insuficiencia cardiaca por la retención hídrica renal.

Hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado que la administración de insulina o de la solución glucosa-insulina-potasio mejore los resultados de la ICP tras el IAMCEST. Los datos de estudios observacionales de pacientes sometidos a CABG indican que la infusión continua intravenosa de insulina para lograr un control glucémico moderado (6,6-9,9 mmol/l o 120-180 mg/dl) se asocia de forma independiente con tasas de mortalidad y complicaciones graves más bajas que las observadas con un control glucémico más estricto (6,6 mmol/l o 120 mg/dl) o menos estricto (9,9 mmol/l o 180 mg/dl)<sup>361</sup>. En el estudio BARI-2D, se observaron resultados similares en los pacientes que recibieron fármacos para aumentar la sensibilidad a la insulina frente a

**Recomendaciones específicas para la revascularización de pacientes con diabetes**

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Para pacientes que ingresan con IAMCEST, se recomienda la ICP primaria, más que la fibrinolisis, si se puede realizar en un plazo adecuado	I	A	363
Para pacientes con SCASEST, se recomienda estrategia invasiva más que manejo no invasivo	I	A	180,338, 364-366
Para pacientes estables con EAC multivaso y/o evidencia de isquemia, está indicada la revascularización para reducir el riesgo de eventos cardíacos adversos	I	B	93,367
Para pacientes con EAC multivaso estable y riesgo quirúrgico aceptable, se recomienda CABG más que ICP	I	A	106,175, 349
Para pacientes con EAC multivaso estable y SYNTAX ≤ 22, se debe considerar ICP como alternativa a la CABG	Ila	B	346,350
Se recomienda el empleo de SLF de nueva generación más que <i>stents</i> metálicos	I	A	351,352
Se debe considerar implante de injerto bilateral de arteria mamaria	Ila	B	368
De los pacientes en tratamiento con metformina, se debe controlar estrictamente la función renal durante 2-3 días tras la coronariografía/ICP	I	C	

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SLF: *stents* liberadores de fármacos.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

los tratados con insulina para controlar la glucemia. En el grupo de CABG, la administración de insulina se asoció con más complicaciones cardiovasculares que con los fármacos para aumentar la sensibilidad a la insulina<sup>139</sup>.

En el estudio SAVOR-TIMI 53, la inhibición de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) con saxagliptina no aumentó ni disminuyó la incidencia de eventos isquémicos, pero aumentó la tasa de ingresos por insuficiencia cardíaca<sup>362</sup>.

## 11. REVASCULARIZACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

### 11.1. Evidencia para la revascularización

La revascularización miocárdica está infrutilizada en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)<sup>369-371</sup>. En todas las categorías de función renal, los estudios observacionales indican que los pacientes con ERC y enfermedad multivaso sometidos a revascularización tienen mayor supervivencia que los pacientes que reciben tratamiento médico<sup>372,373</sup>. Especialmente en pacientes con SCA, los registros a gran escala muestran mejor supervivencia a corto y largo plazo con la revascularización precoz que con tratamiento médico en todos los grados de ERC<sup>371,374</sup>. Cuando hay indicación de ICP, se debe emplear preferiblemente SLF en lugar de *stents* convencionales debido al menor riesgo de nueva revascularización y la seguridad de dichos dispositivos<sup>375,376</sup>. No obstante, el empleo de medio de contraste durante los procedimientos vasculares diagnósticos e intervencionistas constituye la causa más común de fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados. Además, los pacientes con ERC suelen tener otras comorbilidades que aumentan el riesgo de complicaciones isquémicas y hemorrágicas periprocedimiento. Hay que señalar que la evidencia derivada de ensayos aleatorizados es escasa, ya que en la mayoría de los estudios sobre revascularización se ha excluido a los pacientes con ERC. Por lo tanto, las estrategias actuales de tratamiento

están basadas en análisis retrospectivos de estudios aleatorizados y en datos de grandes registros.

#### 11.1.1. Pacientes con enfermedad renal crónica moderada

Los datos de estudios observacionales indican que existe un aumento de riesgo de complicaciones mortales perioperatorias y a corto plazo (~12 meses), pero menor mortalidad a medio y largo plazo tras la CABG, comparada con la ICP<sup>377,378</sup>. En esta población de pacientes, el riesgo absoluto de enfermedad renal terminal es menor que el riesgo de complicaciones mortales, y la combinación de la incidencia de muerte o enfermedad renal terminal sigue siendo más baja a largo plazo tras la CABG. En el análisis *post-hoc* de los pacientes con ERC (el 25% de 1.205 pacientes) incluidos en el estudio ARTS, que comparó la CABG frente a la ICP multivaso con *stents* convencionales, no se observaron diferencias en el objetivo combinado de muerte, IM o ictus (el 19 frente al 17%; HR = 0,93; IC95%, 0,54-1,61; p = 0,80) ni en la mortalidad tras un seguimiento de 3 años; sin embargo, el riesgo de revascularizaciones repetidas fue menor en el grupo de CABG (el 25 frente al 8%; HR = 0,28; IC95%, 0,14-0,54; p = 0,01)<sup>379</sup>. Algunos datos indican que la cirugía sin circulación extracorpórea podría reducir el riesgo de insuficiencia renal aguda perioperatoria o la evolución a enfermedad renal terminal en estos pacientes<sup>380</sup>. Se han propuesto métodos de predicción que podrían ser útiles para identificar a los pacientes con ERC que podrían beneficiarse más de una modalidad específica de revascularización, pero estos métodos no se han validado de forma sistemática y externa<sup>381</sup>.

#### 11.1.2. Pacientes con enfermedad renal crónica grave y enfermedad renal terminal o en hemodiálisis

No disponemos de datos de ECA. Los resultados de una gran cohorte formada por 21.981 pacientes con enfermedad renal terminal (datos del *US Renal Data System*) y una tasa baja de supervivencia a los 5 años (22-25%) indican que la CABG es preferible a la ICP para la revascularización coronaria multivaso de pacientes en diálisis de mantenimiento adecuadamente seleccionados<sup>382</sup>. Comparada con la ICP, la cirugía coronaria se asoció con un riesgo significativamente menor de muerte y de la variable combinada de muerte o IM<sup>382</sup>. En la selección de la estrategia de revascularización más adecuada, se debe tener en cuenta el estado clínico y la esperanza de vida del paciente; la estrategia menos invasiva suele ser la más conveniente para los pacientes frágiles y más afectados.

En los candidatos a trasplante renal, debe explorarse la presencia de isquemia miocárdica, y no se debe negar el beneficio potencial de la revascularización miocárdica a los pacientes con EAC significativa<sup>383</sup>. En pacientes receptores de trasplante renal, se han observado tasas similares de supervivencia a largo plazo tras la CABG y la ICP<sup>383</sup>.

### 11.2. Prevención de la nefropatía inducida por contraste

Todos los pacientes con ERC, especialmente los que tengan una tasa de filtrado glomerular (TFG) < 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, que van a someterse a un cateterismo diagnóstico deben recibir hidratación preventiva con salino isotónico, que debe iniciarse aproximadamente 12 h antes de la angiografía y mantenerse durante al menos 24 h tras el procedimiento para reducir el riesgo de nefropatía inducida por contraste (NIC)<sup>384,385</sup>. La administración de estatinas a dosis altas antes del cateterismo reduce la incidencia de NIC y, por lo tanto, se debe considerarla como medida preventiva adicional para pacientes que no tengan contraindicaciones<sup>386</sup>. Se ha estudiado el uso de antioxidantes, como el ácido ascórbico en preparación oral o intravenosa, para la protección contra la NIC. Un metanálisis reciente de nueve estudios aleatorizados que incluyeron un total de 1.536 pacientes indica una ligera reducción del riesgo de NIC en los pacientes con ERC preexistente tratados con ácido ascórbico, comparados con los pacientes que

**Recomendaciones específicas para los pacientes con ERC moderada o grave**

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Se debe considerar CABG antes que ICP para pacientes con EAC multivaso y síntomas/isquemia que tengan un perfil quirúrgico de riesgo aceptable y una esperanza de vida > 1 año	Ila	B	25,382, 390-392
Se debe considerar ICP antes que CABG para pacientes con EAC multivaso y síntomas/isquemia que tengan un perfil alto de riesgo quirúrgico y una esperanza de vida < 1 año	Ila	B	390,391
Se debe considerar aplazamiento de la CABG tras la coronariografía hasta que haya desaparecido el efecto del medio de contraste en la función renal	Ila	B	393-395
Se debe considerar CABG sin CEC antes que cirugía con CEC	Iib	B	396
Se recomienda el empleo de SLF de nueva generación más que <i>stents</i> metálicos	I	B	375,376

CABG: cirugía de revascularización coronaria; CEC: circulación extracorpórea; EAC: enfermedad arterial coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; ICP: intervención coronaria percutánea; SLF: *stents* liberadores de fármacos.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

recibieron placebo u otro tratamiento alternativo (el 9,6 frente al 16,8%; RR = 0,67; IC95%, 0,47-0,97; p = 0,034)<sup>387</sup>, pero son necesarios más datos para establecer recomendaciones definitivas. Aunque cuando el procedimiento diagnóstico y la intervención se hacen por

**Recomendaciones para la prevención de la nefropatía inducida por contraste**

Recomendación	Dosis	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<i>Pacientes sometidos a coronariografía o TCMC</i>				
Debe evaluarse en cada paciente el riesgo de insuficiencia renal inducida por contraste		Ila	C	
<i>Pacientes con ERC moderada-grave</i>				
Se recomienda la hidratación con salino isotónico <sup>d</sup>		I	A	384,385, 397
Se recomienda el empleo de contraste de osmolaridad baja o isoosmolar	< 350 ml o < 4 ml/kg o volumen total de contraste/TFG < 3,4	I	A	398-400
Debe considerarse el tratamiento corto con dosis altas de estatinas	Rosuvastatina 40/20 mg o atorvastatina 80 mg o simvastatina 80 mg	Ila	A	386,401
El empleo de contraste isoosmolar es preferible al contraste de osmolaridad baja		I	A	398,399, 402
Debe minimizarse el volumen del medio de contraste empleado		Ila	B	388,389
Para pacientes con muy alto riesgo de NIC o a los que no se puede dar hidratación profiláctica antes del procedimiento, cabe considerar el tratamiento con furosemida e hidratación equivalente como alternativa a la hidratación convencional	Bolo i.v. inicial de 250 ml de salino normal durante 30 min (reducido a 150 ml en caso de disfunción del VI), seguido de bolo i.v. de furosemida (0,25-0,5 mg/kg). La tasa de infusión de hidratación debe ajustarse a la diuresis del paciente. Cuando la tasa de diuresis es > 300 ml/h, se procede con el procedimiento coronario. El reemplazo equivalente de fluidos debe mantenerse durante el procedimiento y las 4 h posteriores	Iib	A	403,404
No está indicada la administración de N-acetilcisteína en lugar de hidratación estándar		III	A	405
No está indicada la infusión de bicarbonato sódico (0,84%) en lugar de hidratación estándar		III	A	384,406
<i>ERC grave</i>				
Puede considerarse la hemofiltración profiláctica 6 h antes de una ICP compleja	Tasa de sustitución de fluidos a 1.000 ml/h sin pérdida negativa; la hidratación con salino se mantendrá 24 h tras el procedimiento	Iib	B	407-409
No se recomienda la terapia renal sustitutiva profiláctica como medida preventiva		III	B	409,410

ERC: enfermedad renal crónica; ICP: intervención coronaria percutánea; i.v.: intravenoso; NIC: nefropatía inducida por contraste; TCMC: tomografía computarizada multicorte; TFG: tasa de filtrado glomerular; VI: ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

<sup>d</sup>Especialmente en pacientes con TFG estimado < 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

separado se reduce la exposición total al medio de contraste, el riesgo de enfermedad aterotrombótica renal aumenta con procedimientos múltiples. Por ello, para pacientes con ERC y aterosclerosis difusa, se debe considerar la realización de la angiografía diagnóstica y la ICP en el mismo procedimiento siempre que se pueda mantener un volumen de contraste < 4 ml/kg. El riesgo de NIC aumenta de manera importante cuando el cociente entre el volumen total de contraste y la TFG es > 3,7:1<sup>388,389</sup>. En pacientes candidatos a CABG todavía no se ha demostrado la eficacia de medidas farmacológicas preventivas, como el uso de clonidina, fenoldopam, péptidos natriuréticos o N-acetilcisteína, o de la hemodiálisis preoperatoria preventiva.

**12. REVASCULARIZACIÓN DE PACIENTES QUE REQUIEREN INTERVENCIÓN VALVULAR****12.1. Intervención valvular como indicación principal**

Se estima que el 40% de los pacientes con valvulopatías presentan también enfermedad coronaria concomitante. La angiografía coronaria está recomendada para todos los pacientes con valvulopatía que requieren cirugía valvular, excepto jóvenes (varones menores de 40 años y mujeres premenopáusicas) que no tengan factores de riesgo cardiovascular o cuando los riesgos de la angiografía sean superiores a los beneficios (como en los casos de disección aórtica, presencia de vegetación aórtica grande cercana al *ostium* coronario o trombosis protésica oclusiva que produce inestabilidad hemodinámica)<sup>411</sup>. En pacientes candidatos a cirugía de recambio valvular aórtico (RVA) que presentan además EAC significativa, la combinación de CABG y ciru-

gía valvular aórtica reduce las tasas de IM perioperatorio, mortalidad perioperatoria y morbilidad tardía, comparados con los pacientes que no se someten a CABG simultánea<sup>412-415</sup>. Sin embargo, el procedimiento quirúrgico combinado conlleva un aumento de riesgo de muerte si se compara con el RVA solo<sup>11,416-418</sup>. En un análisis actual de una cohorte grande, el mayor riesgo de la intervención combinada, frente a la RVA sola, se asoció con los efectos del daño isquémico miocárdico y las comorbilidades<sup>419</sup>.

En pacientes con comorbilidades graves, el *heart team* podría optar por el implante transcáteter de válvula aórtica (TAVI). Aunque en una revisión sistemática de estudios observacionales no se observó un impacto importante de la EAC en la mortalidad de pacientes sometidos a TAVI<sup>420</sup>, en un estudio monocéntrico reciente se comunicó un aumento de riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con EAC avanzada (puntuación SYNTAX > 22)<sup>421</sup>. En pacientes con EAC sometidos a TAVI, la ICP no se asocia con un aumento a corto plazo del riesgo de muerte, IM o ictus respecto a la TAVI sola, pero su impacto en el pronóstico a largo plazo no está claramente establecido<sup>422-425</sup>. La selección de las estenosis que se va a tratar con ICP suele basarse en la presentación clínica y la angiografía, ya que no se ha validado el uso de pruebas funcionales para la detección de isquemia en los pacientes con estenosis aórtica grave<sup>422,423,426-428</sup>. Actualmente no existen datos concluyentes sobre si la ICP debe realizarse en un procedimiento separado o en el mismo procedimiento; la decisión debe tomarse de manera individualizada teniendo en cuenta la entidad clínica principal, la presencia de insuficiencia renal y la complejidad de la EAC subyacente<sup>422,424,425,428,429</sup>. Los datos publicados sobre ICP y reparación percutánea de válvula mitral se derivan únicamente de informes de casos aislados.

Las alternativas de tratamiento para los pacientes con riesgo alto incluyen los llamados «procedimientos híbridos», en los que se pro-

grama la combinación de cirugía de recambio valvular y la ICP para la revascularización miocárdica. Por el momento, los datos sobre procedimientos híbridos valvulares e intervencionistas son escasos y se limitan a casos aislados y series pequeñas<sup>430</sup>. Para estos pacientes complejos, el *heart team* es el más indicado para tomar decisiones individualizadas sobre el tratamiento más conveniente.

## 12.2. Revascularización coronaria como indicación principal

En un elevado número de pacientes, la enfermedad coronaria con la función del VI deprimida se acompaña de regurgitación mitral secundaria. Los datos observacionales del estudio STICH indican que la combinación de cirugía de revascularización y reparación de válvula mitral en pacientes con disfunción del VI (FEVI ≤ 35%) y regurgitación mitral moderada-intensa tiene un impacto positivo en la supervivencia, comparada con la CABG sola<sup>431</sup>. Asimismo, se debe reemplazar las válvulas aórticas que presenten estenosis moderada a los pacientes que van a someterse a CABG para el tratamiento de la EAC como entidad clínica principal<sup>411</sup>. El *heart team* debe decidir caso por caso el tratamiento de los pacientes con indicación de ICP y valvulopatía moderada-grave.

## 13. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA O CAROTÍDEA ASOCIADA

### 13.1. Enfermedad arterial coronaria y carotídea asociada

La prevalencia de las estenosis carotídeas graves aumenta con la gravedad de la EAC y es un indicador de pronóstico desfavorable<sup>433</sup>. Aunque la asociación entre estenosis carotídea y EAC es evidente, la

#### Recomendaciones sobre intervenciones valvulares y coronarias combinadas

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<i>Modalidades diagnósticas</i>			
Se recomienda la coronariografía antes de la cirugía valvular para pacientes con enfermedad valvular grave y cualquiera de los siguientes: historia de EAC, sospecha de isquemia miocárdica, disfunción sistólica del VI, varones mayores de 40 años y mujeres posmenopáusicas, al menos un factor de riesgo cardiovascular de EAC	I	C	
Se recomienda la coronariografía para la evaluación de la regurgitación mitral secundaria	I	C	
Se debe considerar la angio-TC antes de la cirugía valvular para pacientes con valvulopatía grave y baja probabilidad de EAC o cuando la coronariografía convencional no es técnicamente factible o tiene un riesgo alto	IIa	C	
<i>Intervención valvular como indicación principal y revascularización coronaria</i>			
Se recomienda la CABG para pacientes con indicación primaria de cirugía valvular aórtica/mitral y estenosis coronaria con diámetro > 70% en un vaso epicárdico importante	I	C	
Debe considerarse la CABG para pacientes con indicación primaria de cirugía valvular aórtica/mitral y estenosis coronaria con diámetro del 50-70% en un vaso epicárdico importante	IIa	C	
Debe considerarse ICP para pacientes con indicación primaria de TAVI y estenosis coronaria con diámetro > 70% en un segmento proximal	IIa	C	
Debe considerarse ICP para pacientes con indicación primaria de intervención transcáteter de válvula mitral y estenosis coronaria con diámetro > 70% en un segmento proximal	IIa	C	
<i>Revascularización como indicación principal e intervención no coronaria</i>			
La cirugía de válvula mitral está indicada para pacientes con regurgitación mitral grave sometidos a CABG y con FEVI > 30%	I	C	
Debe considerarse la cirugía de válvula mitral para mejorar los síntomas de pacientes con regurgitación mitral moderada sometidos a CABG	IIa	B	432
Debe considerarse la reparación valvular para la regurgitación mitral moderada-grave en pacientes con indicación primaria de CABG y FEVI ≤ 35%	IIa	B	431
Debe considerarse la realización de pruebas de estrés en pacientes con indicación primaria de CABG y regurgitación mitral moderada para determinar el grado de isquemia y regurgitación	IIa	C	
Debe considerarse la cirugía de válvula aórtica para pacientes con indicación primaria de CABG y estenosis aórtica moderada, definida como área valvular 1,0-1,5 cm <sup>2</sup> (0,6 a 0,9 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> de superficie corporal), o un gradiente aórtico medio de 25-40 mmHg en presencia de condiciones normales de flujo	IIa	C	

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del VI; ICP: intervención coronaria percutánea; SLF: stents liberadores de fármacos; TAVI: implante transcáteter de válvula aórtica; TC: tomografía computarizada; VI: ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

prevalencia de estenosis carotídea significativa sigue siendo relativamente baja en la cohorte de pacientes total. Por el contrario, el 40% de los pacientes sometidos a endarterectomía carotídea tienen EAC significativa y, por lo tanto, este grupo podría beneficiarse de una evaluación preoperatoria del riesgo cardiaco.

### 13.1.1. Factores de riesgo de ictus asociados con la revascularización miocárdica

La incidencia del ictus tras la CABG varía dependiendo de la edad, las comorbilidades y la técnica quirúrgica. La comparación entre ICP y CABG en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivazo incluidos en el estudio FREEDOM mostró a los 30 días una tasa de ictus del 1,8% con CABG y el 0,3% con ICP ( $p = 0,002$ )<sup>175</sup>. Igualmente, el estudio SYNTAX mostró mayor riesgo de ictus, que disminuyó durante el seguimiento a largo plazo y dejó de ser significativo a los 5 años (el 3,7 frente al 2,4%;  $p = 0,09$ )<sup>17</sup>. En un metanálisis de 19 estudios aleatorizados que incluyeron un total de 10.944 pacientes, el riesgo de ictus a los 30 días y al año fue menor en los pacientes asignados a ICP que en los asignados a CABG<sup>131</sup>. Estos hallazgos indican que la CABG conlleva mayor riesgo de ictus periprocedimiento, pero que el riesgo de accidentes cerebrovasculares a largo plazo persiste con ambos tratamientos<sup>17</sup>. La causa más frecuente de ictus relacionado con la CABG es la embolización de residuos aterotrombóticos desde la aorta ascendente, especialmente durante la canulación aórtica. Si bien en pacientes con estenosis en las arterias carótidas el riesgo de ictus periprocedimiento tras la CABG se asocia con el grado de estenosis carotídea, la asociación con antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) en los últimos 6 meses es incluso más importante<sup>434</sup>. No existe suficiente evidencia para establecer que la EAC sea una causa importante de ictus perioperatorio<sup>435</sup>. Los factores más importantes para predecir el aumento de riesgo de ictus perioperatorio son la extensión de la enfermedad aterosclerótica a territorios cerebrales y extracerebrales y la documentación radiográfica de ictus previo o enfermedad aórtica ateromatosa<sup>435</sup>.

Aunque la estenosis carotídea sintomática se asocia con mayor riesgo de ictus, el 50% de los pacientes que sufren un ictus tras la CABG no tienen enfermedad carotídea significativa y el 60% de los infartos territoriales documentados por tomografía computarizada [TC] o autopsia no pueden atribuirse únicamente a la enfermedad carotídea. Por otra parte, solo alrededor del 40% de los ictus que ocurren tras la CABG se detectan durante el primer día tras la cirugía, aunque el 60% ocurre durante la recuperación normal de la anestesia. En un estudio reciente que incluyó a 45.432 pacientes sometidos a CABG, el 1,6% de los pacientes sufrieron ictus, cuyos factores de riesgo fueron edad, superficie corporal pequeña, cirugía urgente, ictus previo, fibrilación auricular preoperatoria y CABG con circulación extracorpórea (CEC) y parada circulatoria hipotérmica. Para el ictus intraoperatorio, los factores de riesgo adicionales fueron enfermedad periférica y carotídea, cirugía cardiaca previa, peor estado clínico, disfunción del VI, estenosis en la arteria coronaria circunfleja izquierda > 70% y CABG con CEC y parada cardiaca o parada circulatoria hipotérmica<sup>436</sup>.

Aunque el riesgo de ictus de los pacientes con enfermedad carotídea sometidos a ICP es bajo, el SCA, la insuficiencia cardiaca y la aterosclerosis extensa son factores independientes de riesgo de este evento adverso. En un registro de 348.092 pacientes tratados con ICP, las tasas de ictus y AIT fueron solo del 0,11%, sin observarse diferencias entre el acceso radial y el femoral<sup>437</sup>.

### 13.1.2. Medidas de prevención para reducir el riesgo de ictus tras la cirugía de revascularización coronaria

En algunos casos seleccionados, la detección de estenosis grave en bifurcación carotídea podría aconsejar la revascularización carotídea concomitante. La detección de aterosclerosis aórtica es un paso

importante para reducir el riesgo de ictus tras la CABG. Los resultados de la TC preoperatoria o la ecografía epiaórtica intraoperatoria, preferible a la palpación aórtica, podrían modificar la estrategia quirúrgica, con una potencial reducción del riesgo de ictus asociado a la CABG<sup>438,439</sup>. Los datos sobre la influencia de la cirugía coronaria con CEC en la incidencia de ictus son conflictivos<sup>440</sup>. En un estudio aleatorizado reciente, no se observaron diferencias a los 30 días en la incidencia de ictus entre CABG con y sin CEC<sup>441</sup>. Sin embargo, los estudios que investigaron técnicas «mínimamente invasivas» de intervención de la aorta comunicaron menor riesgo de ictus y MACCE con la CABG sin CEC<sup>442,443</sup>.

El tratamiento médico perioperatorio tiene un papel fundamental en la prevención de complicaciones neurológicas tras la CABG. Se ha demostrado que la administración de estatinas combinadas con bloqueadores beta tiene efecto protector contra el riesgo de ictus tras la CABG<sup>444</sup>.

### Detección de enfermedad carotídea antes de la cirugía de revascularización coronaria

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Antes de la CABG se recomienda realizar un estudio con Doppler a pacientes con historia de ictus/AIT o soplo carotídeo	I	C	
Debe considerarse la realización de Doppler a pacientes con EAC multivazo, EAP o edad > 70 años	IIa	C	
Puede considerarse IRM, TC o angiografía con sustracción digital si se ha detectado estenosis carotídea > 70% por ultrasonidos y se considera la indicación de revascularización miocárdica	IIb	C	
Para pacientes con EAC inestable que requieren CABG urgente y no tienen historia reciente de ictus/AIT, no está indicado el cribado de estenosis carotídea	III	B	433

AIT: accidente isquémico transitorio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; IRM: imagen por resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

### 13.1.3. Revascularización carotídea de pacientes programados para revascularización miocárdica

Para los pacientes con antecedente de AIT o ictus y presencia de estenosis carotídea (un 50-99% de los varones y el 70-99% de las mujeres), la endarterectomía carotídea realizada por un equipo experto podría reducir el riesgo de ictus y muerte perioperatorios<sup>434</sup>. En cambio, en los pacientes con estenosis carotídea unilateral asintomática se recomienda la revascularización miocárdica sola, ya que la revascularización carotídea concomitante se asocia solo con una pequeña reducción del riesgo de ictus y muerte (el 1% al año)<sup>434</sup>. Puede considerarse la revascularización carotídea para varones asintomáticos con estenosis carotídea bilateral grave u oclusión contralateral siempre que se pueda estimar de manera fiable que el riesgo de ictus o muerte a los 30 días es < 3% en pacientes con esperanza de vida > 5 años. Para las mujeres con enfermedad carotídea asintomática o los pacientes con esperanza de vida < 5 años, el beneficio de la revascularización carotídea sigue siendo incierto<sup>434</sup>. Si no hay pruebas para determinar el beneficio de la endarterectomía o el implante de stents carotídeos en pacientes candidatos a CABG, en procedimientos simultáneos o separados, un equipo multidisciplinario que incluya a un neurólogo debe valorar en cada caso la estrategia de tratamiento. Esta recomendación también es válida para los pacientes programados para ICP. No se recomienda la opción de combinar sistemáticamente la ICP con endarterectomía carotídea durante el mismo



**Revascularización arterial carotídea de pacientes programados para cirugía de revascularización coronaria**

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Los procedimientos de endarterectomía carotídea o implante de <i>stents</i> carotídeos deben realizarlos equipos que tengan una tasa combinada de muerte/ictus a los 30 días: < 3% en pacientes sin síntomas neurológicos previos y < 6% en pacientes con síntomas neurológicos previos	I	A	434
Se recomienda individualizar la indicación de revascularización carotídea tras la discusión en un equipo multidisciplinario que incluya a un neurólogo	I	C	
La planificación del procedimiento (simultáneo o separado) estará determinada por la experiencia del centro y la presentación clínica, tratando en primer lugar el territorio más sintomático	Ila	C	
<i>Para pacientes con historia de ictus/AIT en los 6 meses previos</i>			
Se recomienda revascularización de las estenosis carotídeas de un 70-99%	I	C	
Puede considerarse la revascularización de las estenosis carotídeas de un 50-69% dependiendo de los factores específicos del paciente y la presentación clínica	Iib	C	
<i>Para pacientes sin historia de ictus/AIT en los 6 meses previos</i>			
Puede considerarse la revascularización de varones con estenosis carotídeas bilaterales de un 70-99% y oclusión contralateral	Iib	C	
Puede considerarse la revascularización de varones con estenosis carotídeas de un 70-99% e infarto cerebral silente previo con afectación homolateral	Iib	C	

AIT: accidente isquémico transitorio; CABG: cirugía de revascularización coronaria.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

El término estenosis arterial carotídea se refiere a las estenosis del segmento extracraneal de la arteria carótida interna, y el grado de estenosis está clasificado según los criterios del estudio NASCET<sup>451</sup>.

procedimiento, pero se debe considerar para los casos poco frecuentes de síndrome carotídeo agudo grave unido a síndrome coronario.

**13.1.4. Tipo de revascularización para pacientes con enfermedad arterial coronaria y carotídea asociada**

Un número escaso de pacientes programados para CABG requieren revascularización carotídea simultánea o separada<sup>445-448</sup>. Debido a que no se han realizado estudios aleatorizados sobre estrategias de manejo en pacientes con enfermedad coronaria y carotídea concomitantes, la elección del tipo de revascularización carotídea (endarterectomía o implante de *stents*) se basa en la presencia de comorbilidades, la anatomía supraaórtica, la urgencia de la CABG y la experiencia del

centro<sup>449</sup>. La experiencia del operador tiene impacto en los resultados de ambos tipos de revascularización, mayor en los procedimientos de implante de *stents* carotídeos, que presentan mayores tasas de mortalidad de los pacientes tratados por operadores con bajo volumen de casos o poca experiencia<sup>450</sup>. En caso de que el implante de stent carotídeo tenga lugar antes de la CABG, la necesidad de tratamiento antiagregante doble retrasará unas 4-5 semanas la cirugía cardíaca<sup>451,452</sup>.

**13.2. Enfermedad arterial coronaria y periférica asociada**

La enfermedad arterial periférica (EAP) es un importante factor predictivo de eventos adversos tras la revascularización miocárdica y se asocia con un pronóstico desfavorable a largo plazo<sup>457,458</sup>. Los pacientes con evidencia clínica de EAP tienen mayor riesgo de complicaciones del procedimiento, ya sea ICP o CABG. Al comparar los resultados de la CABG y la ICP en pacientes con EAP y enfermedad coronaria multivasa, la CABG se asocia a mayor supervivencia. El análisis ajustado por riesgo de datos de registros muestra que los pacientes con enfermedad multivasa y EAP tratados con CABG tienen mejor supervivencia a los 3 años que los pacientes tratados con ICP, a pesar de que la CABG se asocia con mayor mortalidad intrahospitalaria. En caso de cirugía de revascularización, los cirujanos deben evitar el empleo de conductos venosos obtenidos de extremidades inferiores afectadas por EAP clínicamente significativa. Debido a la falta de datos concluyentes, la elección de la modalidad de revascularización miocárdica ha de ser similar para los pacientes con EAP que para otros pacientes con enfermedad coronaria.

**Cirugía vascular no cardíaca en pacientes con enfermedad arterial coronaria asociada**

Los pacientes programados para cirugía vascular no cardíaca tienen más riesgo de morbimortalidad cardiovascular debido a la elevada incidencia de la enfermedad coronaria subyacente, sintomática o asintomática<sup>451,459</sup>. Los resultados del estudio más importante, que aleatorizó a 510 pacientes a revascularización miocárdica profiláctica (ICP o CABG) o tratamiento médico, indican que la revascularización profiláctica antes de la cirugía vascular mayor no ofrece ventajas en cuanto a incidencia de IM perioperatorio o mortalidad a corto y largo plazo<sup>460</sup>. Los pacientes incluidos en dicho estudio tenían función del

**Modalidad de revascularización arterial carotídea**

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
La elección del tipo de revascularización carotídea (endarterectomía o implante de <i>stents</i> ) en pacientes de CABG debe basarse en las comorbilidades del paciente, la anatomía supraaórtica, la urgencia de la CABG y la experiencia del centro	Ila	B	446,447, 449,453
Se recomienda la administración de AAS inmediatamente antes y después del procedimiento de revascularización carotídea	I	A	454
Para pacientes sometidos a implante de <i>stents</i> carotídeos, se recomienda el tratamiento antiagregante doble con AAS y clopidogrel durante al menos 1 mes	I	B	455,456
Debe considerarse implante de <i>stents</i> carotídeos en pacientes con: estenosis tras radiación o postoperatoria; obesidad, anatomía compleja del cuello, traqueotomía y parálisis de laringe; estenosis en distintos niveles carotídeos o en la arteria carótida interna superior; comorbilidades graves que contraindiquen la endarterectomía carotídea	Ila	C	

AAS: ácido acetilsalicílico; CABG: cirugía de revascularización coronaria.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

VI conservada y EAC estable. Un ECA que incluyó a 208 pacientes con riesgo cardiaco moderado o alto programados para cirugía vascular mayor comunicó resultados similares: los pacientes sometidos sistemáticamente a angiografía y revascularización coronaria preoperatoria alcanzaron resultados intrahospitalarios similares, pero la incidencia de complicaciones cardiovasculares a los 4 años fue menor que con la estrategia selectiva<sup>461</sup>. En resumen, algunos pacientes con alto riesgo seleccionados podrían beneficiarse de la revascularización miocárdica, simultánea o por separado; en estos casos se podría optar por un único procedimiento quirúrgico o por ICP combinada con reparación endovascular periférica o por procedimientos híbridos.

En pacientes sometidos a cirugía vascular o a procedimientos endovasculares de alto riesgo, los datos de ECA, estudios de cohortes y metanálisis de pacientes de alto riesgo concuerdan en indicar que el tratamiento médico (incluidas las estatinas) se asocia con menor incidencia de muerte cardiaca e IM<sup>458</sup>. En resumen, las complicaciones cardiovasculares perioperatorias son comunes en pacientes con enfermedad arterial periférica y enfermedad coronaria asociada, y se asocian con una morbilidad significativa tras la cirugía vascular no cardiaca. En el preoperatorio se debe identificar y minimizar los riesgos inmediatos y futuros a todos los pacientes, con especial atención a la EAC conocida, los factores de riesgo de EAC y la capacidad funcional<sup>451,462</sup>.

#### Manejo de los pacientes con enfermedad arterial periférica y enfermedad coronaria concomitantes

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Para pacientes con SCA, se recomienda aplazar la cirugía vascular y tratar en primer lugar la EAC, salvo que la cirugía vascular no se pueda aplazar debido a enfermedad potencialmente mortal o que ponga en riesgo alguna extremidad	I	C	
Para la elección entre CABG o ICP, se seguirán las recomendaciones generales para la revascularización teniendo en cuenta el tipo de EAC, las comorbilidades y la presentación clínica	I	C	
Puede considerarse la revascularización miocárdica profiláctica antes de la cirugía vascular de alto riesgo en pacientes estables si presentan signos persistentes de isquemia extensa o tienen un riesgo cardiaco alto <sup>d</sup>	IIb	B	461,462

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

<sup>d</sup>Riesgo cardiaco alto (riesgo cardiaco > 5%): a) cirugía vascular aórtica y otros procedimientos vasculares mayores, y b) cirugía vascular periférica<sup>462</sup>.

## 14. REPETICIÓN DE LA REVASCULARIZACIÓN Y PROCEDIMIENTOS HÍBRIDOS

### 14.1. Fallo precoz del injerto

Se comunica fallo precoz del injerto tras la cirugía de revascularización en el 12% de los injertos (AMI izquierda, 7%; injertos de vena safena, 8%), determinado por angiografía intraoperatoria<sup>463</sup>, pero solo una minoría (3%) tiene manifestación clínica<sup>464</sup>. El fallo del injerto puede ocurrir por defectos en los conductos, errores técnicos en la anastomosis, bajo flujo en el vaso nativo o por competencia de flujo con la arteria nativa. Cuando es clínicamente relevante, el fallo agudo del injerto puede producir IM y aumentar, por consiguiente, la mortalidad y los eventos cardiacos graves. Se debe sospechar fallo del injerto si aparecen signos electrocardiográficos de isquemia, arritmias ventriculares, modificaciones importantes en biomarcadores,

nuevas alteraciones de la movilidad de la pared o inestabilidad hemodinámica<sup>465</sup>. Debido a que en el postoperatorio los cambios electrocardiográficos y las alteraciones ecocardiográficas en la movilidad de la pared suelen ser poco específicos y se requiere tiempo para identificar cambios en los biomarcadores cardiacos, es necesario valorar conjuntamente dichas variables para determinar la necesidad de un estudio angiográfico.

En caso de sospecha de isquemia, se recomienda realizar una angiografía perioperatoria para determinar la causa subyacente y decidir el tratamiento más adecuado<sup>463,465,466</sup>. En pacientes sintomáticos, el fallo agudo del injerto es la causa de la isquemia en alrededor del 82% de los casos<sup>467</sup>. En caso de fallo del injerto en el postoperatorio temprano, la ICP de urgencia puede limitar la extensión del infarto, comparada con la reoperación<sup>467</sup>. El objetivo de la ICP es el cuerpo del vaso nativo o del injerto de AMI, pero debe evitar los injertos de vena safena (IVS) o las anastomosis por el riesgo de embolización o perforación. Repetir la cirugía es la opción preferida cuando la anatomía no es adecuada para ICP o cuando varios injertos importantes están ocluidos. En este grupo de pacientes se ha observado una mortalidad del 9-15%, sin diferencias entre las dos estrategias de revascularización<sup>467</sup>. Para pacientes asintomáticos, se debe considerar la repetición de la revascularización si la arteria tiene un calibre adecuado y suministra riego sanguíneo a un territorio miocárdico grande. Para pacientes con fallo agudo del injerto, la elección de la estrategia óptima de tratamiento ha de ser una decisión *ad-hoc* del cirujano cardiovascular y el cardiólogo intervencionista con base en el estado clínico del paciente y la extensión de miocardio en riesgo.

### 14.2. Progresión de la enfermedad y fallo tardío del injerto

Tras la CABG, la isquemia puede estar causada por la progresión de la enfermedad en vasos nativos o por estenosis en los injertos (tabla 9). Para estos pacientes está indicado repetir la revascularización si hay síntomas significativos a pesar del tratamiento médico, y también para los pacientes asintomáticos si hay evidencia objetiva de isquemia miocárdica (> 10% del VI)<sup>54,143</sup>. Comparada con el tratamiento médico, la revascularización mecánica no parece que tenga influencia en la supervivencia de los pacientes con injerto de AMI izquierda permeable a arteria DA e isquemia en los territorios de la arteria coronaria derecha y circunfleja<sup>468</sup>.

*Repetición de la cirugía de revascularización miocárdica o intervención coronaria percutánea*

En pacientes con CABG previa, la ICP tiene resultados más desfavorables inmediatos y a largo plazo que en pacientes sin CABG previa. Una nueva CABG aumenta la mortalidad 2-4 veces, comparada con la primera CABG<sup>477,478</sup>. Existen pocos datos comparativos sobre la eficacia de la ICP frente a la repetición de la CABG en pacientes ya sometidos a cirugía. En el estudio aleatorizado y registro AWESOME, la mortalidad intrahospitalaria total fue más alta en el grupo de repetición de la CABG que en el de ICP<sup>151,479</sup>. Los datos de estudios observacionales más recientes muestran resultados similares a largo plazo en pacientes con CABG repetida o ICP, con una tasa de revascularización más alta con la ICP<sup>479,480</sup>. Teniendo en cuenta las tasas de mortalidad operatoria

**Tabla 9**  
Permeabilidad de los injertos tras la cirugía de revascularización miocárdica

Injerto	A 1 año	A 4-5 años	A ≥ 10 años	Referencias
Injerto de vena safena	75-95%	65-85%	32-71%	473-477
Arteria radial	92-96%	90%	63-83%	473,474,478-480
AMI izquierda	> 95%	90-95%	88-95%	475,480
AMI derecha	> 95%	> 90%	65-90%	475

AMI: arteria mamaria interna; CABG: cirugía de revascularización coronaria.

de la CABG repetida más altas y los resultados a largo plazo similares, la ICP es la opción de revascularización preferida para pacientes con injerto de AMI izquierda permeable y anatomía adecuada. La CABG es la opción preferida para pacientes con enfermedad coronaria extensa u oclusión de injertos, función sistólica de VI deprimida, oclusión total de arterias nativas y ausencia de injertos arteriales permeables. La AMI es el conducto de elección para la revascularización en las reintervenciones de CABG<sup>481</sup>.

La ICP de la arteria nativa en la que se ha implantado un injerto es la estrategia de elección siempre que no haya oclusión crónica. La ICP de una oclusión total crónica (OTC) puede estar indicada si hay síntomas de isquemia con evidencia de isquemia significativa y miocardio viable en el territorio afectado. En caso de fracaso de la ICP en el vaso nativo, la ICP del IVS estenosado sigue siendo una opción.

#### *Intervención coronaria percutánea para la estenosis en injerto de vena safena*

Las ICP de los injertos de vena safena (IVS) se asocian con un aumento de riesgo de embolización coronaria distal, que puede producir IM periprocedimiento<sup>482</sup>. La ICP de una estenosis *de novo* en un IVS se considera una intervención de alto riesgo, ya que el ateroma del IVS es más friable y propenso a la embolización distal. Un análisis conjunto de cinco ECA mostró que los anti-GPIIb/IIIa son menos efectivos en la ICP de IVS que en la ICP de vasos nativos<sup>483</sup>. Se han evaluado distintas estrategias para prevenir la embolización distal de partículas residuales, entre ellas la oclusión/aspiración distal, la oclusión proximal, dispositivos de succión o dispositivos con filtros y *stents* recubiertos con mallas<sup>484</sup>. Al contrario que los dispositivos de oclusión, la ventaja inherente de la protección distal con filtros es que permite mantener la perfusión anterógrada y realizar inyecciones de contraste. El análisis combinado de datos procedentes fundamentalmente de estudios comparativos de dispositivos con variables indirectas respaldan el uso de la protección embólica distal durante la ICP de los IVS<sup>485,486</sup>. En un ECA que comparó distintos dispositivos de protección distal en la ICP de IVS, el único predictor independiente de MACE a los 30 días fue el volumen de la placa, y no el tipo de dispositivo de protección empleado<sup>487</sup>. La experiencia en la utilización de otros dispositivos en la ICP del IVS, como los *stents* recubiertos con malla, es muy escasa<sup>488</sup>.

El implante de SLF para el tratamiento de lesiones en IVS se asocia con menor riesgo de repetición de la revascularización que el de *stents* convencionales<sup>489-497</sup>. En el estudio SCAAR, que incluyó 3.063 procedimientos en los que se implantaron 4.576 *stents* (*stents* convencionales y SLF en lesiones de IVS), la incidencia de la mortalidad fue inferior en los pacientes tratados con SLF<sup>489</sup>. Sin embargo, en el estudio aleatorizado ISAR-CABG no se observaron diferencias en mortalidad, IM o trombosis del *stent*<sup>495</sup>.

Los resultados a largo plazo (hasta 7 años de seguimiento) de los SLF de nueva generación en lesiones de IVS son satisfactorios, sin exceso de riesgo de trombosis del *stent* y con menor tasa de reestenosis que los *stents* convencionales<sup>494,496</sup>. Comparada con la ICP en arterias coronarias nativas, la ICP en IVS tiene resultados clínicos a largo plazo más desfavorables<sup>498</sup>.

### **14.3. Fallo agudo de la intervención coronaria percutánea**

La mayoría de las complicaciones de la ICP (incluidas las disecciones, las oclusiones, la trombosis intracoronaria y la perforación coronaria) pueden resolverse en el laboratorio de cateterismo<sup>499,500</sup>, por lo que no es necesario disponer de cirugía cardiaca de respaldo en el mismo u otro centro durante estos procedimientos. En pocas ocasiones es necesaria la cirugía urgente para resolver complicaciones de la ICP, y solo se requiere para pacientes con complicaciones graves que no pueden resolverse mediante técnicas percutáneas<sup>499,500</sup>. Esta situación se limita fundamentalmente a pacientes con IM importante en

evolución debido a una oclusión iatrogénica del vaso que no puede tratarse de forma percutánea y pacientes con taponamiento cardiaco iatrogénico con pericardiocentesis fallida o taponamiento recurrente<sup>499,500</sup>. En caso de marcada inestabilidad hemodinámica, se aconseja el uso de BCIA o asistencia circulatoria mecánica antes de la cirugía urgente.

### **14.4. Repetición de la intervención coronaria percutánea**

La recurrencia de síntomas o isquemia tras la ICP puede producirse por reestenosis, revascularización inicial incompleta o progresión de la enfermedad. La necesidad de repetir la ICP por trombosis tardía o muy tardía del *stent* es poco frecuente.

#### *Reestenosis*

La reestenosis asociada con angina o isquemia requiere repetir la revascularización y, en estos casos, la repetición de la ICP es la estrategia de elección siempre que sea técnicamente factible. En este contexto, inicialmente se empleaba la angioplastia con balón, que ofrecía buenos resultados a corto plazo, pero tenía elevadas tasas de recurrencias<sup>501,502</sup>. El implante de *stents* convencionales proporcionó mejores resultados inmediatos en pacientes con reestenosis en el *stent*, pero se asoció con resultados desfavorables a largo plazo, por lo que este tratamiento se reservó para pacientes en los que la angioplastia de balón no logra un resultado óptimo o con vasos grandes<sup>501,502</sup>. Las técnicas de ablación (como la aterectomía rotacional y el láser) no han logrado mejorar los resultados en estos pacientes. Aunque la braquiterapia fue efectiva para el tratamiento de la reestenosis en el *stent*, su uso nunca llegó a generalizarse fundamentalmente por cuestiones de logística. Actualmente el implante de SLF se recomienda para pacientes con reestenosis en *stents* convencionales o SLF. En este contexto, los resultados del implante de SLF son superiores a los obtenidos con la angioplastia con balón, el implante de *stents* convencionales o la braquiterapia<sup>501-505</sup>. Los balones farmacoactivos son efectivos para los pacientes tratados previamente con estas técnicas, y pueden ser especialmente útiles cuando en el vaso haya dos o más capas de *stents*. Los balones farmacoactivos son superiores a la angioplastia con balón e igualmente efectivos que los SLF de primera generación para los pacientes con reestenosis en el *stent* (convencional o SLF)<sup>506-512</sup>. Las pruebas de imagen coronaria pueden contribuir a comprender los mecanismos subyacentes a la reestenosis en el *stent*. La presencia de un *stent* insuficientemente expandido debe corregirse durante la repetición de la ICP. Para los pacientes con episodios recurrentes de reestenosis difusa en el *stent* y los pacientes con enfermedad multi-vaso asociada, especialmente en presencia de otras lesiones complejas como las oclusiones crónicas, se debe considerar la cirugía de revascularización miocárdica antes de volver a intentar la ICP.

#### *Progresión de la enfermedad*

La progresión de la enfermedad tras la ICP en pacientes sintomáticos es la causa del 50% de las reintervenciones<sup>513,514</sup>. Se debe tratar a estos pacientes según los mismos criterios que a los pacientes no revascularizados previamente, siempre que los resultados angiográficos y funcionales del primer procedimiento sigan siendo válidos. Para estos pacientes, la ICP es una excelente opción de tratamiento, pero se debe tener la precaución de identificar los segmentos permeables de los *stents* implantados previamente, ya que estos podrían complicar la reintervención del vaso. En este grupo de pacientes es preciso intensificar al máximo el tratamiento farmacológico preventivo.

#### *Trombosis del stent*

Aunque la trombosis del *stent* ocurre raras veces, sus consecuencias clínicas pueden ser devastadoras. La primera manifestación de la

**Repetición de la revascularización**

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<i>Isquemia y fallo del injerto en postoperatorio inmediato</i>			
Se recomienda coronariografía para pacientes con: • Síntomas de isquemia y/o biomarcadores anormales sugestivos de infarto de miocardio perioperatorio • Cambios isquémicos en ECG que indican una gran área en riesgo • Nuevas alteraciones importantes en la movilidad de la pared • Inestabilidad hemodinámica	I	C	
Se recomienda decidir la repetición de CABG o ICP en consulta <i>ad-hoc</i> con el <i>heart team</i> basándose en la factibilidad de la revascularización, el área en riesgo, las comorbilidades y el estado clínico del paciente	I	C	
Siempre que sea técnicamente factible, debe considerarse la ICP como alternativa mejor a la reoperación para pacientes con isquemia temprana tras la CABG	IIa	C	
Si se realiza ICP, debe considerarse la revascularización de vasos nativos o injertos de AMI, más que de los IVS ocluidos o muy enfermos	IIa	C	
<i>Progresión de la enfermedad y fallo tardío del injerto</i>			
Siempre que sea técnicamente factible, está indicado repetir la revascularización en pacientes con síntomas graves o isquemia extensa pese a recibir tratamiento médico	I	B	54,143
Siempre que sea técnicamente factible, la ICP debe considerarse como tratamiento de primera elección en lugar de repetir la CABG	IIa	C	
Siempre que sea técnicamente factible, la ICP de la arteria nativa injertada es la estrategia de elección	IIa	C	
Siempre que sea posible, la AMI es el conducto de elección para la repetición de la CABG	I	B	481
Debe considerarse la repetición de la CABG en pacientes que no tengan un injerto permeable de AMI a ADA	IIa	B	481
Debe considerarse la repetición de la CABG en pacientes con lesiones o anatomía inadecuadas para la revascularización mediante ICP	IIb	C	
Siempre que sea técnicamente factible, puede considerarse la ICP para pacientes con injerto de AMI permeable	IIb	C	
Se recomienda el empleo de SLF en las ICP de IVS	I	A	489-495
Siempre que sea técnicamente factible, se recomienda el empleo de dispositivos de protección distal para las ICP de lesiones en IVS	I	B	484,485
<i>Reestenosis</i>			
Siempre que sea técnicamente factible se recomienda repetir la ICP	I	C	
Se recomienda el empleo de SLF para el tratamiento de la reestenosis del <i>stent</i> (metálicos o SLF)	I	A	501,502, 508,511, 524
Se recomienda el empleo de balones liberadores de fármacos para el tratamiento de la reestenosis del <i>stent</i> (metálico o SLF)	I	A	507-511, 524
Se debe considerar el empleo de IVUS u OCT para la detección de problemas mecánicos relacionados con el <i>stent</i>	IIa	C	
<i>Trombosis del <i>stent</i></i>			
Se recomienda la ICP urgente para restaurar la permeabilidad del <i>stent</i> y el vaso y la reperfusión miocárdica	I	C	
Se recomienda la administración de DTAP con inhibidores potentes del P2Y <sub>12</sub> (como prasugrel o ticagrelor) en lugar de clopidogrel	I	C	
Debe considerarse el empleo de dispositivos de aspiración de trombos y la dilatación del balón con presión alta	IIa	C	
Debe considerarse el empleo de IVUS u OCT para la detección de problemas mecánicos relacionados con el <i>stent</i>	IIa	C	
<i>Procedimientos híbridos</i>			
Puede considerarse la realización de procedimientos híbridos, definidos como la revascularización quirúrgica y percutánea consecutiva o combinada, para algunos subgrupos de pacientes en centros con experiencia	IIb	C	

ADA: arteria descendente anterior; AMI: arteria mamaria interna; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DTAP: doble tratamiento antiagregante plaquetario; ECG: electrocardiograma; ICP: intervención coronaria percutánea; IVS: injerto de vena safena; IVUS: ultrasonografía intravascular; OCT: tomografía de coherencia óptica; SLF: *stents* liberadores de fármacos.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

trombosis del *stent* suele ser un IM importante que requiere la realización urgente de ICP primaria<sup>515</sup>. Debido a que se trata de una complicación rara, la estrategia intervencionista más conveniente no está claramente establecida, pero se suele recomendar la aspiración de trombos y la administración intracoronaria de anti-GPIIb/IIIa. También puede ser útil la angioplastia con dilatación del balón a alta presión para corregir problemas mecánicos subyacentes relacionados con el *stent*<sup>516</sup>. En este complejo contexto, se ha señalado que las técnicas diagnósticas intracoronarias podrían ayudar a corregir los problemas mecánicos y optimizar los resultados finales<sup>516,517</sup>. Si bien la tomografía de coherencia óptica (OCT) ofrece mayor resolución espacial que la IVUS y permite identificar el trombo rojo, la opacidad del trombo podría interferir con la visualización de estructuras subyacen-

tes<sup>516</sup>. En algunos pacientes con trombosis muy tardía del *stent*, el sustrato patológico subyacente es la aterosclerosis de nueva formación, que se puede reconocer mediante técnicas de imagen intracoronaria<sup>516</sup>. Aunque un nuevo implante de *stent* en pacientes con trombosis del *stent* es objeto de debate y se debe evitar si se obtienen resultados satisfactorios con la dilatación del balón, podría ser necesario implantar un nuevo *stent* para tratar la disección en los bordes y lesiones adyacentes o para optimizar el resultado final<sup>517</sup>. Durante estos procedimientos, es importante detectar y corregir las lesiones con potencial trombogénico<sup>516</sup>.

La adecuada inhibición de la agregación plaquetaria es muy importante para minimizar el riesgo de trombosis del *stent* y su recurrencia. Por ello, se prestará especial atención a la selección del inhibidor del

P2Y<sub>12</sub> más adecuado y se informará al paciente para asegurar su adherencia al tratamiento. No existe evidencia sobre la utilidad de las pruebas de la función plaquetaria para decidir el tipo de inhibidor del P2Y<sub>12</sub> más efectivo en este contexto. Dado que el prasugrel y el ticagrelor reducen el riesgo de trombosis primaria del *stent*<sup>341,518</sup>, estos fármacos son preferibles al clopidogrel si hay indicación clínica. La duración del tratamiento debe ser como mínimo de 12 semanas tras el evento agudo y posiblemente más larga si se tolera bien. En caso de que estos nuevos fármacos no estén disponibles o estén contraindicados, podría ser razonable duplicar la dosis de clopidogrel<sup>519</sup>.

## 14.5. Procedimientos híbridos

La revascularización miocárdica híbrida es una intervención programada en la que se combina la cirugía cardiaca con una intervención percutánea en un plazo predefinido<sup>520-523</sup>. Los procedimientos pueden realizarse consecutivamente en una sala híbrida o en procedimientos realizados por separado en el entorno quirúrgico e intervencionista convencional. La valoración del *heart team* y el diseño de una estrategia conjunta tienen una importancia fundamental para estos pacientes. Los procedimientos híbridos que consisten en implante de injerto de AMI a arteria DA izquierda e ICP de otros territorios son una opción razonable cuando la ICP de la DA no es posible o es improbable que proporcione buenos resultados a largo plazo o cuando intentar una revascularización completa con CABG conlleve un aumento del riesgo quirúrgico<sup>520,521</sup>. Aunque en la mayoría de los centros el número de procedimientos híbridos es relativamente bajo, es importante considerar en qué situaciones estarían clínicamente indicados. Entre las distintas opciones se incluye:

1. Pacientes con enfermedad de un vaso en la arteria DA izquierda o enfermedad multivaso con objetivos quirúrgicos inadecuados excepto en la DA izquierda, en los que se puede realizar revascularización miocárdica directa mínimamente invasiva (MIDCAB) con injerto de AMI izquierda a DA izquierda. El resto de las lesiones se tratarían luego con ICP.
2. Pacientes tratados previamente con CABG que requieren cirugía valvular y tienen al menos un injerto importante permeable (p. ej., AMI a DA izquierda) y uno o dos injertos ocluidos con un vaso nativo apto para ICP.
3. La combinación de revascularización e intervención sin esternotomía (p. ej., ICP y reparación de válvula mitral mínimamente invasiva o ICP e implante transapical de válvula aórtica).

Además, algunos pacientes con enfermedad multivaso compleja que ingresan por IAMCEST requieren ICP primaria del vaso causal, pero más tarde podrían necesitar una revascularización quirúrgica completa. Una situación similar ocurre cuando los pacientes con enfermedad valvular y enfermedad arterial coronaria requieren revascularización urgente con ICP. Por último, cuando durante la cirugía se descubre una aorta muy calcificada, el cirujano podría decidir no intentar la revascularización completa y considerar la realización de ICP posteriormente.

## 15. ARRITMIAS

### 15.1. Arritmias ventriculares

#### 15.1.1. Revascularización para la prevención de la muerte súbita cardiaca en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable y la función del ventrículo izquierdo disminuida

Según los datos del estudio CASS<sup>525</sup>, la revascularización tiene un importante papel para reducir la frecuencia de arritmias ventriculares en pacientes con función del VI normal o ligeramente disminuida. En el estudio SOLVD<sup>526</sup>, la revascularización redujo significativamente el

riesgo de muerte súbita cardiaca en pacientes con EAC y FEVI < 35%. Asimismo, el implante de DAI durante la cirugía de revascularización miocárdica no mejoró la supervivencia de los pacientes con función del VI disminuida, según los resultados del estudio CABG Patch<sup>527</sup>. Por otra parte, el análisis ajustado de los datos del estudio MADIT-CRT mostró un aumento de riesgo de taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV), respectivamente, del 5 y el 8% por cada año transcurrido sin tratamiento de revascularización, independientemente del modo de revascularización; este aumento de riesgo podría estar relacionado con la progresión gradual de la EAC<sup>528</sup>. El análisis retrospectivo de los datos de los estudios MADIT II y SCD-HEFT, en los que se empleó la implante de DAI como profilaxis primaria de la muerte súbita cardiaca en pacientes con EAC y FEVI < 30-35%, proporcionan evidencia indirecta del efecto protector de la revascularización miocárdica contra la muerte súbita cardiaca. El implante de DAI no redujo la incidencia de muerte súbita cuando la revascularización se realizó durante los 6 meses previos al implante de DAI en el estudio MADIT II<sup>608</sup> o durante los 2 años previos en el estudio SCD-HEFT<sup>529</sup>. Por último, el estudio STICH, en el que se investigó el efecto de la revascularización con CABG en pacientes con función del VI disminuida (< 35%), mostró una tendencia no significativa a menor incidencia de muerte por todas las causas, pero un beneficio significativo en los criterios cardiovasculares de valoración (como muerte por causa cardiaca, incluida la muerte súbita)<sup>112</sup>. Debido al efecto protector de la revascularización contra las arritmias ventriculares, se debe evaluar la presencia de isquemia residual y lesiones potencialmente tratables con revascularización en los pacientes con disfunción isquémica del VI (FEVI < 35%) para los que se considera el implante profiláctico de DAI como medida de prevención primaria.

Dado que la revascularización mediante CABG conllevó una reducción del 46% del riesgo de muerte súbita cardiaca en el estudio SOLVD y menor riesgo de muerte súbita durante los primeros 2 años tras la revascularización en el estudio MADIT II, se debe considerar la evaluación de la función del VI a los 6 meses de la revascularización antes de implantar preventivamente un DAI a pacientes con EAC y FEVI < 35%. Esta recomendación se basa en la observación de que el remodelado inverso del VI puede ocurrir hasta 6 meses después del procedimiento de revascularización<sup>530,531</sup>.

#### 15.1.2. Revascularización para el tratamiento de la tormenta eléctrica

La tormenta eléctrica es un síndrome potencialmente mortal producido por arritmias ventriculares incesantes, que se observa más frecuentemente en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica, insuficiencia cardiaca sistólica avanzada, valvulopatías, enfermedad cardiaca congénita corregida, trastornos genéticos como el síndrome de Brugada, repolarización precoz y síndrome de QT largo. En el estudio MADIT II, la presentación de eventos isquémicos (angina o IM) tras la inclusión en el estudio fue un predictor independiente de tormenta eléctrica, aunque no se observó una relación temporal estrecha entre ambos eventos<sup>532</sup>. En caso de tormenta eléctrica, el manejo del paciente requiere coronariografía y revascularización urgentes, además de tratamiento antiarrítmico o ablación de la taquicardia ventricular.

#### 15.1.3. Revascularización tras parada cardiaca extrahospitalaria

Aproximadamente el 70% de los supervivientes a una parada cardiaca extrahospitalaria tienen EAC y el 50% de estos pacientes presentan oclusión coronaria aguda<sup>533</sup>. Los datos de varios estudios no aleatorizados indican que la coronariografía e ICP urgentes tras una parada cardiaca extrahospitalaria se asocian con una tasa favorable de supervivencia de hasta el 60% al año, la cual es considerablemente superior a la tasa total de supervivencia del 25% observada en pacientes con parada cardiaca resucitada<sup>534,535</sup>. Datos más recientes señalan

que casi la cuarta parte de los pacientes resucitados de una parada cardíaca sin elevación del segmento ST presentan una lesión coronaria culpable (oclusión del vaso o lesión irregular)<sup>536,537</sup>. Asimismo, en el registro prospectivo PROCAT (*Parisian Region Out of Hospital Cardiac Arrest*), el 96% de los pacientes con IAMCEST y el 58% de los pacientes sin IAMCEST que sufrieron una parada cardíaca extrahospitalaria tenían al menos una lesión coronaria significativa, y las tasas de supervivencia intrahospitalaria fueron significativamente superiores cuando se realizó con éxito una ICP urgente<sup>538,539</sup>. Por lo tanto, a los supervivientes de una parada cardíaca extrahospitalaria se les debe realizar angiografía urgente, e ICP si está indicada, independientemente de los patrones electrocardiográficos, siempre que no haya otra causa de la arritmia identificable<sup>540</sup>.

## 15.2. Arritmias auriculares

### 15.2.1. Intervención coronaria percutánea complicada por fibrilación auricular

La FA de nueva aparición en pacientes sometidos a ICP ocurre en el 2-6% de los procedimientos y su incidencia aumenta con la edad, la insuficiencia cardíaca preexistente, el IM y la hipertensión arterial<sup>541-544</sup>. Es destacable que la FA de nueva aparición (definida como el cambio de ritmo sinusal al ingreso a FA durante o después de la ICP) ocurre típicamente durante los primeros 4 días tras el IAM y se asocia con un pronóstico desfavorable y un riesgo 2 veces mayor de muerte, insuficiencia cardíaca congestiva e ictus.

Según los datos de estudios observacionales, la administración de anticoagulantes orales además de tratamiento antiagregante parece disminuir el riesgo de ictus tras la ICP<sup>543,545,546</sup>. La información sobre la duración de la FA de nueva aparición es escasa, pero probablemente la mayoría de los episodios son paroxísticos o se revierten mediante cardioversión durante el ingreso. No está claro si la FA es un factor independiente de riesgo de complicaciones cardiovasculares tras la ICP o si únicamente refleja la gravedad de la cardiopatía subyacente. Aunque los estudios prospectivos son escasos, para los pacientes con FA durante o después de la ICP se ha de seguir las pautas del tratamiento antitrombótico para la FA fuera del contexto de la ICP (sección 18). En esta población se debe evaluar el aumento potencial del riesgo de sangrado como recomienda la guía de la ESC sobre FA<sup>547</sup>.

### 15.2.2. Cirugía de revascularización miocárdica complicada por fibrilación auricular

Los datos obtenidos con telemetría continua durante el ingreso hospitalario de pacientes sometidos a CABG revelan que hasta un tercio de estos pacientes contraen FA de nueva aparición<sup>548</sup>. La FA tras la CABG se asocia de manera independiente con un aumento de morbimortalidad cardíaca, hospitalización prolongada, aumento del gasto sanitario y peor pronóstico a largo plazo<sup>549,550</sup>. Se han evaluado varias estrategias para prevenir y tratar la FA postoperatoria, que incluyen la administración de magnesio, estatinas, esteroides y fármacos antioxidantes<sup>547</sup>.

Se puede iniciar un tratamiento antiarrítmico preoperatorio, pero antes se ha de valorar sus efectos secundarios. Los bloqueadores beta reducen significativamente el riesgo de FA tras la CABG<sup>551-557</sup>. Debido a su eficacia y su bajo perfil de riesgo, los bloqueadores beta están recomendados para la prevención de la FA postoperatoria y, en caso de no producirse FA tras la CABG o si no hay otras indicaciones (como función sistólica del VI disminuida), se puede suspender el tratamiento tras la cirugía. La duración óptima del tratamiento con bloqueadores beta no está claramente definida, pero la suspensión tras un periodo de 3 meses parece razonable, dado que la incidencia de FA postoperatoria declina rápidamente tras la CABG<sup>631</sup>.

La amiodarona es efectiva para prevenir la FA postoperatoria<sup>552,558,559</sup>, pero puede causar bradicardia.

### 15.2.3. Riesgo de fibrilación auricular e ictus postoperatorios

La FA postoperatoria conlleva un riesgo de complicaciones embólicas 2 veces mayor. Un análisis reciente de los datos de más de 16.000 pacientes sometidos a CABG mostró que el tratamiento anticoagulante oral, instaurado en el momento del alta en el 20% de los pacientes, resultó en una reducción del 22% del riesgo relativo de muerte<sup>560</sup>. En pacientes con FA posoperatoria, el riesgo acumulado de muerte por complicaciones embólicas aumenta durante el primer año tras la CABG y sigue aumentando durante los 2 años siguientes hasta que se estabiliza, lo cual indica que el riesgo de ictus de los pacientes sometidos a CABG con FA postoperatoria no es solo un problema del periodo perioperatorio. Para la prevención del ictus en pacientes con FA postoperatoria, se ha de seguir las recomendaciones sobre tratamiento antitrombótico para la FA que ocurre fuera del contexto de la CABG<sup>547</sup>. Debe iniciarse el tratamiento anticoagulante con heparina o los nuevos anticoagulantes orales (NACO) no antagonistas de la vitamina K si la FA postoperatoria persiste durante más de 48 h y debe mantenerse durante al menos 4 semanas tras la restauración del ritmo sinusal, o más tiempo si hay factores de riesgo de ictus<sup>547</sup>. Debido a la alta incidencia de episodios asintomáticos de FA «silente», la ausencia de FA documentada durante el seguimiento, incluso en pruebas intensivas posteriores para la monitorización de la FA y de los factores de riesgo de ictus, no implica necesariamente la suspensión del tratamiento anticoagulante<sup>561</sup>. No hay datos sobre el impacto de la ablación profiláctica intraoperatoria en la incidencia de FA postoperatoria.

#### Recomendaciones para el tratamiento de las arritmias tras la revascularización

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Si no hay contraindicaciones, se recomienda la administración de bloqueadores beta para disminuir la incidencia de la fibrilación auricular tras la CABG	I	A	553-556, 560
Debe considerarse la administración preoperatoria de amiodarona como tratamiento profiláctico para pacientes con alto riesgo de FA	IIa	A	551,552, 565
El riesgo de ictus y embolia aumenta en los pacientes con FA de nueva aparición durante o después de la ICP pese al tratamiento antiagregante. Por lo tanto, debe considerarse la administración de tratamiento anticoagulante siguiendo las recomendaciones de las GPC sobre tratamiento antitrombótico para la FA que se produce en contextos distintos de la ICP	IIa	C	
Puede considerarse la oclusión percutánea del AAI y tratamiento antiagregante para pacientes con FA sometidos a ICP si hay riesgo alto de ictus y contraindicaciones para el tratamiento antiagregante combinado + anticoagulación oral a largo plazo	IIb	B	564,566
Debido al aumento de riesgo de ictus y embolia en pacientes con FA de nueva aparición tras la CABG, debe considerarse la administración de tratamiento anticoagulante durante un mínimo de 3 meses y posterior reevaluación del riesgo de ictus	IIa	C	
Puede considerarse la escisión/oclusión del AAI durante la CABG para reducir el riesgo de ictus de pacientes con FA	IIb	C	

AAI: apéndice auricular izquierdo; CABG: cirugía de revascularización coronaria; FA: fibrilación auricular; GPC: guías de práctica clínica; ICP: intervención coronaria percutánea.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

### 15.3. Procedimientos quirúrgicos concomitantes para el tratamiento de la fibrilación auricular o el ictus

El procedimiento de corte y sutura «en laberinto» desarrollado originalmente por Cox et al<sup>562</sup> para el tratamiento quirúrgico de la FA incluía escisión o ligadura del apéndice auricular izquierdo (AAI). Además, un análisis retrospectivo demostró que la oclusión quirúrgica del AAI, independiente de la cirugía intraoperatoria de la FA, reduce el riesgo de ictus<sup>563</sup>. Tampoco la oclusión transcatheter del AAI fue inferior al tratamiento anticoagulante oral AVK en pacientes con FA, según los datos del estudio PROTECT-AF<sup>564</sup>. La posibilidad de que la obliteración quirúrgica del AAI (en la que no se emplea una prótesis en contacto directo con la sangre, de modo que no es necesario el tratamiento antiagregante/anticoagulante) reduzca el riesgo de ictus no se ha investigado en estudios aleatorizados y prospectivos. Actualmente, se puede considerar la obliteración quirúrgica concomitante del AAI para reducir el riesgo de ictus en pacientes con CABG e historia de FA, pero son necesarios más ECA para determinar la utilidad de esta estrategia. La escisión u oclusión del AAI se puede considerar como complemento de la anticoagulación, pero no como una alternativa al tratamiento anticoagulante hasta que se disponga de más datos y resultados del seguimiento a largo plazo.

#### Recomendaciones para prevenir arritmias ventriculares por la revascularización

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Para pacientes supervivientes a parada cardíaca extrahospitalaria, debe considerarse coronariografía inmediata, y revascularización cuando esté indicada, independientemente del patrón electrocardiográfico y si no hay evidencia de causas no coronarias de la arritmia	Ila	B	534-539, 567
Para pacientes con tormenta eléctrica, debe considerarse coronariografía urgente y, si procede, revascularización	Ila	C	
Para pacientes con EAC y FEVI < 35%, debe considerarse la detección de isquemia residual y posterior revascularización antes de implante profiláctico de DAI. Debe considerarse la evaluación del remodelado inverso del VI hasta 6 meses después de la revascularización antes del implante profiláctico de DAI	Ila	B	109,112, 526-530, 568

CABG: cirugía de revascularización coronaria; DAI: desfibrilador automático implantable; EAC: enfermedad arterial coronaria; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del VI; ICP: intervención coronaria percutánea; VI: ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

## 16. ASPECTOS RELACIONADOS CON LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

### 16.1. Manejo preoperatorio

La mayoría de los pacientes ingresados para revascularización quirúrgica reciben tratamiento previo con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), estatinas, fármacos antiagregantes, bloqueadores beta y otros fármacos antianginosos. No se debe interrumpir el tratamiento con bloqueadores beta para prevenir el desarrollo de isquemia aguda, y el tratamiento con estatinas se debe mantener hasta la cirugía o iniciarlo si no se ha administrado previamente. Los IECA se pueden suspender 1-2 días antes de la cirugía para evitar las posibles consecuencias perjudiciales de la hipotensión perioperatoria.

La sección 18 trata sobre el tratamiento antitrombótico y antiagregante para el manejo perioperatorio de los pacientes de cirugía de revascularización miocárdica.

### 16.2. Manejo del sangrado

#### 16.2.1. Intervenciones que reducen el sangrado

Hay indicios claros de que el uso de recuperadores celulares no solo reduce la exposición a productos sanguíneos alogénicos (OR = 0,63; IC95%, 0,43-0,94; p < 0,02), sino que también reduce el volumen de glóbulos rojos y el volumen medio total de productos sanguíneos alogénicos transfundidos por paciente (p < 0,002)<sup>569</sup>.

#### 16.2.2. Estrategias farmacológicas

Los fármacos antifibrinolíticos son eficaces para reducir la pérdida de sangre, la necesidad de transfusión de glóbulos rojos alogénicos y la necesidad de reintervención por sangrado continuo postoperatorio tras la cirugía cardíaca<sup>570</sup>. Los análogos de la lisina (como el ácido tranexámico) son efectivos y relativamente libres de eventos adversos graves.

#### 16.2.3. Transfusión de sangre

Hay pruebas suficientes de que el número de unidades de glóbulos rojos transfundidas es un factor independiente de riesgo de resultados más desfavorables tras la cirugía cardíaca<sup>571,572</sup>. La transfusión con un objetivo de hematocrito de ~24% es tan segura como una estrategia de hematocrito más liberal, del 30%, en lo que se refiere a mortalidad y complicaciones a los 30 días<sup>573</sup>. Se debe considerar la transfusión de plaquetas a pacientes tratados recientemente con inhibidores de P2Y<sub>12</sub> si hay signos clínicos de hemostasis inadecuada.

### 16.3. Procedimientos quirúrgicos

#### 16.3.1. Obtención de conductos

##### Conductos de vena safena

Los conductos de vena safena se pueden obtener mediante técnicas abiertas o endoscópicas. La obtención de conductos venosos, y también de arteria radial, por medio de endoscopia se introdujo en la práctica clínica durante la pasada década. Aunque en la mayoría de los estudios se ha observado una reducción de las tasas de infección y una mejor cicatrización de la incisión en extremidades inferiores, se ha cuestionado la permeabilidad a corto y largo plazo de los injertos venosos obtenidos mediante endoscopia, comparados con los obtenidos mediante cirugía abierta<sup>574,575</sup>. En este sentido, aunque no se dispone de datos definitivos sobre las tasas de permeabilidad, los resultados más recientes de metanálisis y estudios aleatorizados y no aleatorizados no indican que los resultados clínicos sean inferiores cuando se emplean técnicas endoscópicas<sup>576-579</sup>. La obtención de conductos venosos por endoscopia deben realizarla cirujanos expertos o sus asistentes si tienen formación adecuada y un volumen de casos razonable<sup>580-582</sup>. La obtención de conductos de la arteria radial es posible también mediante endoscopia, pero los datos sobre la seguridad y la eficacia de esta técnica son pocos. En caso de obtenerse conductos venosos mediante cirugía abierta, la técnica denominada «no-touch» puede evitar el daño del conducto durante su preparación y mejorar su permeabilidad<sup>584,585</sup>.

##### Conductos de arteria mamaria

La arteria mamaria interna se puede diseccionar de la pared torácica junto con el tejido adyacente (injerto pediculado) o sin ningún tejido acompañante (injerto esquelizado). Si bien la técnica de injerto esquelizado puede tener mayor riesgo de deterioro del conducto durante la disección, esta técnica permite obtener conductos más largos, ofrece mayor versatilidad (anastomosis secuenciales) y mayor

flujo sanguíneo y, lo que es más importante, se asocia con menos problemas de cicatrización de la incisión<sup>586-590</sup>.

### 16.3.2. Vaso coronario

El objetivo de la cirugía coronaria es la revascularización de las arterias coronarias con estenosis que limitan el flujo sanguíneo para restaurar el aporte de flujo sanguíneo a una zona miocárdica viable y con un tamaño considerable, que de otra forma estaría en riesgo.

La permeabilidad del injerto implantado depende de las características del vaso en el que se ha practicado la anastomosis, el área luminal de salida y el material, la manipulación y la construcción del injerto<sup>1</sup>. Las características de la arteria coronaria más importantes son el tamaño de la luz del vaso, el grado de estenosis proximal, la calidad de la pared en el lugar de la anastomosis y el lecho vascular distal.

### 16.3.3. Revascularización completa

La definición de revascularización miocárdica completa debería incluir: a) el tamaño del vaso; b) la gravedad de la lesión; c) la carga isquémica causada por la lesión, y d) la viabilidad del territorio miocárdico dependiente<sup>591-593</sup>. Actualmente en cirugía se emplea la definición anatómica de revascularización completa, definida como el implante de injertos en cualquier vaso epicárdico  $\geq 1,5$  mm con estenosis  $\geq 50\%$  visualizada en al menos una proyección angiográfica<sup>594</sup>, aunque se han empleado otras definiciones en distintos estudios clínicos. Los pacientes de CABG con revascularización incompleta han tenido resultados similares<sup>595-599</sup> o inferiores<sup>594,598,600,601</sup> que los pacientes con revascularización completa. Un importante estudio intervencionista mostró resultados superiores con la revascularización funcionalmente completa guiada por RFF que con la revascularización

anatómicamente completa mediante ICP<sup>50</sup>. No obstante, estos resultados no pueden extrapolarse a los pacientes de CABG<sup>53</sup>.

### 16.3.4. Creación de una anastomosis central

Con el empleo de injertos *in situ*, que permanecen conectados a su arteria de origen (AMI izquierda, AMI derecha, arteria gastroepiploica derecha), se evita la necesidad de una anastomosis proximal. Cuando se usan injertos libres (venosos o de arteria radial), en la mayoría de los casos se realiza una anastomosis central adicional para proporcionar flujo arterial al vaso tratado. El pinzamiento total o parcial de la aorta permite la construcción de una anastomosis central a la aorta ascendente. Si el perfil de riesgo de aterosclerosis es alto, la posibilidad de cambios ateroscleróticos en la aorta ascendente aumenta y, por ello, es necesario emplear una estrategia para reducir o evitar la manipulación de la aorta. Con el fin de evitar eventos ateroembólicos, la técnica de pinzamiento único es preferible a la de manipulaciones múltiples, pero la técnica llamada «no-touch» reduce más efectivamente la embolización de material aterosclerótico<sup>442</sup>. En este contexto se realiza anastomosis terminolateral en forma de Y o de T invertida al injerto de AMI para facilitar el flujo arterial de entrada. Además, existen dispositivos para realizar la anastomosis sin pinzamiento aórtico.

### 16.3.5. Injerto de bypass

El empleo de injertos arteriales, especialmente de AMI, maximiza el beneficio de la cirugía de revascularización coronaria<sup>602,603</sup>. El injerto se puede realizar con conductos de AMI, arteria radial y arteria gastroepiploica, aunque esta prácticamente no se utiliza actualmente<sup>17,18</sup>. Excepto en raras ocasiones, se debe implantar a todos los pacientes como mínimo un injerto arterial (AMI izquierda), preferiblemente a la arteria DA izquierda<sup>602,604</sup>.

## Aspectos relacionados con la cirugía de revascularización miocárdica

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Se recomienda que realice los procedimientos un equipo especializado en cirugía cardíaca dentro de una estructura hospitalaria y según protocolos escritos	I	B	635,636
Debe considerarse la obtención de injertos mediante técnicas endoscópicas para reducir la incidencia de complicaciones de la herida quirúrgica en extremidades inferiores	IIa	A	577,578, 580-582, 637, 638
Debe considerarse la disección sistemática de AMI esqueletizada	IIa	B	586-589
Se recomienda la disección de AMI esqueletizada en pacientes con diabetes o cuando se obtienen injertos bilaterales de AMI	I	B	586-589
Se recomienda la revascularización miocárdica completa	I	B	594,598,600
Se recomienda el implante de injertos arteriales de AMI al sistema de la ADA izquierda	I	B	602,603, 639
Debe considerarse el implante de injertos bilaterales de AMI en menores 70 años	IIa	B	165, 606-610, 640,641
El uso de la arterial radial solo se recomienda para vasos con estenosis de grado alto	I	B	618,642
Se recomienda la revascularización arterial total para pacientes con mala calidad venosa, independientemente de la edad	I	C	
Debe considerarse la revascularización arterial total de los pacientes con esperanza de vida razonable	IIa	B	643
Se recomienda la mínima manipulación de la aorta	I	B	442,644
Debe considerarse la CABG sin CEC para subgrupos de pacientes de alto riesgo en centros con gran volumen de este tipo de procedimientos	IIa	B	626,627, 629
Se recomienda la CABG sin CEC y/o técnicas denominadas «no-touch» con CEC de la aorta ascendente de pacientes con aterosclerosis importante en la aorta ascendente para prevenir el ictus perioperatorio	I	B	443
Debe considerarse la CABG mínimamente invasiva para pacientes con lesiones aisladas en la ADA izquierda	IIa	C	
Debe considerarse el empleo de TC sincronizada con ECG y ecografía epiaórtica de la aorta ascendente para pacientes mayores de 70 años o con signos de aterosclerosis extensa y generalizada	IIa	C	
Debe considerarse la medición sistemática del flujo en el injerto intraoperatorio	IIa	C	

ADA: arteria descendente anterior; AMI: arteria mamaria interna; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CEC: circulación extracorpórea; TC: tomografía computarizada.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.



Los datos de estudios no aleatorizados indican de forma inequívoca que el uso de injertos bilaterales de AMI se asocia con mayor supervivencia a largo plazo y menor incidencia de complicaciones no mortales, como IM, angina recurrente y necesidad de reoperar<sup>165,368,605-610</sup>. Estos beneficios se han observado igualmente en pacientes diabéticos. Sin embargo, su uso también se ha asociado a un pequeño aumento de la incidencia de dehiscencia esternal y mayor tasa de mediastinitis, con mayor riesgo para los pacientes obesos y diabéticos<sup>368,586,605,611-614</sup>. Por todo ello, los injertos bilaterales de AMI están recomendados si la esperanza de vida es > 5 años o se quiere evitar la manipulación de la aorta.

La arteria radial es una alternativa razonable como segunda opción de injerto arterial en pacientes en los que la AMI bilateral está contraindicada (pacientes obesos, diabéticos o mujeres mayores). Los datos disponibles indican que, en términos de supervivencia y complicaciones no mortales, es superior a la vena safena<sup>615-617</sup>, pero inferior a la AMI<sup>606</sup>. Su permeabilidad está estrechamente relacionada con el tamaño del vaso receptor y el grado de estenosis. En numerosos estudios se ha demostrado que una estenosis < 70% en la arteria nativa influye negativamente en la permeabilidad de los injertos de arteria radial<sup>618</sup>. El empleo de la arteria radial permite realizar mayor número de anastomosis arteriales que el uso de AMI bilateral y ayuda a alcanzar la revascularización arterial completa.

La medición de flujo en el injerto puede ser útil para confirmar o descartar la existencia de problemas técnicos del injerto, que se detectan por la presencia de inestabilidad hemodinámica o la imposibilidad de desconectar al paciente del *bypass* cardiopulmonar, por nuevas alteraciones de la movilidad regional de la pared detectadas por ecocardiografía transesofágica o arritmias ventriculares<sup>619</sup>. También se ha demostrado que con la medición de flujo se puede reducir la incidencia de eventos adversos y fallo del injerto, aunque su interpretación puede presentar dificultades en los casos de injertos secuenciales e injertos en T<sup>619,620</sup>.

### 16.3.6. Procedimientos con y sin circulación extracorpórea

A pesar de los avances técnicos y de la experiencia acumulada, parte de la morbilidad relacionada con la CABG está causada por la circulación extracorpórea (*bypass* cardiopulmonar) y el acceso a ella, lo que ha impulsado el desarrollo de un abordaje sin CEC. En dos grandes ECA internacionales recientes, no se observaron diferencias a los 30 días y al año en los resultados clínicos de la cirugía con o sin CEC realizados por cirujanos expertos<sup>441,621,622</sup>. Sin embargo, hay datos suficientes para concluir que, para la mayoría de los pacientes y los cirujanos, la CABG con CEC proporciona los mejores resultados, o resultados similares, a corto y largo plazo<sup>621-625</sup>. Para algunos cirujanos, la CABG sin CEC se asocia con menores tasas de permeabilidad del injerto a corto y largo plazo y con un posible compromiso de la supervivencia a largo plazo; sin embargo, en manos de equipos quirúrgicos altamente especializados, los procedimientos realizados en su totalidad sin CEC parecen asociarse con una reducción del riesgo de morbilidad inmediata (como el ictus), infecciones respiratorias o de la incisión, menos transfusiones y hospitalización más corta<sup>626-629</sup>. Para el grupo de pacientes con ERC terminal, algunos datos indican que la CABG sin CEC se asocia con menor mortalidad intrahospitalaria y menor necesidad de nueva terapia de sustitución renal<sup>380</sup>.

En el subgrupo de pacientes con cambios ateroscleróticos en la aorta ascendente, la técnica «*no-touch*», que evita cualquier manipulación de la aorta ascendente con o sin CEC, resulta fundamental para reducir el riesgo de ictus<sup>443</sup>. La tasa del 5% de cambio de estrategia quirúrgica de CABG con CEC a CABG sin CEC observada en estudios clínicos indica que es necesario realizar sistemáticamente un estudio con TC y ECG sincronizado de la aorta torácica antes de la cirugía de *bypass* en pacientes mayores de 70 años o con otros factores de riesgo de aterosclerosis extensa.

### 16.3.7. Procedimientos mínimamente invasivos

La cirugía de *bypass* directa mínimamente invasiva puede ser una alternativa interesante a la esternotomía<sup>630</sup>. Tiene un perfil similar de seguridad y eficacia que la CABG convencional, con o sin CEC, y se asocia con una reducción importante de la hospitalización postoperatoria y mejor calidad de vida inmediata, aunque la necesidad de realizar separación costal aumenta el dolor postoperatorio<sup>631-633</sup>.

### 16.4. Comunicación de eventos perioperatorios

La comunicación de eventos tras los procedimientos de CABG debe realizarse con ajuste de riesgo. Los resultados de la CABG a los 3 meses se caracterizan por una tasa del 1-2% de mortalidad y del 1-2% de morbilidad para cada uno de los siguientes eventos: ictus, insuficiencia renal, pulmonar y cardíaca y sangrado e infección de la incisión. Tras la CABG, el periodo de riesgo inmediato se extiende hasta los 3 meses, es multifactorial y depende de la relación entre la técnica quirúrgica y las comorbilidades del paciente<sup>634</sup>.

## 17. ASPECTOS RELACIONADOS CON LAS INTERVENCIONES CORONARIAS PERCUTÁNEAS

### 17.1. Dispositivos de intervencionismo coronario percutáneo

#### 17.1.1. Angioplastia con balón

La angioplastia convencional con balón ha sido relegada del tratamiento de las lesiones coronarias *de novo* tras la demostración de la superioridad del tratamiento con implante de *stents* convencionales, y más recientemente SLF, en lo que se refiere a la necesidad de repetir la revascularización<sup>645</sup>. Su contribución al tratamiento de la reestenosis en el *stent* también ha disminuido desde que estudios recientes han demostrado las ventajas de implantar SLF y emplear balones farmacoactivos para esta indicación<sup>505,511</sup>. No obstante, la angioplastia con balón puede ser una opción válida de ICP para los pacientes en que no es técnicamente viable implantar *stents* o no es posible por el pequeño tamaño del vaso (< 2,0 mm), y en pacientes con estenosis críticas que requieren cirugía urgente.

#### 17.1.2. Stents coronarios

##### Stents convencionales

Los *stents* coronarios son eficaces para la reparación de disecciones y han sustituido a la CABG urgente para el tratamiento de las oclusiones abruptas del vaso. Los *stents* totalmente recubiertos pueden salvar la vida del paciente en los casos excepcionales de perforación coronaria. La contribución de los *stents* convencionales ha sido la reducción de aproximadamente un 30% de las tasas de reestenosis respecto a la angioplastia convencional<sup>645</sup>. Aunque se han realizado numerosos esfuerzos para reducir las tasas de reestenosis modificando el diseño y los materiales de los *stents* convencionales, la única modificación que se ha demostrado que reduce la reestenosis es el empleo de mallas más finas<sup>646,647</sup>. Los *stents* convencionales se han asociado con resultados favorables en mortalidad, IM y trombosis del *stent*<sup>124</sup>.

Sin embargo, debido a la recurrencia del 20-30% de las estenosis determinadas por angiografía a los 6-9 meses del implante, se ha considerado a la reestenosis «el talón de Aquiles» de la ICP con *stents* convencionales<sup>645</sup>. No hay indicación para implante de *stents* convencionales frente a SLF de nueva generación, independientemente del subgrupo de pacientes o lesiones. Tampoco se ha determinado con claridad si existe alguna diferencia entre SLF y *stents* convencionales en caso de suspensión no planificada del tratamiento antiagregante doble<sup>648</sup>.

### Stents liberadores de fármacos de primera generación

El riesgo de reestenosis tras implante de *stents* convencionales estimuló el desarrollo de SLF, que consisten en una estructura metálica recubierta de un polímero portador de un fármaco antiproliferativo que se libera de manera controlada. Los fármacos empleados en los SLF de primera generación fueron el sirolimus (Cypher®)<sup>649</sup> y el paclitaxel (Taxus®)<sup>650</sup>. Tanto en vasos nativos como en injertos de vena safena, los SLF redujeron drásticamente la necesidad de repetir la revascularización del vaso tratado (TVD) determinada por angiografía o por la presencia de isquemia<sup>124,495</sup>. Con el implante de SLF de primera generación, el riesgo de reestenosis se redujo en un 50-70% respecto a los *stents* convencionales, lo cual corresponde a un NNT para salvar una vida de aproximadamente 7-8<sup>124</sup>. Sin embargo, en ECA no se observaron diferencias en las tasas de muerte o IM a largo plazo tras implante de SLF o *stents* convencionales<sup>124,199</sup>. A pesar de la mayor eficacia antirreestenótica de los SLF de primera generación frente a los *stents* convencionales, la tendencia a una mayor incidencia de trombosis muy tardía del *stent* observada en varios estudios es motivo de preocupación<sup>244,651,652</sup>. Aunque los SLF de primera generación representaron un gran avance en el campo de la ICP<sup>653</sup>, hoy tienen un papel irrelevante en el tratamiento de la enfermedad coronaria y se han reemplazado en gran medida por SLF de nueva generación<sup>3</sup>.

### Stents liberadores de fármacos de nueva generación

Los SLF de nueva generación se caracterizan por tener una estructura metálica formada por filamentos más finos y liberar fármacos antiproliferativos (a base de limus) contenidos en polímeros permanentes, con mejor biocompatibilidad y menor masa<sup>654,655</sup>, en polímeros biodegradables<sup>654,656-658</sup> o superficies sin polímeros<sup>659,660</sup>. Estudios recientes han mostrado la superioridad de varios SLF de nueva generación, comparados con modelos de primera generación, no solo en eficacia, sino también en seguridad<sup>128,129,661,662</sup>. Los SLF de nueva generación han tratado de resolver el problema de la trombosis muy tardía del *stent*, y su seguridad es como mínimo comparable a la de los *stents* convencionales en el seguimiento a largo plazo. La tabla 10 incluye la lista de SLF de nueva generación aprobados por la Unión Europea (marca CE) con base en los datos de ECA que incluyeron criterios clínicos de valoración. La tabla 11 muestra los SLF de nueva generación aprobados por Unión Europea, cuya eficacia se basa en hallazgos angiográficos de estudios con o sin grupo comparativo. Estas tablas proporcionan solamente un panorama temporal de los modelos disponibles hasta la fecha, ya que se espera la aparición de nuevos dispositivos y nuevos datos sobre SLF ya empleados.

**Tabla 10**

SLF de nueva generación con aprobación de CE para uso clínico con base en los resultados de estudios aleatorizados con un criterio primario clínico (por orden alfabético)

SLF	Plataforma del <i>stent</i>	Polímero de recubrimiento	Fármaco	Referencias
<i>Con recubrimiento de polímeros permanentes</i>				
Promus Element	Platino-cromo	PBMA y PVDF-HFP	Everolimus	664,665
Resolute	Cobalto-cromo	PBMA, PHMA, PVP y PVA	Zotarolimus	655,665,666
Xience	Cobalto-cromo	PBMA y PVDF-HFP	Everolimus	247, 654,667
<i>Con recubrimiento de polímeros biodegradables</i>				
Biomatrix	Acero inoxidable	PDLLA	Biolimus A9	248, 668
Nobori	Acero inoxidable	PDLLA	Biolimus A9	656,658,669
Yukon Choice PC	Acero inoxidable	PDLLA	Sirolimus	657
Orsiro	Cobalto-cromo	PLLA	Sirolimus	961
Ultimaster	Cobalto-cromo	PDLLA y PCL	Sirolimus	960

CE: conformidad europea; PBMA: poli n-butil metacrilato; PDLLA: ácido poli(D,L)-láctico; PHMA: polihexil metacrilato; PLLA: ácido poli(L)-láctico; PVA: polivinil acetato; PVDF-HFP: polivinilideno fluorido-co-hexafluoropropileno; SLF: *stents* liberadores de fármacos.

### Indicaciones para implante de SLF de nueva generación

Las mayores eficacia y seguridad de los SLF de nueva generación han permitido su uso sin restricciones en pacientes con EAC e indicación de ICP, incluidos los pacientes con diabetes, enfermedad multi-vaso y enfermedad en TCI, IAM, lesiones reestenóticas o en injerto de vena safena, y oclusión total crónica<sup>3</sup>. El implante de SLF de nueva generación se debe considerar sistemáticamente para todas la entidades clínicas y todos los subgrupos de lesiones. Los datos recientemente publicados han disipado las dudas sobre la duración del tratamiento antiagregante doble (DTAP) y los riesgos de suspender este tratamiento a los pacientes que requieren anticoagulación con NACO no dependientes de la vitamina K, pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, con complicaciones hemorrágicas o que no cumplen el régimen medicamentoso<sup>648,663</sup>.

#### 17.1.3. Stents biorreabsorbibles

Desde la introducción de los *stents* coronarios convencionales, los *stents* biorreabsorbibles, que se disuelven tras cumplir su función de soporte en la lesión del vaso coronario, han sido un objetivo constante. La combinación de una estructura reabsorbible y la capacidad de liberación de fármacos han aumentado la eficacia de estos dispositivos. Actualmente, las plataformas empleadas para estos dispositivos se basan en dos tecnologías diferentes: en una, la plataforma del *stent* se fabrica con un polímero reabsorbible, y en la otra se emplea una estructura metálica reabsorbible (magnesio)<sup>684</sup>. El proceso de reabsorción de la plataforma del *stent* puede llevar desde varios meses a 2 años, dependiendo de la composición del polímero. Hasta la fecha, se ha demostrado que los *stents* biorreabsorbibles se disuelven completamente con el paso del tiempo, restauran la vasomoción del segmento tratado y resultan en un remodelado positivo con aumento tardío de la luz vascular. En series pequeñas de pacientes con lesiones relativamente sencillas, se han obtenido resultados preliminares prometedores, similares a los de SLF de nueva generación<sup>685-687</sup>, que deben confirmarse en estudios aleatorizados más grandes antes de que se pueda establecer las indicaciones para estos dispositivos. La tabla 12 incluye una lista de los *stents* biorreabsorbibles aprobados en Europa.

#### 17.1.4. Balones farmacoactivos

El principio fundamental de los balones farmacoactivos es que, si se emplean fármacos altamente lipófilos, un tiempo de contacto muy corto entre la superficie del balón y la pared del vaso es suficiente

**Tabla 11**

SLF con la aprobación de CE con base en datos angiográficos de eficacia obtenidos en estudios con y sin distribución aleatoria (por orden alfabético)

SLF	Plataforma del <i>stent</i>	Polímero de recubrimiento	Fármaco	Referencias
<i>Con recubrimiento de polímeros permanentes</i>				
DESyne Nx	Cobalto-cromo	PBMA	Novolimus	670
STENTYS	Nitinol	PSU y PVP	Paclitaxel	671
<i>Con recubrimiento de polímeros biodegradables</i>				
Axxess	Nitinol	PDLLA	Biolimus A9	672,673
BioMime	Cobalto-cromo	PLLA y PLGA	Sirolimus	674
Combo	Acero inoxidable	PDLLA y PLGA + capa adicional de anti-CD34	Sirolimus	675
DESyne BD	Cobalto-cromo	PLLA	Novolimus	
Infinium	Acero inoxidable	PLLA, PLGA, PCL y PVP	Paclitaxel	676
MiStent	Cobalto-cromo	PLGA	Sirolimus cristalino	677
Supralimus Core	Cobalto-cromo	PLLA, PLGA, PCL y PVP	Sirolimus	678,679
Synergy	Platino-cromo	PLGA	Everolimus	680
<i>Sin polímeros</i>				
Amazonia Pax	Cobalto-cromo	-	Paclitaxel	
BioFreedom	Acero inoxidable	-	Biolimus A9	
Cre8	Cobalto-cromo	-	Sirolimus	681
Yukon Choice PF	Acero inoxidable	-	Sirolimus	682,683

CE: conformidad europea; PBMA: poli n-butil metacrilato; PCL: poli(L)-láctido co-e-caprolactona; PDLLA: ácido poli(D,L)-láctico; PLGA: poliláctido-co-glicólido; PLLA: ácido poli(L)-láctico; PSU: polisulfona; PVP: polivinil pirrolidona; SLF: *stents* liberadores de fármacos.

**Tabla 12**

Stents biorreabsorbibles liberadores de fármacos cuyos datos angiográficos de eficacia se han obtenido en estudios sin distribución aleatoria (por orden alfabético)

Dispositivo	Plataforma de administración	Polímero	Fármaco	Referencias
Absorb BVS	PLLA	PDLLA	Everolimus	685,686
DESolve	PLLA	PLLA	Novolimus	688
DREAMS	Aleación de magnesio	PLGA	Paclitaxel (versión revisada con sirolimus)	687

PDLLA: ácido poli(D,L)-láctico; PLGA: poliláctido-co-glicólido; PLLA: ácido poli(L)-láctico.

para la administración eficaz del fármaco. Tres estudios aleatorizados (PACCOCATH-I, PACCOCATH-II y PEPCAD-II)<sup>507,508,689</sup> han investigado el efecto del tratamiento con un balón recubierto de paclitaxel en la reestenosis del *stent* tras implante de *stent* convencional, mientras que en otros tres estudios se evaluó la reestenosis del *stent* en pacientes tratados fundamentalmente con SLF (análogos de la familia limus)<sup>509-511</sup>. Los resultados positivos obtenidos sin el implante de *stents* adicionales permiten esperar que los balones farmacoactivos sean una opción interesante para los pacientes con reestenosis tras implante de SLF, aunque todavía no sabemos si son tan seguros y eficaces para esta indicación como los SLF liberadores de análogos de la familia limus.

En el estudio aleatorizado PEPCAD III, la combinación de balón farmacoactivo e implante de *stents* de cromo-cobalto fue inferior al implante de *stents* liberadores de sirolimus para el tratamiento de lesiones *de novo*<sup>690</sup>. Asimismo el estudio DEB-AMI mostró que el balón farmacoactivo seguido de implante de *stent* convencional fue inferior al implante de *stent* liberador de paclitaxel en pacientes con IAMCEST<sup>691</sup>. Los resultados de un reciente estudio angiográfico indican que los balones farmacoactivos son una alternativa a los *stents* liberadores de paclitaxel para el tratamiento de lesiones en vasos coronarios pequeños<sup>692</sup>, pero en este contexto su papel no se ha comparado con SLF liberadores de análogos de la familia limus, que son más eficaces. En Europa se han aprobado varios tipos de balones farmacoactivos, cuyas características más importantes se relacionan en la tabla 13. Las diferencias entre ellos se refieren fundamentalmente al material portador del fármaco, ya que el único principio activo empleado es el paclitaxel. Aunque no se han

realizado estudios comparativos específicos, no se puede asumir un efecto de clase para todos los balones farmacoactivos<sup>693</sup>.

### 17.1.5. Otros dispositivos

El uso sistemático de la aterectomía rotacional no ha proporcionado mejores resultados tras implante de SLF<sup>698</sup>, pero estos dispositivos podrían ser necesarios en lesiones muy estrechas y calcificadas, para permitir el paso de balones y *stents*. La aterectomía rotacional está resurgiendo como técnica auxiliar para preparar la lesión antes del implante de *stent* biorreabsorbible.

**Tabla 13**

Balones farmacoactivos con aprobación de CE (por orden alfabético)

Dispositivo	Portador	Fármaco	Referencias
Danubio	BTHC	Paclitaxel	-
Dior II	Shellac	Paclitaxel	694,695
Elutax	-	Paclitaxel	693
IN.PACT Falcon	Urea	Paclitaxel	692
Moxy	Polisorbato	Paclitaxel	696
Pantera Lux	BTHC	Paclitaxel	697
Protégé NC	BTHC	Paclitaxel	-
SeQuent Please	Iopromida	Paclitaxel	507-511

BTHC: citrato de butiril-tri-hexilo; CE: conformidad europea.

## 17.2. Herramientas diagnósticas invasivas auxiliares

### 17.2.1. Ultrasonidos intravasculares

La angiografía coronaria no permite visualizar el grado de aterosclerosis de la pared arterial, mientras que con la imagen por IVUS se puede realizar en tiempo real la evaluación tomográfica del área luminal y composición, tamaño y distribución de la placa. En presencia de enfermedad difusa y remodelado, la angiografía coronaria no permite valorar adecuadamente la extensión y la gravedad de la enfermedad, comparada con la IVUS<sup>699</sup>. Aunque de naturaleza invasiva, la IVUS se ha establecido como la técnica estándar para determinar la carga aterosclerótica de la placa y se ha utilizado para evaluar el efecto de diferentes tratamientos farmacológicos en la progresión o regresión de la placa coronaria<sup>700,701</sup>.

En varios estudios que investigaron el potencial de la IVUS para reducir la incidencia de reestenosis y eventos adversos tras implante de stent convencional, se obtuvieron resultados contradictorios. La mayoría de estos estudios se centraron en la optimización de la expansión del stent guiado por IVUS. Los resultados de varios metanálisis indican que se puede obtener mejores resultados clínicos y angiográficos con la ayuda de IVUS<sup>702-704</sup>. Tras la introducción de los SLF, se ha propuesto un umbral de expansión del stent (5,0-5,5 mm<sup>2</sup>) para predecir el riesgo de complicaciones tardías. En el subgrupo de pacientes con enfermedad de TCI, los datos de estudios observacionales indican que el implante de stent guiado por IVUS se asocia con mejor supervivencia en el seguimiento clínico a largo plazo<sup>705</sup>. El uso de imagen coronaria también se ha propuesto para pacientes con fallo del stent, como reestenosis y trombosis del stent, para determinar y corregir posibles factores mecánicos subyacentes. Un estudio multicéntrico en pacientes no seleccionados (diseño «all-comers») que investigó la frecuencia, las variables de predicción y los plazos en que aparece trombosis del stent incluyó un subestudio para comparar los resultados del implante de SLF guiado por IVUS o angiografía<sup>706</sup>. El implante de SLF guiado por IVUS (pre-ICP y post-ICP en el 63% de los pacientes incluidos) se realizó en 3.349 de 8.583 pacientes (39%). En el análisis multivariable por *propensity score*, el empleo de IVUS se asoció con una reducción de las tasas de trombosis del stent confirmada o probable (HR ajustada [HRa] = 0,40; IC95%, 0,21-0,73; p = 0,003), IM (HRa = 0,66; IC95%, 0,49-0,88; p = 0,004) y MACE (HRa = 0,70; IC95%, 0,55-0,88; p = 0,003) al año. Las limitaciones más importantes de este estudio fueron la falta de distribución aleatoria y de un protocolo de actuación predeterminado según los hallazgos de la IVUS.

Además de la IVUS convencional en escala de grises, se han empleado otras técnicas de imagen basadas en IVUS para obtener información diagnóstica adicional. La evaluación de la composición de la placa puede mejorarse con el análisis de la señal de radiofrecuencia mediante distintos algoritmos diagnósticos, incluidos los que se emplean en la llamada «histología virtual».

### 17.2.2. Tomografía de coherencia óptica

La OCT es una modalidad de imagen intravascular basada en la luz que ofrece mayor resolución espacial que la IVUS (15 frente a 150 μm) y mayor precisión en la detección de estructuras intraluminales. También puede determinar la composición de la placa, incluida la presencia intraluminal de depósitos de lípidos y trombos<sup>707</sup>; más concretamente, es la única técnica que permite realizar con precisión la medición del grosor de la capa fibrosa y detectar cualquier alteración de esta, aunque sea pequeña<sup>707,708</sup>.

En su fase inicial, la vasculopatía del injerto cardiaco, que tiene importantes implicaciones pronósticas, no se puede detectar por angiografía, pero se puede visualizar por OCT o IVUS<sup>708</sup>. Además de requerir la ausencia total de sangre para obtener imágenes de la luz vascular, la OCT tiene poca penetración en la pared del vaso, por lo

que no permite evaluar con precisión la carga de la placa. Tras el implante de stent, la OCT es más precisa que la IVUS para la detección de aspectos morfológicos más sutiles, como la mala aposición del stent, trombos residuales, prolapsos de la placa o disecciones residuales, si bien todavía no se han determinado las consecuencias clínicas de estos hallazgos<sup>709,710</sup>. En las pruebas de imagen longitudinal realizadas en el seguimiento, la OCT también es más precisa que la IVUS para la evaluación del grosor neointimal y de la aposición y el recubrimiento de los *struts*. Estos hallazgos son importantes marcadores indirectos de la eficacia y la seguridad de los SLF y se emplean frecuentemente para comparar los SLF de nueva generación. Los resultados de un reciente estudio observacional retrospectivo indican que el implante de stent guiado por OCT puede mejorar los resultados clínicos<sup>711</sup>. Debido a su alta resolución, la OCT se emplea para investigar los mecanismos subyacentes al fallo del stent, como reestenosis y trombosis<sup>516</sup>. La OCT también permite caracterizar el tejido neointimal del stent y detectar la presencia de aterosclerosis nueva, que podría ser el nexo entre la reestenosis y la trombosis del stent<sup>516,712</sup>. No obstante, son necesarios más estudios para determinar la utilidad clínica de la OCT.

### 17.2.3. Reserva fraccional de flujo

La RFF es actualmente la técnica estándar para la evaluación funcional de la gravedad de la estenosis<sup>713</sup>. Si bien las técnicas de imagen proporcionan información útil (como el área luminal mínima), la RFF permite la evaluación fisiológica de las lesiones. En estudios iniciales se propuso un valor de corte de 0,75 para identificar las lesiones desencadenantes de isquemia, pero más recientemente se ha aceptado generalizadamente un valor de corte de 0,80, que se ha validado en estudios con resultados clínicos. La RFF es útil durante la coronariografía diagnóstica de pacientes con lesiones angiográficamente dudosas que no se han evaluado previamente mediante pruebas funcionales no invasivas y en pacientes con enfermedad multivascular. En los estudios DEFER y FAME, se demostraron las ventajas de evitar el tratamiento innecesario de lesiones que no tienen importancia hemodinámica<sup>50,51</sup>. Más recientemente, el estudio FAME II demostró que, en pacientes con EAC estable, el implante de SLF guiado por RFF resultó en menor necesidad de revascularización urgente que con tratamiento médico<sup>54</sup>. Mientras que la RFF requiere hiperemia máxima y estable, normalmente mediante la administración intravenosa de

#### Recomendaciones sobre la aplicación clínica de técnicas diagnósticas intracoronarias

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
RFF para identificar las lesiones coronarias hemodinámicamente relevantes en pacientes estables cuando no se dispone de evidencia de isquemia	I	A	50,51, 713
ICP guiada por RFF para pacientes con enfermedad multivascular	IIa	B	54
IVUS para algunos pacientes para optimizar el implante de stent	IIa	B	702,703, 706
IVUS para determinar la gravedad y optimizar el tratamiento de las lesiones en tronco común izquierdo no protegido	IIa	B	705
IVUS u OCT para evaluar los mecanismos de fallo del stent	IIa	C	
OCT en algunos pacientes para optimizar el implante de stents	IIb	C	

ICP: intervención coronaria percutánea; IVUS: ultrasonografía intravascular; OCT: tomografía de coherencia óptica; RFF: reserva fraccional de flujo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

adenosina, se han propuesto nuevos métodos (como el cociente de presiones en el intervalo libre de ondas [iFR]) que no requieren hipermia máxima, de modo que la prueba resulta más sencilla y, por lo tanto, se podría generalizar la aplicación de la evaluación fisiológica. Son necesarios más estudios para confirmar la utilidad de estos métodos en el proceso de toma de decisiones<sup>714</sup>. La RFF también se puede determinar a lo largo de todo el árbol coronario utilizando la información anatómica obtenida mediante TCMC<sup>715,716</sup>. Aunque se trata de una opción muy atractiva por su naturaleza no invasiva, la RFF derivada de TCMC ha de validarse en ensayos clínicos antes de poder justificar su uso en la práctica clínica.

### 17.3. Subgrupos de lesiones específicas

#### 17.3.1. Estenosis en bifurcación

Las estenosis coronarias localizadas en bifurcación son frecuentes, un 10-15% de todas las intervenciones coronarias<sup>717</sup>. Estas lesiones se definen como la estenosis de una rama principal que se localiza en el origen de una rama lateral, con o sin afectación del *ostium* de la rama lateral, y se describen mejor según la clasificación de Medina, que consiste en asignar un valor binario (1 o 0) a los tres componentes de la bifurcación (el vaso principal proximal, el vaso principal distal y la rama lateral), según estén afectados o no<sup>29</sup>.

El tratamiento percutáneo de las lesiones en bifurcación es técnicamente complejo debido a distintos factores, entre ellos, la variabilidad anatómica de las bifurcaciones, la carga y morfología de la placa, el ángulo de la bifurcación y el diámetro de la rama lateral<sup>718-724</sup>. Además, la anatomía de la bifurcación puede presentar variabilidad dinámica durante la ICP, con alteraciones o disección de la placa que podrían producir una oclusión de la rama lateral y harían necesario un reajuste de la estrategia intervencionista<sup>720</sup>.

A pesar de los numerosos intentos realizados con distintas técnicas de implante (en T, en V, con aplastamiento y sus modificaciones, *culotte*, etc.) no se ha establecido la estrategia óptima para cada subgrupo anatómico. Las variables que hay que considerar son la distribución de la placa, el tamaño de cada vaso y su territorio de irrigación (rama principal y lateral) y el ángulo de la bifurcación. El implante de *stents* únicamente en el vaso principal seguido de angioplastia provisional con o sin implante de *stent* en la rama lateral suele ser preferible al implante sistemático de *stent* en ambas ramas<sup>725,726</sup>, aunque en varios estudios se observaron resultados similares o superiores cuando se emplearon técnicas más complejas de implante<sup>727-732</sup>. Los datos de la RFF de ramas laterales indican que la angiografía sobrestima la importancia funcional de las estenosis en estas ramas. Cuando se requiere implante de dos *stents*, se recomienda la dilatación final de ambos con la técnica de *kissing*, la cual no sería necesaria si se implanta un solo *stent*<sup>733,734</sup>. Se han evaluado varios modelos de *stent* diseñados específicamente para el tratamiento de estenosis en bifurcación, con buenos resultados angiográficos y clínicos, especialmente cuando la rama lateral es > 2,5 mm.

#### Intervención coronaria percutánea en la bifurcación del tronco común izquierdo

La enfermedad de TCI no protegido está presente en un 5-7% de los pacientes sometidos a angiografía coronaria. Se debe tratar las estenosis en TCI o bifurcación preferiblemente con SLF y prestando especial atención a la elección del tamaño del *stent* y su óptima expansión durante el implante. La intervención percutánea de una lesión distal en bifurcación de TCI no protegido representa un desafío y se asocia con resultados clínicos a largo plazo más desfavorables que los obtenidos en lesiones ostiales o en el segmento principal del vaso<sup>735,736</sup>. No disponemos de suficientes datos sistemáticos para apoyar una técnica específica de implante de *stents* en las lesiones en bifurcación de TCI<sup>737</sup>.

#### 17.3.2. Oclusiones coronarias totales crónicas

Las oclusiones totales crónicas (OTC) se definen como la oclusión total del vaso, con flujo TIMI 0 en el segmento ocluido y una duración estimada de la oclusión  $\geq 3$  meses<sup>738</sup>. Los estudios angiográficos de una serie de pacientes consecutivos no tratados previamente con CABG que no habían sufrido un IM revelaron la presencia de vasos totalmente ocluidos en el 25% de los casos<sup>739</sup>. Se trató con ICP a los pacientes con OTC menos frecuentemente que a los pacientes sin OCT (el 11 frente al 36%;  $p < 0,0001$ ), y se los asignó más frecuentemente a CABG o a tratamiento médico<sup>739</sup>.

Se debe considerar el tratamiento de las OTC en presencia de síntomas o evidencia objetiva de viabilidad o isquemia en el territorio del vaso ocluido. Dados la larga duración de los procedimientos y el elevado volumen de contraste requerido, hay que considerar el potencial riesgo a largo plazo por la exposición a la radiación y el riesgo de nefropatía inducida por contraste. No se recomienda la realización de ICP *ad-hoc* para las OTC. Algunos estudios observacionales señalan que una OTC revascularizada adecuadamente confiere una ventaja en la supervivencia respecto a una revascularización fallida<sup>740-744</sup>. Además, el éxito de la recanalización de las OTC también se asoció con una mejoría más acusada de la angina y de la capacidad funcional<sup>745</sup>. En el análisis de los resultados del seguimiento a 4 años del estudio SYNTAX, la presencia de OTC fue la más potente variable predictiva de revascularización incompleta (el 46,6% en el grupo de ICP), además de tener un efecto desfavorable en los resultados clínicos, incluida la mortalidad<sup>594</sup>.

La tasa de éxito del procedimiento es más baja para las ICP de OTC que para otras lesiones, pero la tasa de complicaciones es similar<sup>746,747</sup>. En un metanálisis de trece estudios que incluyeron un total de 7.288 pacientes, la recanalización se logró en el 69% (51-74%) de los casos<sup>743</sup>. Las tasas de éxito dependen en gran medida de la habilidad del operador, la experiencia con determinadas técnicas y la disponibilidad de materiales específicos (guías y catéteres especiales o balones de perfil muy bajo). La angiografía bilateral y la IVUS son muy útiles, así como algunas técnicas especiales, como el anclaje de la guía, el acceso retrógrado y ciertas formas de manipulación de la guía (paralela, anclada)<sup>748</sup>. El acceso retrógrado a través de vías colaterales ofrece una posibilidad opcional de éxito del procedimiento cuando ha fracasado el acceso anterógrado, especialmente para las oclusiones en la arteria coronaria derecha o en la DA<sup>749</sup>. En términos generales, esta técnica no se considera como la primera opción y se suele reservar para las lesiones en que la ICP ha fracasado previamente. En un registro multicéntrico que incluyó a 175 pacientes, se obtuvo una tasa de éxito del 83,4% con el acceso retrógrado<sup>750</sup>.

En varias revisiones sistemáticas publicadas recientemente y en un estudio aleatorizado con seguimiento a largo plazo, el implante de SLF se asoció con mejores resultados clínicos, fundamentalmente por el menor riesgo de nueva revascularización que con el implante de *stents* convencionales<sup>751-754</sup>.

#### 17.3.3. Estenosis ostiales

Las lesiones del *ostium* se definen como las estenosis que afectan al segmento comprendido en los primeros 3 mm adyacentes al origen del vaso. Por su localización, la enfermedad del *ostium* se puede clasificar como aorto-ostial, no aorto-ostial o rama lateral-ostial<sup>755</sup>. Más que una manifestación de aterosclerosis coronaria, las lesiones ostiales suelen estar relacionadas con la aortitis o la exposición a radiación<sup>756-758</sup>.

Las lesiones del *ostium* suelen ser fibróticas, calcificadas y relativamente rígidas<sup>759,760</sup>. Además, oponen más resistencia a la dilatación y son propensas al retroceso elástico debido al mayor grosor del tejido muscular y elástico de la pared aórtica<sup>755</sup>. El implante de *stents* coronarios, particularmente SLF, ha mejorado la eficacia y la seguridad de los procedimientos.

Antes de proceder a la intervención percutánea de las estenosis del ostium, es fundamental tener en cuenta consideraciones y precauciones adicionales<sup>755</sup>:

1. En las lesiones aorto-ostiales, debe haberse descartado el espasmo coronario.
2. En las estenosis ostiales de la DA izquierda o la circunfleja izquierda, se decidirá si se intenta implantar el *stent* exactamente en el ostium de la arteria o si es preferible cruzar el ostium de dichas arterias e implantar el *stent* en el TCI.

La IVUS puede ser útil, especialmente en las estenosis ostiales de TCI, para evaluar el grado de calcificación, la necesidad de dispositivos adicionales y la adecuada expansión del *stent*. La determinación de la RFF puede ser de utilidad para evaluar las estenosis en posición aorto-ostial o rama lateral-ostial angiográficamente dudosas<sup>761</sup>, con especial cuidado de evitar que el catéter guía se encuentre enclavado en el ostium coronario, y empleando la vía intravenosa para la administración de adenosina, en lugar de la vía intracoronaria.

En las lesiones aorto-ostiales la selección del catéter guía es muy importante para evitar la intubación profunda y no afectar al flujo coronario.

La preparación de la lesión mediante aterectomía rotacional y otros dispositivos especiales empleados para cortar o pulverizar la placa puede ser útil en las lesiones ostiales muy rígidas y calcificadas<sup>762-765</sup>.

Los SLF son los dispositivos de elección para el tratamiento de las estenosis ostiales.

El implante de *stent* en el ostium coronario conlleva una gran dificultad técnica, por lo que se han descrito técnicas específicas para un óptimo implante de *stent* en esta posición<sup>766-768</sup>.

El tratamiento de las lesiones reestenóticas y la estenosis del injerto de vena safena se tratan en la sección 14.

#### Recomendaciones sobre el tratamiento de subgrupos de lesiones específicas

Recomendación	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Debe considerarse implante de SLF para las ICP de lesiones ostiales	Ila	B	769-772
Para las ICP de lesiones en bifurcación, el tratamiento de elección debe ser implante de <i>stents</i> únicamente en el vaso principal, seguido de angioplastia provisional con balón, con o sin implante de <i>stents</i> en la rama lateral	Ila	A	725-731
Debe considerarse la recanalización percutánea de las OTC cuando se prevé una reducción de la isquemia en el territorio miocárdico correspondiente o el alivio de los síntomas anginosos	Ila	B	740-743, 745
Puede considerarse la recanalización retrógrada de las OTC cuando ha fracasado el acceso anterógrado o como primera estrategia en algunos pacientes seleccionados	Iib	C	

ICP: intervención coronaria percutánea; OTC: oclusión total crónica; SLF: *stents* liberadores de fármacos.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

## 18. TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

En la selección del tratamiento antitrombótico, lo que incluye el momento de inicio, la combinación de fármacos y la duración del tratamiento, se debe tener en cuenta tanto el contexto clínico (enfermedad coronaria estable, SCASEST, IAMCEST) como la urgencia y el tipo de intervención (ICP o CABG). Para obtener la máxima eficacia del tra-

tamiento y reducir el riesgo de sangrado, se debe evaluar individualmente el riesgo isquémico y hemorrágico del paciente.

### 18.1. Intervención coronaria percutánea en la enfermedad arterial coronaria estable

#### 18.1.1. Tratamiento antiagregante oral

El DTAP consiste en una dosis oral de carga de 150-300 mg de ácido acetilsalicílico (AAS), o bolo intravenoso de 80-150 mg, seguida de una dosis oral diaria de 75-100 mg, además de una dosis de carga de 300-600 mg de clopidogrel seguida de una dosis diaria de 75 mg<sup>773-775</sup>. El AAS inhibe de manera irreversible la ciclooxigenasa 1 (COX-1) plaquetaria, y alcanza la inhibición completa con una dosis diaria mantenida  $\geq 75$  mg. Al contrario que sus efectos antiagregantes, los efectos secundarios gastrointestinales aumentan con el aumento de la dosis. La relación óptima entre el riesgo y el beneficio parece que se obtiene con una dosis de AAS de 75-150 mg/día<sup>774,776</sup>.

No hay datos sobre el beneficio de la administración sistemática de una dosis de precarga de clopidogrel antes de la angiografía diagnóstica en la EAC estable<sup>777</sup>. Para pacientes programados para ICP electiva, cuya anatomía coronaria se conoce, se recomienda una dosis de carga  $\geq 600$  mg de clopidogrel. Se ha propuesto la administración de dosis de mantenimiento más altas (150 mg) para pacientes con riesgo trombotico alto (en caso de diabetes, IM recurrente, trombosis del *stent* temprana o tardía y lesiones complejas o en situaciones potencialmente mortales por riesgo de oclusión del vaso), pero en ningún estudio se ha establecido el beneficio a corto o largo plazo de una dosis de mantenimiento de clopidogrel 150 mg/día. Concretamente, el estudio GRAVITAS no logró demostrar el beneficio de una dosis doble de mantenimiento de clopidogrel en pacientes considerados no respondedores<sup>778</sup>.

Se recomienda tratamiento con un solo antiagregante indefinidamente. Se ha de instruir a los pacientes para que no interrumpan prematuramente el tratamiento antiagregante oral después del implante de *stents* por el riesgo de trombosis del *stent* e IM<sup>774,779</sup>. Los datos del registro PARIS (*Patterns of Non-Adherence to Anti-Platelet Regimens In Stented Patients*) indican que la incidencia de complicaciones cardíacas tras la suspensión del DTAP depende de las circunstancias clínicas y de las razones para suspender el tratamiento, y que dichas complicaciones se atenúan con el paso del tiempo<sup>648</sup>. En la mitad de los casos, la suspensión del tratamiento durante los primeros 2 años tras el implante de *stent* fue recomendada por el médico y no se asoció con ningún evento adverso. La interrupción del tratamiento por sangrado o falta de adherencia representó el 14% de los casos de suspensión y se asoció con un aumento significativo del riesgo de MACE, aunque esta asociación se atenuó a partir de los 30 días. Aunque la contribución de la suspensión del DTAP al riesgo cardíaco es pequeña, de modo que pone en duda el paradigma actual de tratamiento antiagregante prolongado tras la ICP para pacientes estables, los datos de este registro señalan la importancia de instruir a los pacientes.

#### 18.1.2. Tratamiento antiagregante intravenoso

Estudios recientes no han demostrado un beneficio adicional de administrar anti-GPIIb/IIIa tras una dosis de carga de clopidogrel 600 mg<sup>780-782</sup>. No obstante, los datos de alguna experiencia puntual indican que los anti-GPIIb/IIIa pueden ser útiles en situaciones de rescate (como en caso de formación de trombos, flujo lento o riesgo de oclusión durante el procedimiento)<sup>86</sup>. El uso de cangrelor se trata en el apartado 18.4.2.

#### 18.1.3. Anticoagulación

El estudio REPLACE 2 demostró que los resultados del tratamiento con bivalirudina e inhibición provisional de la GPIIb/IIIa son similares a

**Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico para pacientes con enfermedad coronaria estable que son sometidos a ICP**

Recomendaciones para ICP	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<i>Pretratamiento con antiagregantes plaquetarios</i>			
Se recomienda el tratamiento con 600 mg de clopidogrel para pacientes de ICP electiva una vez que se conozca la anatomía coronaria y se haya decidido proceder a ICP, preferiblemente se administrará al menos 2 h antes del procedimiento	I	A	789-792
Puede considerarse el pretratamiento con clopidogrel en pacientes con alta probabilidad de EAC significativa	IIb	C	
Para pacientes que reciben dosis de mantenimiento de 75 mg clopidogrel, puede considerarse una nueva dosis de carga de 600 mg o más una vez confirmada la indicación de ICP	IIb	C	
<i>Tratamiento antiagregante durante la ICP</i>			
Está indicada la administración de AAS antes de implante electivo de stents	I	B	776,793, 794
Se recomienda la administración de una dosis de carga de AAS 150-300 mg oral (u 80-150 mg i.v.) si el paciente no está pretratado	I	C	
El clopidogrel (dosis de carga de 600 mg o más y 75 mg/día de mantenimiento) está recomendado para el implante electivo de stents	I	A	795-798
Solo debe considerarse la administración de anti-GPIIb/IIIa en situaciones de rescate	IIa	C	
<i>Tratamiento antiagregante tras implante de stents</i>			
Está indicada la administración de DTAP durante al menos 1 mes tras el implante de stents metálicos	I	A	791, 799-801
El DTAP está indicado durante 6 meses tras implante de SLF	I	B	799,802, 803
Puede considerarse una duración más corta del DTAP (< 6 meses) tras el implante de SLF en pacientes con alto riesgo de sangrado	IIb	A	804,805
Se recomienda tratamiento con un antiagregante plaquetario indefinidamente, AAS por lo general	I	A	776,794
Se recomienda instruir a los pacientes sobre la importancia de cumplir con el tratamiento antiagregante	I	C	
El DTAP se puede prolongar durante más de 6 meses en pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrado	IIb	C	
<i>Tratamiento anticoagulante</i>			
Heparina no fraccionada 70-100 U/kg	I	B	806
Bivalirudina (bolo de 0,75 mg/kg, seguido de infusión de 1,75 mg/kg/h hasta 4 h después del procedimiento) en caso de trombocitopenia inducida por heparina	I	C	
Bivalirudina (bolo de 0,75 mg/kg, seguido de infusión de 1,75 mg/kg/h durante el procedimiento) en pacientes con alto riesgo de sangrado	IIa	A	783-785
Enoxaparina i.v. 0,5 mg/kg	IIa	B	786,788, 807

AAS: ácido acetilsalicílico; DTAP: doble tratamiento antiagregante plaquetario; EAC: enfermedad arterial coronaria; GP: glucoproteína; ICP: intervención coronaria percutánea; i.v.: intravenoso; SLF: stents liberadores de fármacos.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

los del tratamiento con heparina no fraccionada (HNF) e inhibición rutinaria de la GPIIb/IIIa durante la ICP de pacientes con EAC estable<sup>783</sup>. Más tarde, el estudio ISAR-REACT 3, que incluyó a pacientes tratados previamente con clopidogrel, mostró resultados clínicos similares para la bivalirudina y la HNF<sup>784</sup>, pero las dosis de HNF empleadas eran más altas (140 U/kg) que las recomendadas, y esto llevó a un exceso de riesgo de complicaciones hemorrágicas importantes, especialmente para los pacientes en los que se empleó el acceso femoral para la ICP. Teniendo en cuenta los resultados de las variables primarias y la tendencia observada a menor riesgo de IM, la anticoagulación con HNF (bolo intravenoso de 70-100 U/kg) sigue siendo el tratamiento anticoagulante estándar para la ICP electiva. En pacientes de ICP con biomarcadores negativos, la bivalirudina redujo la incidencia de sangrado sin afectar a la mortalidad, por lo que se puede considerar su administración a pacientes con alto riesgo de sangrado<sup>785</sup>.

El estudio STEEPLE demostró menor incidencia de sangrado en pacientes tratados con enoxaparina intravenosa (dosis de 0,5 mg/kg; p = 0,01; dosis de 0,75 mg/kg, p = 0,05) y una reducción del 57% de sangrado mayor para las dos dosis empleadas (p < 0,01 para ambas dosis), comparada con la HNF, con una eficacia similar<sup>786</sup>. Sin embargo, solo se observó un beneficio significativo con respecto al objetivo primario en el grupo asignado a la dosis más baja, aunque el estudio se interrumpió prematuramente por observarse una tendencia no signifi-

ficativa a un exceso de mortalidad, que no se relacionó con complicaciones isquémicas y no se confirmó al año de seguimiento<sup>787</sup>. Un metanálisis reciente confirmó el favorable perfil de seguridad de este tratamiento<sup>788</sup>.

## 18.2. Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

El aumento de riesgo de complicaciones isquémicas se asocia con cambios dinámicos en el segmento ST y con elevaciones de troponinas (indicaciones primarias) con diabetes, puntuación GRACE > 140, función del VI < 40%, aclaramiento de creatinina < 60 ml/min, ICP reciente y angina post-IM (indicaciones secundarias)<sup>180</sup>. El riesgo de sangrado se puede estimar mediante métodos de estratificación del riesgo que siguen siendo válidos a pesar del mayor uso del acceso radial para la ICP<sup>808,809</sup>.

### 18.2.1. Tratamiento antiagregante oral

El DTAP consiste en una dosis oral de carga de 150-300 mg de AAS o bolo intravenoso de 80-150 mg, seguida de una dosis oral diaria de 75-100 mg y un antagonista de los receptores de P2Y<sub>12</sub>, como se explica a continuación<sup>774</sup>.

### Prasugrel y ticagrelor

En el estudio TRITON-TIMI 38 se demostró el efecto beneficioso del tratamiento con prasugrel (dosis de carga de 60 mg y mantenimiento con 10 mg/día), un profármaco que bloquea irreversiblemente los receptores plaquetarios del P2Y<sub>12</sub> con un efecto antiplaquetario rápido y potente, en relación con el objetivo combinado de eventos isquémicos, frente al clopidogrel (dosis de carga de 600 mg); ambos tratamientos se iniciaron en el laboratorio de cateterismo tras la angiografía diagnóstica de pacientes no tratados previamente con tienopiridinas<sup>518</sup>. No se incluyó en el estudio a los pacientes con SCASEST que recibían tratamiento conservador. La incidencia de complicaciones cardiovasculares recurrentes fue menor en el grupo tratado con prasugrel (el 11,2 frente al 9,3%; RRR = 0,82; IC95%, 0,73-0,93; p = 0,002), fundamentalmente por el menor riesgo de IM (el 9,2 frente al 7,1%; RRR = 23,9%; IC95%, 12,7-33,7; p < 0,001). Las complicaciones graves de sangrado fueron más frecuentes en el grupo de prasugrel que en el de clopidogrel (clasificación de sangrado mayor TIMI sin CABG, el 2,4 frente al 1,8%; HR = 1,32; IC95%, 1,03-1,68; p = 0,03), fundamentalmente a causa de un aumento de los sangrados espontáneos (el 1,6 frente al 1,1%; HR = 1,51; IC95%, 1,09-2,08; p = 0,01), pero también de complicaciones hemorrágicas mortales (el 0,4 frente al 0,1%; HR = 4,19; IC95%, 1,58-11,11; p = 0,002). La incidencia de sangrado también fue mayor en el grupo de pacientes tratados con prasugrel referidos a CABG precoz. A excepción de los pacientes con mayor riesgo de sangrado, el prasugrel proporciona un beneficio significativamente superior que el clopidogrel con respecto a las complicaciones cardiovasculares (HR = 0,74; IC95%, 0,66-0,84; p < 0,001), sin un incremento significativo de sangrado mayor (HR = 1,24; IC95%, 0,91-1,69; p = 0,17)<sup>518</sup>. En pacientes diabéticos ingresados por SCA, el prasugrel tiene mayor efecto terapéutico que el clopidogrel, sin un aumento importante de sangrado<sup>37</sup>. Se debe considerar el tratamiento con prasugrel para los pacientes que, pese a cumplir el tratamiento con clopidogrel, sufren trombosis del *stent*<sup>810</sup>. El prasugrel está contraindicado para pacientes con ictus o AIT previos y, generalmente, no se recomienda para pacientes mayores de 75 años. Si después de la evaluación individualizada del riesgo-beneficio se considera necesario tratar con prasugrel a un paciente de 75 o más años o con bajo peso corporal (< 60 kg), se ha de prescribir una dosis de carga de 60 mg seguida de dosis de mantenimiento reducidas a 5 mg.

Alternativamente se puede administrar ticagrelor<sup>811</sup>. El ticagrelor (dosis de carga de 180 mg y dosis de mantenimiento de 90 mg/12 h) es una ciclopentiltriazolopirimidina oral que inhibe de forma reversible el P2Y<sub>12</sub> y tiene una vida media en plasma de 6-12 h. En el estudio PLATO se aleatorizó a los pacientes con SCA a tratamiento con ticagrelor o clopidogrel, con o sin dosis de carga de clopidogrel e independientemente de la estrategia invasiva o no invasiva. El ticagrelor mostró resultados superiores respecto al objetivo combinado de eventos isquémicos (el 11,7% en el grupo de clopidogrel y el 9,8% en el de ticagrelor; HR = 0,84; IC95%, 0,77-0,92; p < 0,001) y mortalidad (el 5,1 frente al 4,0%; HR = 0,79; IC95%, 0,69-0,91; p = 0,001)<sup>341</sup>. Los pacientes con SCASEST de riesgo moderado-alto sometidos a ICP podrían recibir una dosis de carga adicional de 300 mg de clopidogrel (con enmascaramiento, dosis de carga total de 600 mg) o placebo tras la administración de la primera dosis de carga. Los pacientes con diagnóstico final de IAMSEST tuvieron una incidencia del objetivo primario significativamente menor en el grupo de ticagrelor que en el de clopidogrel (el 11,4 frente al 13,9%; HR = 0,83; IC95%, 0,73-0,94), a diferencia de los pacientes con diagnóstico final de angina inestable (el 8,6 frente al 9,1%; HR = 0,96; IC95%, 0,75-1,22). La tasa de sangrado mayor según la clasificación TIMI sin CABG, que fue similar a la obtenida con prasugrel en el estudio TRITON-TIMI-38, fue más alta en el grupo de ticagrelor que en el de clopidogrel (el 2,8 frente al 2,2%; HR = 1,25; IC95%, 1,03-1,53; p = 0,03). La incidencia de sangrado mayor según la clasificación TIMI con CABG fue del 5,3% de los pacien-

tes tratados con ticagrelor y el 5,8% del grupo de clopidogrel. No hubo diferencias en la tasa total de hemorragia mortal (el 0,3% de ambos grupos), a pesar de una tasa más alta de hemorragia intracraneal mortal en el grupo de ticagrelor (el 0,1 frente al 0,001%; p = 0,02). El ticagrelor se asoció con un aumento de la tasa de efectos adversos, incluida la disnea, aumento de la frecuencia de pausas ventriculares y elevaciones asintomáticas de las concentraciones de ácido úrico<sup>180</sup>.

### Clopidogrel

El clopidogrel es un profármaco que se convierte en metabolitos activos mediante una reacción en dos fases que afecta a las enzimas del citocromo P450 (CYP450) y produce un bloqueo irreversible de los receptores del P2Y<sub>12</sub>. Comparado con prasugrel y ticagrelor, la conversión del clopidogrel tiene una acción más lenta y biodisponibilidad oral más variable. En el estudio CURRENT-OASIS-7 se investigó la superioridad de un régimen doble de clopidogrel (dosis de carga de 600 mg, seguida de dosis de 150 mg desde el día 2 al día 7, seguida de dosis de mantenimiento de 75 mg) frente a un régimen estándar de clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de dosis de mantenimiento de 75 mg) en pacientes con SCA tratados con estrategias conservadora o invasiva. En términos generales, el régimen de dosis más altas no fue más efectivo que el convencional, con similares tasas a 30 días del criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular, IM e ictus (el 4,2 frente al 4,4%; HR = 0,94; IC95%, 0,83-1,06; p = 0,30), pero se asoció con un aumento de las tasas de sangrado mayor TIMI a los 30 días (el 1,7 frente al 1,3%; HR = 1,26; IC95%, 1,03-1,54; p = 0,03) y de la necesidad de transfusión sanguínea (el 2,2 frente al 1,7%; HR = 1,28; IC95%, 1,07-1,54; p = 0,01)<sup>519</sup>. No se observaron diferencias en el objetivo primario de eficacia según la dosis de AAS (alta o baja) ni en el objetivo primario de seguridad (sangrado mayor). En el análisis de los resultados del subgrupo predeterminado de 17.263 pacientes con SCA sometidos a ICP, el régimen de dosis doble de clopidogrel se asoció con una reducción del 14% en la incidencia de eventos cardiovasculares (el 3,9 frente al 4,5%; HR = 0,86; IC95%, 0,74-0,99; p = 0,039); sin embargo, para la interacción se obtuvo p = 0,03 y no se cumplió el objetivo predeterminado (p < 0,01) para que estos resultados se considerasen estadísticamente significativos. Por lo tanto, el beneficio quedó formalmente restringido a una reducción del 31% del riesgo de trombosis del *stent* (el 1,6 frente al 2,3%; HR = 0,69; IC95%, 0,56-0,87; p = 0,001)<sup>812</sup>. El sangrado mayor fue más frecuente con el régimen de dosis doble de clopidogrel que con el convencional (el 1,6 frente al 1,1%; HR = 1,41; IC95%, 1,09-1,83; p = 0,009). Es difícil determinar el impacto de la estrategia de 1 semana de tratamiento con dosis de 150 mg. El impacto del tratamiento con AAS a dosis altas o bajas no tuvo diferencias en los resultados del objetivo primario de valoración (el 4,1 frente al 4,2%; HR = 0,98; IC95%, 0,84-1,13; p = 0,76) ni en los resultados de seguridad (sangrado mayor, el 1,5 frente al 1,3%; HR = 1,18; IC95%, 0,92-1,53; p = 0,20). Con base en estos hallazgos, el régimen de clopidogrel con dosis de carga de 600 mg y dosis de mantenimiento de 150 mg durante la primera semana se puede considerar solo cuando el prasugrel o el ticagrelor no estén disponibles o estén contraindicados.

### 18.2.2. Tratamiento antiagregante intravenoso

Antes de la introducción del DTAP, los estudios realizados sobre el tratamiento con anti-GPIIb/IIIa en pacientes sometidos a angioplastia convencional o implante de *stents* demostraron una menor incidencia de eventos isquémicos con los anti-GPIIb/IIIa combinados con HNF que con la HNF sola, fundamentalmente por una reducción de la incidencia de IM<sup>813</sup>. En el estudio ISAR-REACT 2, se mantuvo este beneficio con respecto al objetivo de valoración combinado de muerte, IM o RVD urgente a los 30 días, a pesar del pretratamiento con clopidogrel con una dosis de carga de 600 mg en pacientes con IAMSEST (el 13,1 frente al 18,3%; RR = 0,71; IC95%, 0,54-0,95; p = 0,02), pero no en los



pacientes con angina inestable sin elevación de biomarcadores (el 4,6 frente al 4,6%; RR = 0,99; IC95%, 0,56-1,76; p = 0,98)<sup>814</sup>.

En el estudio ACUITY, que comparó el tratamiento con bivalirudina sola (y anti-GPIIb/IIIa de rescate en el 7,4%) frente al tratamiento con HNF combinada con anti-GPIIb/IIIa, se demostró mayor beneficio con la bivalirudina sola en la variable combinada de complicaciones isquémicas y hemorrágicas a los 30 días (el 10,1 frente al 11,7%; RR = 0,86; IC95%, 0,77-0,97; p = 0,02), fundamentalmente por una reducción de las complicaciones hemorrágicas graves (el 3,0 frente al 5,7%; RR = 0,53; IC95%, 0,43-0,65; p < 0,001), sin un aumento importante de las complicaciones isquémicas (el 7,8 frente al 7,3%; RR = 1,08; IC95%, 0,93-1,24; p = 0,32)<sup>815</sup>. El beneficio de la bivalirudina se observó independientemente de que los anti-GPIIb/IIIa se administraran antes o después de la coronariografía y se mantuvo durante el primer año de seguimiento<sup>816</sup>. En el más reciente estudio ISAR-REACT 4, de pacientes con IAMSEST sometidos a ICP, no se observó un beneficio significativo con la administración de HNF combinada con abciximab, comparada con la bivalirudina sola. La incidencia del objetivo de valoración compuesto de muerte, IM recurrente, RVD urgente o sangrado mayor en los primeros 30 días fue del 10,9% en el grupo de heparina y abciximab, frente al 11,0% del grupo de bivalirudina (RR = 0,99; IC95%, 0,74-1,32; p = 0,94)<sup>817</sup>. Sin embargo, el tratamiento con heparina y abciximab se asoció con una tasa de sangrado mayor significativamente más alta que la bivalirudina (el 4,6 frente al 2,6%; RR = 1,84; IC95%, 1,10-3,07; p = 0,02).

Al igual que los estudios ACUITY e ISAR-REACT 4, el estudio EARLY-ACS no confirmó el beneficio de administrar eptifibatida antes de la

coronariografía, con o sin tratamiento previo con clopidogrel (el 9,3 frente al 10,0%; OR = 0,92; IC95%, 0,80-1,06; p = 0,23), y eptifibatida se asoció con mayor riesgo de sangrado (clasificación TIMI de sangrado mayor, el 2,6 frente al 1,8%; OR = 1,42; IC95%, 1,07-1,89; p = 0,02)<sup>357</sup>.

En el estudio TRITON-TIMI 38, 7.414 pacientes (el 54,5% de la población total del estudio) recibieron un anti-GPIIb/IIIa y, en términos de reducción del riesgo de muerte cardiovascular, IM e ictus, el tratamiento con prasugrel se asoció con un claro beneficio independientemente de la administración de anti-GPIIb/IIIa, comparado con clopidogrel, (con anti-GPIIb/IIIa, HR = 0,76; IC95%, 0,64-0,90; sin anti-GPIIb/IIIa, HR = 0,78; IC95%, 0,63-0,97; p = 0,83 para la interacción). El riesgo de sangrado mayor o menor según la clasificación TIMI no fue significativamente distinta con prasugrel que con clopidogrel, independientemente de que los pacientes recibieran o no anti-GPIIb/IIIa (p = 0,19 para la correlación)<sup>818</sup>.

En términos generales, no hay evidencia de un beneficio adicional de usar sistemáticamente anti-GPIIb/IIIa antes de la coronariografía en pacientes con SCASEST.

### 18.2.3. Anticoagulación

Como norma general, se debe evitar el cambio de antitrombinas (a excepción de la adición de HNF a fondaparinux), particularmente de HNF a heparina de bajo peso molecular (HBPM)<sup>819,820</sup>, y la suspensión del tratamiento con antitrombinas tras la ICP, excepto en algunas situaciones concretas (p. ej., aneurisma o trombo en VI, FA, reposo prolongado o aplazamiento de la retirada de introductores arteriales).

#### Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico en pacientes con SCASEST sometidos a ICP

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<i>Tratamiento antiagregante</i>			
Se recomienda la administración de AAS para todos los pacientes sin contraindicaciones con una dosis inicial oral de carga de 150-300 mg (o 80-150 mg i.v.), seguida de dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día a largo plazo, independientemente de la estrategia de tratamiento	I	A	774,776, 794
Se recomienda añadir un inhibidor del P2Y <sub>12</sub> al tratamiento con AAS y mantenerlo 12 meses, excepto si hay contraindicaciones, como un riesgo excesivo de sangrado. Las opciones son:	I	A	337,341, 825
• Prasugrel (dosis de carga de 60 mg, seguida de 10 mg/día) para pacientes con anatomía coronaria conocida que van a someterse a ICP, siempre que no haya contraindicaciones	I	B	337
• Ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, seguida de 90 mg/12 h) para pacientes con riesgo moderado-alto de complicaciones isquémicas, independientemente de la estrategia inicial de tratamiento, incluidos los pacientes pretratados con clopidogrel, siempre que no haya contraindicaciones	I	B	341
• Clopidogrel (dosis de carga de 600 mg, seguida de 75 mg/día), solo cuando el prasugrel o el ticagrelor no estén disponibles o estén contraindicados	I	B	812,825
Debe considerarse la administración de anti-GPIIb/IIIa para situaciones de rescate o ante complicaciones trombóticas	IIa	C	
No se recomienda el pretratamiento con prasugrel para pacientes anatomía coronaria desconocida	III	B	826
No se recomienda el pretratamiento con anti-GPIIb/IIIa para pacientes con anatomía coronaria desconocida	III	A	357,815
<i>Tratamiento anticoagulante</i>			
Se recomienda tratamiento anticoagulante además del tratamiento antiagregante durante las ICP para todos los pacientes	I	A	180
La elección del tratamiento anticoagulante depende de los riesgos isquémico y hemorrágico, además del perfil de eficacia y seguridad del fármaco elegido	I	C	
Se recomienda la administración de bivalirudina (bolo de 0,75 mg/kg, seguido de 1,75 mg/kg/h hasta 4 h después del procedimiento) como alternativa a la HNF + un anti-GPIIb/IIIa durante las ICP	I	A	815-817
La HNF es el anticoagulante recomendado para las ICP de pacientes que no pueden tomar bivalirudina	I	C	
Para pacientes en tratamiento con fondaparinux (2,5 mg/día s.c.), está indicada la administración de un único bolo de HNF (85 o 60 UI/kg en caso de uso concomitante de anti-GPIIb/IIIa) durante la ICP	I	B	827
Debe considerarse el tratamiento anticoagulante con enoxaparina en las ICP de pacientes pretratados con enoxaparina s.c.	IIa	B	788
Debe considerarse suspender la anticoagulación tras el procedimiento invasivo, salvo que haya otras indicaciones	IIa	C	
No se recomienda el cambio de tratamiento con HNF a HBPM	III	B	820

AAS: ácido acetilsalicílico; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

Para pacientes SCA de alto riesgo evidenciado por la detección de biomarcadores positivos, con cambios en el segmento ST o una puntuación GRACE > 140 a los que se pretende someter a ICP urgente o inmediata, se recomienda la administración de bivalirudina y un anti-GPIIb/IIIa condicional como alternativa a la combinación de HNF y un anti-GPIIb/IIIa, especialmente para pacientes con alto riesgo de sangrado. El estudio ACUITY demostró la superioridad de la bivalirudina sobre un régimen de HNF o HBPM más un anti-GPIIb/IIIa, régimen que ya había demostrado su superioridad sobre la heparina sola<sup>815</sup>. Para pacientes con IAMSEST sometidos a ICP, el estudio ISAR-REACT 4 presentó pruebas adicionales a favor de la bivalirudina, con un perfil de seguridad superior al de la combinación de HNF y abciximab. El uso de bivalirudina permite reservar la opción de administrar un anti-GPIIb/IIIa en situaciones de rescate<sup>817</sup>. Sin embargo, para los pacientes de riesgo bajo que reciben tratamiento previo con clopidogrel, la bivalirudina no parece ofrecer ninguna ventaja comparada con la heparina<sup>821</sup>. Hay que señalar que la mayoría de los datos que apoyan el uso de bivalirudina proceden de estudios en los que el comparador empleado era la combinación de HNF y un anti-GPIIb/IIIa, una combinación que ya no se emplea habitualmente en la práctica clínica.

En un número importante de casos, los pacientes son sometidos a un cateterismo después de una fase de tratamiento conservador. Muchos de estos pacientes reciben tratamiento con fondaparinux, un inhibidor indirecto del factor Xa, como recomiendan las guías de práctica clínica con base en los resultados del estudio OASIS 5<sup>180,822</sup>. En ese estudio, la tasa combinada de eventos isquémicos fue similar en los grupos de fondaparinux y enoxaparina, pero las complicaciones graves de sangrado fueron menos frecuentes con fondaparinux, además de observarse una reducción de las tasas de mortalidad e ictus a largo plazo. Debido a la mayor incidencia de trombosis asociada al catéter en pacientes sometidos a ICP y tratados con fondaparinux solo, se debe añadir una dosis intravenosa completa de HNF (85 U/kg) para prevenir la formación de trombos<sup>823</sup>.

Los primeros estudios realizados en pacientes con SCA, que recibían fundamentalmente tratamiento conservador, demostraron la superioridad de la enoxaparina sobre la HNF<sup>824</sup>. En estudios más recientes en el contexto de la ICP, no se ha demostrado la ventaja de la enoxaparina sobre la HNF cuando el tratamiento anticoagulante previo a la aleatorización no coincidía con el tratamiento del estudio o cuando se cambiaba el tratamiento después de la aleatorización<sup>819,820</sup>. En un metanálisis reciente sobre pacientes con SCASEST, se observó un beneficio de la enoxaparina frente a la HNF para la reducción de la mortalidad y las complicaciones hemorrágicas<sup>788</sup>.

### 18.3. Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Los pacientes a los que se va a someter a ICP primaria deben recibir DTAP con AAS y un bloqueador del receptor de P2Y<sub>12</sub> tan pronto como sea posible antes de la angiografía, además de un anticoagulante por vía parenteral.

#### 18.3.1. Tratamiento antiagregante oral

Se debe administrar una dosis oral de carga de 150-300 mg de AAS (o 80-150 mg i.v.) seguida de 75-100 mg/día para asegurar la inhibición de la agregación plaquetaria dependiente del TXA<sub>2</sub><sup>887</sup>.

Los inhibidores de P2Y<sub>12</sub> preferidos son el prasugrel (dosis oral de carga de 60 mg; dosis de mantenimiento de 10 mg) y el ticagrelor (dosis oral de carga de 180 mg; dosis de mantenimiento de 90 mg/12 h)<sup>341,518</sup>. En el subgrupo de pacientes con IAMCEST sometidos a ICP del estudio TRITON-TIMI 38, el beneficio del prasugrel para la variable primaria frente a clopidogrel se mantuvo constante durante 15 meses de seguimiento (el 10,0 frente al 12,4%; HR = 0,79; IC95%, 0,65-0,97; p = 0,02), sin un aumento significativo del riesgo de sangrado sin CABG (el 2,4 frente al 2,1%; HR = 1,11; IC95%, 0,70-1,77; p = 0,65). El riesgo de trombosis del *stent* fue menor (el 1,6 frente al 2,8%; HR = 0,58; IC95%, 0,36-0,93;

p = 0,02), así como la mortalidad cardiovascular (el 1,4 frente al 2,4%; HR = 0,61; IC95%, 0,37-1,00; p = 0,047)<sup>828</sup> a favor del prasugrel en el seguimiento a 30 días y a 15 meses (el 2,4 frente al 3,4%; HR = 0,74; IC95%, 0,50-1,09; p = 0,129). Hay que señalar que dos tercios de los pacientes con IAMCEST se sometieron a ICP como estrategia primaria de revascularización y un tercio se sometió a ICP secundaria o tardía después de recibir fibrinólisis o por falta de revascularización precoz. El prasugrel está contraindicado para pacientes con ictus o AIT previos. En general, el tratamiento con prasugrel no está recomendado para pacientes mayores de 75 años. Para el grupo de edad ≥ 75 años, si después de la evaluación individualizada del riesgo-beneficio el tratamiento con prasugrel se considera necesario, se prescribirá una dosis de carga de 60 mg seguida de dosis de mantenimiento reducidas a 5 mg<sup>811</sup>. Para pacientes con peso corporal < 60 kg, también se recomiendan dosis de mantenimiento de 5 mg, pues se ha demostrado que producen una disminución de la reactividad plaquetaria (en la misma medida que 10 mg/día de prasugrel en pacientes con más peso corporal) y mayor inhibición plaquetaria que el tratamiento con 75 mg/día de clopidogrel, con tasas de sangrado similares<sup>829</sup>.

En el subgrupo de pacientes con IAMCEST del estudio PLATO, el beneficio del ticagrelor sobre el clopidogrel para la variable primaria de valoración (el 9,4 frente al 10,8%; HR = 0,87; IC95%, 0,75-1,01; p = 0,07; p = 0,29 para la correlación)<sup>823</sup> fue coherente con los resultados totales, sin un aumento del riesgo de sangrado (clasificación de sangrado mayor TIMI sin CABG, el 2,5 frente al 2,2%; HR = 1,09; IC95%, 0,80-1,48; p = 0,60) y con tendencia a menor riesgo de mortalidad cardiovascular al año (el 4,7 frente al 5,4%; HR = 0,84; IC95%, 0,69-1,03; p = 0,07). En el análisis de los datos combinados de 48.599 pacientes, el 94% de ellos con SCA y el 84% sometido a ICP, los nuevos inhibidores de P2Y<sub>12</sub>, incluidos prasugrel y ticagrelor, se asociaron con una reducción de la mortalidad sin un exceso significativo de sangrado mayor en pacientes con IAMCEST<sup>830</sup>.

No obstante, no hay que olvidar que no se debe emplear estos potentes fármacos (prasugrel y ticagrelor) en pacientes con ictus hemorrágico previo o enfermedad hepática moderada o grave. En caso de no disponer de estos fármacos o que estén contraindicados, se puede administrar alternativamente una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel, de acuerdo con los resultados del análisis del grupo de ICP del estudio CURRENT-OASIS 7<sup>812</sup>.

#### 18.3.2. Tratamiento antiagregante intravenoso

En varios estudios realizados antes de la introducción del pretratamiento con tienopiridinas, en los que se empleó fundamentalmente abciximab (bolo i.v. seguido de infusión de 0,125 µg/kg/min hasta un máximo de 10 µg/min durante 12 h), se documentó el beneficio clínico de los anti-GPIIb/IIIa como tratamiento coadyuvante a la ICP realizada con HNF<sup>242,831-833</sup>. Asimismo, en un metanálisis sobre la combinación de anti-GPIIb/IIIa con abciximab, se observaron mejores resultados de supervivencia en el seguimiento al año<sup>831</sup>.

En el estudio FINESSE, se investigó si la administración de anti-GPIIb/IIIa en el momento del primer contacto médico mejoraba la eficacia clínica de este fármaco comparada con su administración durante la ICP primaria. Se aleatorizó a los pacientes a tratamiento con abciximab antes o durante la ICP<sup>271</sup>. En la comparación de ambas estrategias, la administración de abciximab antes de la ICP no tuvo un efecto significativo en el objetivo primario compuesto de muerte, IM recurrente e insuficiencia cardíaca, pero aumentó significativamente el riesgo de sangrado. En el análisis de subgrupos se observó un beneficio asociado a la administración precoz de abciximab en pacientes atendidos por el sistema de ambulancias y pacientes de alto riesgo a los que se atendió rápidamente en un centro intermediario antes de trasladarlos a otro centro para ICP primaria<sup>834</sup>. En el ECA a doble ciego On-TIME-2, en el que se empleó tirofiban a dosis altas, la administración de tirofiban antes de la intervención, comparada con la adminis-

tración después de la ICP, demostró un beneficio significativo para el objetivo indirecto de resolución del segmento ST y para el objetivo primario compuesto de muerte, IM recurrente, RVD urgente o tratamiento de rescate por trombosis<sup>835</sup>. No obstante, este beneficio clínico se relacionó fundamentalmente con una reducción de la necesidad de administración de tirofiban como tratamiento de rescate percibida por el operador. En el análisis conjunto de los datos del estudio On-TIME-2 y de los datos de 414 pacientes de un estudio aleatorizado abierto en fase inicial que empleó los mismos criterios de inclusión/exclusión y el mismo tratamiento concomitante, se observó una reducción de la incidencia de MACE con la administración sistemática de tirofiban a altas dosis frente a placebo (el 5,8 frente al 8,6%;  $p = 0,043$ ), con una reducción de la mortalidad (el 2,2 frente al 4,1%;  $p = 0,051$ ) y sin aumento del riesgo de sangrado mayor (el 3,4 frente al 2,9%;  $p = 0,58$ )<sup>836</sup>. No está claro si los efectos del tratamiento observados en el estudio On-TIME-2 se deben a la administración del tratamiento antes o después de la intervención, la administración sistemática o la administración provisional. No obstante, en el estudio FINESSE el tiempo transcurrido desde la manifestación de los síntomas hasta el tratamiento fue el doble que en el estudio On-TIME 2<sup>837</sup>; se tuvo que trasladar de un centro sin ICP a un centro con este servicio solo al 40% de los pacientes, y solo un pequeño número fue atendido por el servicio de ambulancias. Estos factores podrían explicar las diferencias entre ambos estudios.

En varios estudios pequeños, la administración intracoronaria de anti-GPIIb/IIIa se asoció a ciertos beneficios clínicos, comparada con la administración intravenosa, pero estos resultados no se han confirmado en estudios más grandes<sup>838,839</sup>.

En caso de evidencia angiográfica de trombos grandes, flujo lento o «no reflujo» u otras complicaciones trombóticas, el uso de anti-GPIIb/IIIa como tratamiento de rescate puede estar justificado, aunque esta estrategia no se ha probado en ningún estudio aleatorizado.

### 18.3.3. Anticoagulación

En el estudio aleatorizado HORIZONS-AMI, que incluyó a 3.602 pacientes con IAMCEST, la bivalirudina más anti-GPIIb/IIIa como tratamiento de rescate (en el 7,2% de los pacientes) fue superior a la administración sistemática de anti-GPIIb/IIIa (fundamentalmente abciximab) combinado con HNF en los dos objetivos primarios de valoración: la tasa neta de eventos clínicos adversos (el 9,2 frente al 12,1%;  $RR = 0,76$ ;  $IC95\%$ , 0,63-0,92;  $p = 0,005$ ) y sangrado mayor (el 4,9 frente al 8,3%;  $RR = 0,60$ ;  $IC95\%$ , 0,46-0,77;  $p < 0,001$ )<sup>840</sup>. Este beneficio también incluyó una ventaja significativa en la supervivencia a 30 días (el 2,1 frente al 3,1%;  $p = 0,049$ ) y a 3 años el 5,9 frente al 7,7%;  $p = 0,03$ ) para el tratamiento con bivalirudina comparada con anti-GPIIb/IIIa.

Sin embargo, la incidencia de trombosis del *stent* durante las primeras 24 h fue más alta en el grupo de bivalirudina (el 1,3 frente al 0,3%;  $p < 0,001$ ), aunque esta incidencia disminuyó durante el seguimiento, mientras que la HNF administrada antes de la aleatorización y una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel fueron predictores independientes de menor riesgo de trombosis aguda y subaguda del *stent*. En el reciente estudio abierto EUROMAX (*European Ambulance Acute Coronary Syndrome Angiography*), se comparó la administración prehospitalaria de bivalirudina frente a HNF o HBPM con el uso opcional de anti-GPIIb/IIIa (69%) en 2.218 pacientes con IAMCEST; se empleó el acceso radial en el 47% de los casos y pretratamiento con inhibidores del P2Y<sub>12</sub> en el 98%<sup>841</sup>. La incidencia de la variable primaria de valoración compuesta de muerte o sangrado mayor «sin CABG» a los 30 días fue significativamente más baja con la administración prehospitalaria de bivalirudina que con HNF y uso opcional de anti-GPIIb/IIIa (el 5,1 frente al 8,5%;  $RR = 0,60$ ;  $IC95\%$ , 0,43-0,82;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en la incidencia de muerte (el 2,9 frente al 3,1%;  $RR = 0,96$ ;  $IC95\%$ , 0,60-1,54;  $p = 0,86$ ), pero sí hubo menor riesgo de

sangrado mayor (el 2,6 frente al 6,0%;  $RR = 0,43$ ;  $IC95\%$ , 0,28-0,66;  $p < 0,001$ ) fundamentalmente derivado de las diferencias en las transfusiones de sangre, mientras que las tasas de sangrado mayor según la clasificación TIMI no se redujeron significativamente (el 1,3 frente al 2,1%;  $RR = 0,62$ ;  $IC95\%$ , 0,32-1,20;  $p = 0,15$ ). El análisis de sensibilidad mostró que los resultados eran coherentes, sin una interacción dependiente de la zona de acceso arterial; sin embargo, la trombosis del *stent* fue más frecuente en el grupo de bivalirudina (el 1,6 frente al 0,5%;  $RR = 2,89$ ;  $IC95\%$ , 1,14-7,29;  $p = 0,02$ ) a los 30 días, derivada únicamente de la diferencia observada en las primeras 24 h, con una tendencia paralela a mayor incidencia de reinfarcto (el 1,7 frente al 0,9%;  $RR = 1,93$ ;  $IC95\%$ , 0,90-4,14;  $p = 0,08$ ) a pesar del uso de nuevos inhibidores del P2Y<sub>12</sub> en más de la mitad de los pacientes. El beneficio en mortalidad observado en el estudio HORIZONS-AMI no se confirmó en el EUROMAX y el exceso de trombosis del *stent* se mantuvo a pesar de la infusión prolongada de bivalirudina. En el estudio monocéntrico aleatorizado HEAT-PCI, se compararon bivalirudina y HNF en 1.829 pacientes con IAMCEST programados para ICP primaria<sup>842</sup>. Este estudio representa la práctica contemporánea de intervencionismo coronario, que incluye la restricción del uso de anti-GPIIb/IIIa a situaciones de rescate (en el 15% de la población del estudio), el uso frecuente de nuevos inhibidores del P2Y<sub>12</sub> (el 89% de los pacientes), el acceso radial y el uso predominante de SLF. De los 1.812 pacientes incluidos en el análisis final, se trató a 1.491 con ICP primaria. La incidencia del objetivo primario de eficacia compuesto de mortalidad por cualquier causa, ictus, IM recurrente y RVD no planificada fue más alta en el grupo de bivalirudina que en el de HNF (el 8,7 frente al 5,7%;  $HR = 1,52$ ;  $IC95\%$ , 1,09-2,13;  $p = 0,01$ ), incluido un aumento de las trombosis del *stent* (el 3,4 frente al 0,9%;  $RR = 3,91$ ;  $IC95\%$ , 1,61-9,52;  $p = 0,001$ ), sin diferencia significativa en la mortalidad (el 5,1 frente al 4,3%). La incidencia de la variable primaria de seguridad —sangrado mayor BARC 3-5 (clasificación del *Academic Research Consortium*)— fue del 3,5% en el grupo de bivalirudina y el 3,1% en el de HNF ( $p = 0,59$ ). El estudio BRAVE 4 investigó la superioridad del tratamiento con prasugrel más bivalirudina ( $n = 269$ ) frente a clopidogrel más HNF ( $n = 275$ ) en pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria, aunque el estudio se interrumpió prematuramente debido a la lenta inclusión de pacientes<sup>843</sup>. La incidencia del objetivo primario de valoración compuesto de muerte, IM, revascularización no planificada de la arteria relacionada con el infarcto, trombosis del *stent*, ictus o sangrado mayor a los 30 días fue del 15,6 y el 14,5%, respectivamente ( $RR = 1,09$ ;  $IC95\%$ , 0-1,79;  $p = 0,68$ ); la incidencia del objetivo secundario de valoración de eventos isquémicos (compuesto de muerte, IM, revascularización de la arteria relacionada con el infarcto, trombosis del *stent* o ictus) fue del 4,8 y el 5,5% ( $RR = 0,89$ ;  $IC95\%$ , 0,40-1,96;  $p = 0,89$ ), y el objetivo secundario de valoración relativo al sangrado (sangrado «sin CABG» según la definición del estudio HORIZONS-AMI) fue del 14,1 y el 12,0% ( $RR = 1,18$ ;  $IC95\%$ , 0,74-1,88;  $p = 0,54$ ). En resumen, los resultados de estudios recientes que han comparado la administración de bivalirudina frente a HNF sin uso sistemático de anti-GPIIb/IIIa indican que hay un exceso de riesgo de trombosis del *stent* con la administración de bivalirudina, mientras que las diferencias en la incidencia de sangrado mayor son pequeñas.

En el estudio aleatorizado abierto ATOLL, se comparó el tratamiento con enoxaparina (0,5 mg/kg i.v. seguida de administración subcutánea) con HNF. La incidencia del objetivo primario de valoración a los 30 días compuesto de muerte, IM, fracaso del procedimiento y sangrado mayor, no fue significativamente más baja en el grupo de enoxaparina (-17%;  $p = 0,063$ ), pero se observaron reducciones en la incidencia del objetivo secundario de valoración compuesto de muerte, IM recurrente o SCA o revascularización urgente, y en otros objetivos secundarios combinados (como muerte, parada cardíaca resucitada y muerte o IM). No se observó mayor incidencia de sangrado con el uso de enoxaparina que con HNF. En el análisis «por protocolo», que incluyó a más del 87% de la población del estudio, la enoxaparina i.v. fue superior a la HNF en el objetivo primario de valo-

**Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico para pacientes con IAMCEST sometidos a ICP primaria**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<i>Tratamiento antiagregante</i>			
Se recomienda administrar AAS a todos los pacientes sin contraindicaciones con una dosis oral de carga de 150-300 mg (u 80-150 mg i.v.), seguida de dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día a largo plazo, independientemente de la estrategia de tratamiento	I	A	776,794
Se recomienda añadir un inhibidor del P2Y <sub>12</sub> al tratamiento con AAS y mantenerlo 12 meses, salvo contraindicaciones como un riesgo excesivo de sangrado. Las opciones son:	I	A	
• Prasugrel (dosis de carga de 60 mg, seguida de 10 mg/día) si no hay contraindicaciones	I	B	828
• Ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, seguida de 90 mg/12 h), si no hay contraindicaciones	I	B	823
• Clopidogrel (dosis de carga de 600 mg, seguida de 75 mg/día), solo cuando el prasugrel o el ticagrelor no estén disponibles o estén contraindicados	I	B	812
Se recomienda administrar un inhibidor del P2Y <sub>12</sub> en el momento del primer contacto médico	I	B	777, 846-848
Debe considerarse administrar anti-GPIIb/IIIa en situaciones de rescate o ante evidencia del fenómeno de «no reflujo» o de complicaciones tromboticas	IIa	C	
Debe considerarse administrar anti-GPIIb/IIIa antes del procedimiento (en vez de administrarlos en la sala de cateterismos) a pacientes de alto riesgo transferidos a ICP primaria	IIb	B	271,834, 835,849
<i>Tratamiento anticoagulante</i>			
Se recomienda tratamiento anticoagulante además del tratamiento antiagregante durante las ICP para todos los pacientes	I	A	
La elección del tratamiento anticoagulante depende de los riesgos isquémico y hemorrágico, además del perfil de eficacia y seguridad del fármaco elegido	I	C	
Heparina no fraccionada: bolo i.v. de 70-100 U/kg cuando no se prevé el uso de anti-GPIIb/IIIa o bolo i.v. de 50-70 U/kg si se acompaña de anti-GPIIb/IIIa	I	C	
Bivalirudina: bolo i.v. de 0,75 mg/kg, seguido de infusión i.v. de 1,75 mg/kg/h hasta 4 h después del procedimiento	IIa	A	243,840, 841
Enoxaparina i.v. 0,5 mg/kg con y sin anti-GPIIb/IIIa	IIa	B	788, 842-844, 850

AAS: ácido acetilsalicílico; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; i.v.: intravenoso.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

ración (RR = 0,76; IC95%, 0,62-0,94; p = 0,012), las variables isquémicas, la mortalidad (RR = 0,36; IC95%, 0,18-0,74; p = 0,003) y la incidencia de sangrado mayor (RR = 0,46; IC95%, 0,21-1,01; p = 0,050), lo cual contribuyó a un beneficio clínico neto mayor (RR = 0,46; IC95%, 0,3-0,74; p = 0,0002) para los pacientes sometidos a ICP primaria. Con base en estos datos, se puede considerar la administración de enoxaparina como alternativa a la HNF para el tratamiento anticoagulante en la ICP primaria<sup>844</sup>.

Según los datos del estudio OASIS-6, el uso de fondaparinux en el contexto de la ICP primaria se asoció con daños potenciales y, por lo tanto, no está recomendado<sup>845</sup>. En particular, cuando se administra solamente fondaparinux durante la ICP primaria, se puede producir trombosis asociada al catéter, por lo que se debe administrar un anticoagulante adicional que inhiba la actividad IIa (HNF o enoxaparina).

## 18.4. Cuestiones de interés y entidades especiales

### 18.4.1. Pretratamiento con inhibidores de P2Y<sub>12</sub>

#### Clopidogrel

El pretratamiento con inhibidores del receptor de P2Y<sub>12</sub> está basado en el concepto de que el riesgo de la ICP depende del nivel de inhibición plaquetaria durante el procedimiento. Los tres grandes estudios que investigaron este concepto son: a) el estudio CURE, con subgrupo de ICP; b) el estudio CREDO, con un subgrupo de pacientes en los que transcurrió un tiempo suficiente entre la administración de 300 mg de clopidogrel y la ICP, y c) el estudio TARGET, con pretratamiento no aleatorizado con anti-GPIIb/IIIa<sup>791,825,851</sup>. Además, este concepto también se basa en que el beneficio observado en estudios más antiguos con anti-GPIIb/IIIa frente a placebo aparece atenuado en

estudios más recientes, en los que se emplearon sistemáticamente inhibidores del P2Y<sub>12</sub> antes de la intervención<sup>269,817,821</sup>.

Un metanálisis reciente estudió la relación entre el pretratamiento con clopidogrel frente a la ausencia de pretratamiento con respecto a la mortalidad y el sangrado mayor en pacientes sometidos a ICP. El pretratamiento con clopidogrel no tuvo ningún efecto en muerte (OR = 0,80; IC95%, 0,57-1,11) o riesgo de sangrado mayor (OR = 1,18; IC95%, 0,93-1,50), pero el riesgo de complicaciones cardíacas graves se redujo significativamente (OR = 0,77; IC95%, 0,66-0,89; p < 0,001)<sup>777</sup>. Se observó una heterogeneidad considerable en el tipo de presentación clínica de la EAC estable, SCASEST e IAMCEST, que indica falta de consistencia del efecto del tratamiento en todo el espectro clínico, especialmente con respecto a la mortalidad. El beneficio del pretratamiento fue mayor cuanto más grave fue la presentación clínica.

Concretamente, el pretratamiento con clopidogrel no redujo la incidencia de complicaciones isquémicas en pacientes con EAC estable sometidos a ICP, pero se asoció a mayor tendencia a sangrado<sup>777</sup>. En los SCASEST, se observó una reducción significativa de las complicaciones cardiovasculares graves (OR = 0,78; IC95%, 0,66-0,91; p = 0,002), fundamentalmente por una reducción en IM, con tendencia hacia más sangrado mayor según la clasificación TIMI (OR = 1,28; IC95%, 0,98-1,67; p = 0,07). En cuanto a la ICP primaria en el IAMCEST, los datos de un solo estudio que evaluó la administración de DTAP antes del ingreso frente a la administración durante la hospitalización indican que hay tendencia a mayor porcentaje de pacientes con flujo TIMI 2-3 y menos complicaciones isquémicas en el grupo de pretratamiento, aunque este estudio se interrumpió prematuramente debido a la lenta inclusión de pacientes<sup>846</sup>. No obstante, esta práctica común en Europa se apoya en que el pretratamiento con clopidogrel se asocia con menor mortalidad (OR = 0,50; IC95%, 0,26-0,96) sin un exceso significativo del riesgo de sangrado mayor (OR = 0,78; IC95%, 0,42-1,45)<sup>777</sup>.

### Prasugrel y ticagrelor

El estudio ACCOAST, que incluyó a 4.033 pacientes con SCASEST, es el estudio más grande y el único que ha investigado el pretratamiento con prasugrel (30 mg), comparado con placebo, antes de la ICP. En total, el 69% de los pacientes se sometió a ICP y el 5%, a CABG. Cuando se realizó ICP, se administró una dosis adicional de 30 mg de prasugrel después de la coronariografía diagnóstica en el grupo de pretratamiento y 60 mg en el grupo de control. El objetivo primario de valoración, compuesto de muerte cardiovascular, IM, ictus, revascularización urgente y tratamiento de rescate con anti-GPIIb/IIIa durante los primeros 7 días, fue similar en ambos grupos (con pretratamiento, HR = 1,02; IC95%, 0,84-1,25;  $p = 0,81$ ). Con respecto al objetivo de valoración de seguridad, la incidencia de sangrado mayor TIMI hasta el día 7 fue mayor en el grupo de pretratamiento (HR = 1,90; IC95%, 1,19-3,02;  $p = 0,006$ ). El estudio se interrumpió un mes antes de finalizar el proceso de inclusión de pacientes por un exceso de sangrados mayores, lo cual pone de manifiesto más claramente la ausencia de beneficios del pretratamiento en pacientes con SCASEST<sup>826</sup>. El pretratamiento con 30 mg de prasugrel, con un promedio de espera de 6 h antes de la angiografía, llevó a una inhibición más rápida y eficaz de la agregación plaquetaria que con una dosis de carga de 600 mg de clopidogrel, como se observó en el estudio ARMYDA-5<sup>789</sup>. Durante la hora posterior a la ICP, se produjo un fenómeno de igualación del perfil farmacodinámico tanto del pretratamiento como del tratamiento durante la ICP con 60 mg de prasugrel. Este perfil farmacodinámico tan diferente podría explicar el exceso de sangrado periprocedimiento observado en el grupo de pretratamiento, que incluye complicaciones hemorrágicas en la zona de acceso arterial y drenaje pericárdico. No se observaron diferencias tan acusadas con la administración de 600 mg de clopidogrel, que presentó similares perfiles de seguridad con pretratamiento que con tratamiento durante la ICP<sup>789</sup>.

Hasta la fecha no se ha investigado una estrategia de pretratamiento con ticagrelor comparada con la administración más tardía. En el estudio PLATO, todos los pacientes recibieron pretratamiento con clopidogrel o ticagrelor, independientemente de la estrategia de tratamiento (invasiva o no invasiva), y los pacientes sometidos a ICP recibieron inhibidores del P2Y<sub>12</sub> 4 h antes de la intervención. Por lo tanto, se desconoce la relación riesgo-beneficio del pretratamiento con ticagrelor antes de la coronariografía diagnóstica.

### 18.4.2. Inhibidores del P2Y<sub>12</sub> intravenosos

El cangrelor es un inhibidor directo, reversible y de acción corta (vida media, 3 min) del P2Y<sub>12</sub> que no requiere conversión metabólica, aunque no está disponible para su administración oral. Se ha estudiado su empleo durante la ICP, con resultados variados. El estudio CHAMPION-PHOENIX, a doble ciego y controlado con placebo, incluyó a 11.145 pacientes de IPC urgente o electiva que recibían tratamiento según las recomendaciones de las GPC y los aleatorizó a tratamiento con un bolo e infusión de cangrelor (30 µg/kg; 4 µg/kg/min) o una dosis de carga de 300 o 600 mg de clopidogrel. La tasa del objetivo primario de eficacia compuesto de muerte, IM, revascularización determinada por isquemia o trombosis del *stent* en las primeras 48 h tras la aleatorización fue del 4,7% en el grupo de cangrelor y el 5,9% en el de clopidogrel (ORa = 0,78; IC95%, 0,66-0,93;  $p = 0,005$ )<sup>852</sup>. La incidencia de trombosis del *stent* fue del 0,8% en el grupo de cangrelor y el 1,4% en el de clopidogrel (OR = 0,62; IC95%, 0,43-0,90;  $p = 0,01$ ). La incidencia de sangrado importante a las 48 h no fue significativamente diferente. Aunque se empleó la definición universal de IM, no hubo diferencias en la incidencia de IM con onda Q entre los grupos del estudio<sup>852</sup>. El análisis conjunto de los datos a nivel de paciente de los tres estudios realizados sobre el cangrelor (CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM y CHAMPION-PHOENIX) confirmó las tasas más bajas de complicaciones trombóticas periprocedimiento (el 3,8% con cangrelor frente al 4,7% en el grupo control; OR = 0,81; IC95%,

0,71-0,91;  $p = 0,0007$ ) y trombosis del *stent* (el 0,5 frente al 0,8%; OR = 0,59; IC95%, 0,43-0,80;  $p = 0,0008$ ), mientras que en relación a la clasificación GUSTO no se observó diferencias en la incidencia de sangrado mayor<sup>853</sup>. Estos beneficios inmediatos se mantuvieron a los 30 días y constantes entre todos los subgrupos predeterminados de análisis. No hubo correlación entre el efecto del tratamiento y la presentación clínica, y la incidencia de IM con onda Q fue significativamente menor en el grupo de cangrelor. Considerando todos estos datos, el cangrelor parece una buena opción terapéutica para pacientes que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del P2Y<sub>12</sub> y van a someterse a implante de *stents*. Hay que señalar que no se observó beneficio alguno en la mortalidad y que el beneficio del cangrelor se debió fundamentalmente a la prevención de la trombosis del *stent* durante la intervención<sup>853</sup>.

Además, el uso de cangrelor permite mantener la inhibición plaquetaria hasta el momento de la cirugía en pacientes que tienen que interrumpir el DTAP, sin un exceso de riesgo de sangrado perioperatorio, al contrario que los inhibidores orales del P2Y<sub>12</sub>, que hay que suspender varios días antes de la cirugía de revascularización miocárdica<sup>854</sup>.

Hasta la fecha, ni la Agencia Europea del Medicamento ni la FDA han aprobado el cangrelor, por lo que no se puede establecer ninguna recomendación para su uso.

### 18.4.3. Anticoagulación tras una intervención coronaria percutánea en pacientes con síndrome coronario agudo

El reciente estudio ATLAS ACS 2-TIMI 5 demostró que la adición de rivaroxabán, a dosis de 2,5 o 5,0 mg dos veces al día, a la combinación de AAS y clopidogrel en pacientes con SCA redujo la incidencia de la variable primaria de eficacia compuesta de muerte cardiovascular, IM e ictus (el 9,1 frente al 10,7%; HR = 0,84; IC95%, 0,74-0,96;  $p = 0,008$ ), pero se asoció con que se cuadruplicara el riesgo de sangrado mayor «no relacionado con CABG» (el 2,1 frente al 0,6%; HR = 3,96; IC95%, 2,46-6,38;  $p < 0,001$ ) y con aumento del riesgo de hemorragia intracraneal<sup>855</sup>. Con la dosis de rivaroxabán 2,5 mg/12 h, se obtuvieron tasas significativamente más bajas de muerte por todas las causas y muerte cardiovascular, una reducción que no se produjo con la dosis de 5,0 mg/12 h. La variable combinada de trombosis del *stent* confirmada y probable fue más baja en el análisis conjunto (el 1,9 frente al 1,5%; HR = 0,65;  $p = 0,017$ ) y en el grupo asignado a dosis de 2,5 mg/12 h (el 1,9 frente al 1,5%; HR = 0,61;  $p = 0,023$ ), con tendencia a menor incidencia en el grupo asignado a 5 mg/12 h (el 1,9 frente al 1,5%; HR = 0,70;  $p = 0,089$ )<sup>856</sup>. En este estudio no se probó la combinación de rivaroxabán con prasugrel o ticagrelor, que se podría haber relacionado con un riesgo hemorrágico aún mayor. Los resultados de este estudio indican que se puede considerar la administración de rivaroxabán a dosis bajas (2,5 mg/12 h) para pacientes tratados con AAS y clopidogrel tras un SCA, particularmente tras un IAMCEST<sup>857</sup>. Sin embargo, el estudio de fase III APPRAISE-2 (*Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events*), que comparó otro antagonista del factor Xa, el apixabán, a dosis completas (5 mg/12 h) combinado con DTAP frente a DTAP solo, se interrumpió prematuramente debido a problemas de seguridad relacionados con un exceso de riesgo de sangrado en ausencia de beneficios en las complicaciones isquémicas de pacientes de alto riesgo con SCA<sup>858</sup>. Hay que señalar que la incidencia de comorbilidades era elevada en la población del estudio y el régimen investigado de apixabán fue la dosis completa que se emplea para prevenir el ictus cardioembólico en la fibrilación auricular no valvular. Por último, se han evaluado diversas dosis de darexabán y dabigatrán en estudios de fase II en pacientes tras SCA<sup>859,860</sup>. En ambos casos se observó un aumento del riesgo de sangrado mayor dependiente de la dosis, pero no se encontró ningún signo de mayor eficacia con la adición del tratamiento anticoagulante al antiagregante en este contexto clínico. En cambio, los ensayos de diversas dosis de rivaroxabán y apixabán en estudios de fase II, aunque hubo mayor incidencia

**Tabla 14**

Características farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Objetivo	Factor IIa (trombina)	Factor Xa	Factor Xa
T <sub>max</sub> (h)	0,5-2	2-4	3-4
Metabolismo del citocromo P450	No	32% (CYP314, J2J)	Mínimo (CYP 3A4, 3A5)
Biodisponibilidad (%)	6,5	80 (100 con alimentos)	50
Transportador del fármaco	Glucoproteína P	Glucoproteína P, BCRP	Glucoproteína P, BCRP
Unión a proteínas (%)	35	93	87
Vida media (h)	12-14	9-13	8-15
Excreción renal (%)	80	33	27
Régimen de tratamiento	110 y 150 mg/12 h	2,5 y 5 mg/12 h	2,5 y 5 mg/12 h

BCRP: proteína de resistencia al cáncer de mama; T<sub>max</sub>: tiempo necesario para alcanzar la concentración pico en plasma.

de sangrado dependiente de la dosis, también mostraron frente a placebo menores tasas de muerte, IM o ictus con rivaroxabán y tendencia con apixabán<sup>861,862</sup>. Las características farmacológicas de los anticoagulantes orales directos se resumen en la tabla 14.

Para concluir, el papel de los anticoagulantes orales directos en combinación con DTAP para la prevención secundaria de los SCA es prometedor, pero la interpretación de la totalidad de los datos de cada clase de anticoagulante no es concluyente y requiere más estudios.

#### 18.4.4. Anticoagulación durante las intervenciones coronarias percutáneas en pacientes tratados con anticoagulantes

Un porcentaje considerable de pacientes sometidos a ICP (6-8%) tienen una indicación de tratamiento anticoagulante mantenido con un AVK o un NACO, debido a la presencia de FA con riesgo embólico moderado-alto, prótesis valvular mecánica o tromboembolia venosa, entre otras entidades. La suspensión del tratamiento con AVK puede exponer al paciente a un aumento de riesgo de episodios tromboembólicos<sup>863</sup>, y las ICP en pacientes en tratamiento anticoagulante completo (AVK o NACO) pueden ser especialmente complejas.

En las ICP electivas, no es necesaria anticoagulación adicional si la razón internacional normalizada (INR) es > 2,5. Para reducir el riesgo de sangrado periprocedimiento, es preferible el acceso radial. La ICP sin interrupción de AVK, para evitar el tratamiento puente que podría producir más complicaciones hemorrágicas o isquémicas, debe ser la estrategia preferida. Se debe evitar el uso de anti-GPIIb/IIIa, excepto en situaciones de rescate.

La ICP primaria en pacientes en tratamiento anticoagulante oral debe realizarse por acceso radial con anticoagulación parenteral adicional, independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de anticoagulante oral. Debido a su corta acción (25 min) y su menor riesgo de sangrado, la bivalirudina, administrada durante el procedimiento e interrumpida inmediatamente después de la ICP primaria, puede ser preferible a la HNF o la enoxaparina, especialmente en pacientes ya tratados con dabigatrán. La enoxaparina es la opción preferida de anticoagulación parenteral para pacientes tratados previamente con inhibidores del factor Xa (rivaroxabán o apixabán) para evitar el cambio de tratamiento. En general se debe evitar el uso de anti-GPIIb/IIIa, excepto cuando sean necesarios como tratamiento de rescate.

#### 18.4.5. Tratamiento antitrombótico tras una intervención coronaria percutánea en pacientes que requieren anticoagulación oral

La exposición de los pacientes al tratamiento antitrombótico triple a largo plazo se asocia con alto riesgo de sangrado<sup>864</sup>. Las complicaciones hemorrágicas mortales representan 1/10 sangrados, de los que la

mitad tiene origen intracraneal y la otra mitad, en el tracto gastrointestinal<sup>865</sup>. Los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones claras<sup>866,867</sup>. El tratamiento antitrombótico triple, que consiste en AAS, clopidogrel y un anticoagulante oral, solo debe administrarse en caso de que haya alguna indicación imperativa, como la FA paroxística, persistente o permanente con una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2, válvulas mecánicas, historia reciente o recurrente de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

El tratamiento antitrombótico triple debe tener una duración limitada, que depende del contexto clínico, el riesgo tromboembólico (según la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) y el riesgo de sangrado según la escala HAS-BLED (hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, ancianos, drogas/alcohol). Se debe evitar el prasugrel y el ticagrelor como parte del tratamiento triple, debido a la falta de evidencia sobre su beneficio y el mayor riesgo de sangrado importante comparados con clopidogrel (HR = 4,6; IC95%, 1,9-11,4; p < 0,001), según los datos de un estudio observacional<sup>868</sup>. Se debe prescribir un inhibidor de la bomba de protones para la protección gástrica. La dosis del anticoagulante oral se debe controlar estrechamente con un INR de 2,0-2,5 en caso de administración de AVK o con dosis más bajas que las empleadas para la prevención del ictus en el caso de los NACO (dabigatrán 110 mg/12 h; rivaroxabán 15 mg/24 h, etc.). Las recomendaciones sobre el empleo de SLF o convencionales son difíciles de establecer debido a la falta de datos concluyentes. Aunque se recomienda habitualmente la administración de DTAP durante 1 mes tras el implante de *stents* convencionales y 6 meses en caso de SLF, el riesgo de trombosis del *stent* (y otras complicaciones isquémicas) entre 1 y 12 meses tras el implante parece ser similar con ambos tipos de *stents*<sup>124,352,869</sup>. Además, datos recientes sobre el riesgo de eventos adversos en pacientes que suspenden el DTAP<sup>648</sup> y en pacientes de cirugía no cardíaca indican que no existen diferencias entre los dos tipos de *stent*<sup>663</sup>. Hasta que se disponga de más datos de estudios aleatorizados, este Grupo de Trabajo recomienda el uso de SLF de nueva generación, frente a los convencionales, para pacientes que requieren anticoagulación oral y tienen bajo riesgo de sangrado (puntuación HAS-BLED ≤ 2). Para pacientes de ICP que requieren anticoagulación oral y tienen alto riesgo de sangrado (puntuación HAS-BLED ≥ 3), la elección entre un *stent* convencional o un SLF de nueva generación debe ser individualizada.

La suspensión de AAS con mantenimiento de clopidogrel se probó en el estudio WOEST, en el que se asignó aleatoriamente a 573 pacientes a tratamiento doble con anticoagulación oral y clopidogrel (75 mg/día) o a tratamiento triple con anticoagulación oral, clopidogrel y AAS (80 mg/día). El tratamiento se mantuvo durante 1 mes tras el implante de *stents* convencionales en el 35% de los pacientes y durante 1 año tras el implante de SLF en el 65% restante<sup>870</sup>. La mitad de los pacientes estaban en tratamiento con AVK cuando se realizó la ICP y un tercio presentaba SCAEST. La incidencia del objetivo prima-

**Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico para pacientes de ICP que requieren anticoagulación oral**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<i>Tratamiento antiagregante</i>			
Para pacientes con indicación firme de anticoagulación oral (p. ej., fibrilación auricular con CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\geq$ 2, tromboembolia venosa, trombo en VI o prótesis valvular), se recomienda añadir la anticoagulación oral al tratamiento antiagregante	I	C	
Los SLF de nueva generación son preferibles a los <i>stents</i> metálicos para los pacientes que requieren anticoagulación oral, siempre que el riesgo de sangrado sea bajo (HAS-BLED $\leq$ 2)	Ila	C	
Para pacientes con EAC estable, fibrilación auricular y CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\geq$ 2 y bajo riesgo de sangrado (HAS-BLED $\leq$ 2), debe considerarse el tratamiento triple con NACO, AAS (75-100 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) durante al menos 1 mes tras el implante de <i>stents</i> metálicos o SLF de nueva generación, seguido de tratamiento doble con NACO y AAS (75-100 mg/día) o clopidogrel (75 mg/día) durante 12 meses	Ila	C	
Debe considerarse el DTAP como alternativa al tratamiento triple para pacientes con EAC estable, fibrilación auricular y CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc $\leq$ 1	Ila	C	
Para pacientes con SCA, fibrilación auricular y bajo riesgo de sangrado (HAS-BLED $\leq$ 2), debe considerarse el tratamiento triple inicial con NACO, AAS (75-100 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) durante 6 meses, independientemente del tipo de <i>stent</i> que se implante, seguido de NACO y AAS (75-100 mg/día) o clopidogrel (75 mg/día) hasta los 12 meses	Ila	C	
Para pacientes con alto riesgo de sangrado (HAS-BLED $\geq$ 3) que requieren anticoagulación oral, debe considerarse el tratamiento triple con NACO, AAS (75-100 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) durante 1 mes, seguido de NACO y AAS (75-100 mg/día) o clopidogrel (75 mg/día), independientemente del contexto clínico (EAC estable o SCA) y el tipo de <i>stent</i> empleado (metálico o SLF de nueva generación)	Ila	C	
Para algunos pacientes, puede considerarse el tratamiento doble con NACO y clopidogrel (75 mg/día) como alternativa al tratamiento triple inicial	Ilb	B	865,870
No se recomienda el empleo de ticagrelor o prasugrel como parte del tratamiento triple inicial	III	C	
<i>Tratamiento anticoagulante tras la ICP en pacientes con SCA</i>			
Para algunos pacientes en tratamiento con AAS y clopidogrel, puede considerarse la administración de rivaroxabán a dosis bajas (2,5 mg/12 h) en el contexto de la ICP para el SCA si el paciente tiene bajo riesgo de sangrado	Ilb	B	855
<i>Tratamiento anticoagulante durante las ICP primarias de pacientes bajo tratamiento anticoagulante</i>			
Se recomienda el empleo adicional de anticoagulación por vía parenteral independientemente del tiempo transcurrido desde la última dosis de NACO	I	C	
Inmediatamente después de la ICP primaria, debe suspenderse la administración de anticoagulantes parenterales (bivalirudina, enoxaparina o HNF)	Ila	C	

AAS: ácido acetilsalicílico; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc: insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad  $\geq$  75 (doble), diabetes, ictus (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer); DTAP: doble tratamiento antiagregante plaquetario; HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, ancianos, drogas/alcohol; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: razón internacional normalizada; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; SCA: síndrome coronario agudo; SLF: *stents* liberadores de fármacos; VI: ventrículo izquierdo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

rio de valoración (sangrado TIMI de cualquier grado) fue significativamente menor en el grupo de tratamiento doble (el 19,5 frente al 44,9%; HR = 0,36; IC95%, 0,26-0,50;  $p < 0,001$ ). Las tasas de IM, ictus, RVD o trombosis del *stent* no fueron significativamente diferentes, pero la mortalidad por todas las causas al año fue más baja en el grupo de tratamiento doble (el 2,5 frente al 6,4%;  $p = 0,027$ ). No obstante, las diferencias se debieron a la menor incidencia de sangrados leves, ya que la de sangrado mayor no fue significativamente más baja; en la mayoría de los pacientes se empleó el acceso femoral (74%) y el tratamiento triple se prolongó durante 1 año. Aunque por su tamaño el estudio no tuvo capacidad para evaluar la incidencia de complicaciones isquémicas, el tratamiento doble con clopidogrel y anticoagulantes orales se puede considerar como alternativa al tratamiento triple para pacientes con alto riesgo de sangrado.

#### 18.4.6. Duración del tratamiento antiagregante doble tras una intervención coronaria percutánea

En los primeros estudios que evaluaron la eficacia de los SLF de primera generación, la duración del DTAP fue de 2-3 meses para el *stent* liberador de sirolimus y 6 meses para el liberador de paclitaxel. Posteriormente, y debido al mayor riesgo de trombosis del *stent* y complicaciones isquémicas<sup>651</sup>, se propuso el DTAP durante 1 año o más después de implante de SLF<sup>779</sup>. Sin embargo, los análisis comparativos de las ICP con *stents* convencionales o SLF confirmaron tasas similares de muerte e IM en el seguimiento a 5 años con distintas duraciones del DTAP, que variaban de 2 meses a 1 año<sup>124,649,650</sup>. Aunque la trombosis del *stent* muy tardía fue más frecuente, este efecto se

compensó con una incidencia algo más baja de trombosis del *stent* inmediata y menor riesgo de IM relacionado con la repetición de la revascularización. Más recientemente se ha demostrado que los SLF de nueva generación tienen un perfil de seguridad similar o superior al de los *stents* convencionales, incluido el riesgo de trombosis del *stent* muy tardía<sup>125,129-132</sup>.

Los datos disponibles no apoyan la duración del DTAP tras la implante de SLF durante más de 1 año. En el estudio aleatorizado ZEST-LATE/REAL-LATE, se asignó a pacientes estables a continuar el tratamiento con clopidogrel y AAS o AAS solo 1 año tras el implante de SLF<sup>871</sup>. Después de un seguimiento medio de 19 meses, las tasas de IM, ictus y muerte no fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes que continuaron el tratamiento con clopidogrel que en el de los que suspendieron el tratamiento 1 año después del implante.

Varios estudios aleatorizados, entre ellos los estudios EXCELLENT<sup>803</sup>, RESET<sup>805</sup>, OPTIMIZE<sup>804</sup> y PRODIGY<sup>799</sup>, compararon el DTAP de corta duración (3-6 meses) con un tratamiento más largo (12-24 meses), y mostraron que el tratamiento prolongado no se asoció con ningún beneficio en complicaciones isquémicas, pero sí con mayor riesgo de sangrado. Un metanálisis reciente comparó los datos del DTAP corto y largo (más de 12 meses) y concluyó que el DTAP > 6 meses aumenta el riesgo de sangrado sin reducir la incidencia de complicaciones isquémicas<sup>802</sup>. Hay que señalar que ninguno de estos estudios tenía suficiente poder estadístico para evaluar las variables isquémicas, todos tenían un diseño abierto y el tiempo transcurrido desde el implante de *stents* hasta la asignación aleatoria de tratamiento fue variable. Por todo ello, resulta complejo valorar la calidad de los datos disponibles, y se esperan los resulta-

dos de estudios a gran escala que están en fase de desarrollo, como los estudios ISAR-SAFE (NCT00661206) y DAPT (NCT00977938) para confirmar estos hallazgos.

Teniendo en cuenta los datos disponibles, que confirman los riesgos de sangrado asociados con el DTAP > 12 meses y la falta de evidencia sobre sus beneficios para la prevención de complicaciones isquémicas, no se puede recomendar la administración sistemática de DTAP de más de 6 meses tras el implante de SLF de nueva generación para pacientes con enfermedad coronaria estable. Los datos de estudios observacionales sobre *stents* de nueva generación liberadores de zotarolimus o everolimus indican que incluso una duración más corta del DTAP podría ser suficiente<sup>872,873</sup>. En el estudio OPTIMIZE, se evaluó la no inferioridad clínica del DTAP durante 3 meses frente al tratamiento durante 12 meses en pacientes sometidos a ICP con *stents* liberadores de zotarolimus<sup>804</sup>. La tasa de eventos clínicos adversos netos no fue diferente entre tratamiento corto y prolongado (el 6,0 frente al 5,8%; diferencia de riesgo, 0,17; IC95%, -1,52 a 1,86). Las tasas de sangrado de distintos grados no fueron estadísticamente distintas. Debido a la escasez de datos de alta calidad sobre el DTAP durante 3 meses (o menos) tras el implante de SLF de nueva generación, este régimen de tratamiento se debe reservar para pacientes con alto riesgo de sangrado o que requieran anticoagulación oral.

Para pacientes a los que va a tratar con revascularización miocárdica debido a un SCA de alto riesgo, se recomienda la administración de DTAP durante 1 año, independientemente del tipo de *stent* que se haya implantado. Esta recomendación se basa en los resultados del estudio CURE, que demostró un aumento continuo del beneficio del DTAP comparado con AAS durante todo el seguimiento, y también en los resultados de los recientes estudios TRITON-TIMI 38 y PLATO, que mostraron un beneficio continuo del DTAP con los nuevos y potentes bloqueadores de los receptores del P2Y<sub>12</sub>. Tras el implante de *stents* en los SCA, particularmente el IAMCEST, la prolongación del DTAP reduce el riesgo de trombosis del *stent*, reinfarto y mortalidad cardiovascular<sup>825</sup>, y el uso de un DTAP más potente se ha asociado con los mayores beneficios clínicos de cualquier tipo tras un SCA<sup>830</sup>. Se debe informar a los pacientes y sus médicos de la importancia de no interrumpir prematuramente el DTAP.

En resumen, se recomienda la administración de DTAP durante al menos 1 mes tras el implante de *stents* convencionales y durante 6 meses tras el implante de SLF de nueva generación en pacientes con EAC estable<sup>86</sup>, y durante 1 año para pacientes que han sufrido un SCA, independientemente de la estrategia de revascularización<sup>180</sup>.

#### 18.4.7. Interacciones de fármacos: una cuestión relacionada con el clopidogrel

Las estatinas, que son sustrato de la isoforma CYP3A4 (como la simvastatina, la atorvastatina y la lovastatina), pueden interactuar con el metabolismo del clopidogrel, pero esta interacción de fármacos tiene muy poca o ninguna relevancia clínica.

Las agencias reguladoras europea y norteamericana han alertado sobre la disminución de la acción del clopidogrel cuando se combina con inhibidores de la bomba de protones (especialmente el omeprazol y el esomeprazol). Para los pacientes que requieren DTAP y han tenido complicaciones gastrointestinales previas o tienen factores de riesgo de sangrado gastrointestinal (ancianos, uso concomitante de warfarina, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos o infección por *Helicobacter pylori*), se debe considerar cuidadosamente el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Varios estudios han mostrado un efecto relacionado con inhibidores de la bomba de protones en el comportamiento farmacodinámico de fármacos antitrombóticos, pero pocos estudios indican que dicho efecto tenga impacto en los resultados clínicos. No hay datos suficientes para desaconsejar el uso de inhibidores de la bomba de protones en pacientes tratados con AAS, prasugrel, ticagrelor, dabigatrán o un inhibidor oral del factor Xa (rivaroxabán y apixabán). Con mucha diferencia, la inter-

acción más estudiada de los inhibidores de la bomba de protones es con clopidogrel; no obstante, las interacciones potenciales entre el efecto antiagregante del clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones son controvertidas y no se ha llegado a conclusiones firmes sobre sus posibles implicaciones clínicas. El clopidogrel se prescribe frecuentemente en combinación con AAS, y los pacientes en DTAP tienen mayor riesgo de sangrado gastrointestinal; sin embargo, a estos pacientes no se les debe administrar de manera automática los inhibidores de la bomba de protones, sino que se deben prescribir a pacientes con complicaciones previas de sangrado o con un riesgo mayor de sangrado. Los resultados de estudios farmacodinámicos, pero no de estudios con parámetros clínicos de valoración, apoyan el uso de nuevos inhibidores de la bomba de protones como pantoprazol en lugar de omeprazol<sup>874</sup>.

#### 18.4.8. Disfunción renal

La disfunción renal afecta al 30-40% de los pacientes con EAC, y la gravedad de la ERC guarda fuerte relación con el riesgo de eventos adversos durante la hospitalización. La mayor incidencia de eventos adversos en pacientes con ERC puede explicarse por la mayor presencia de enfermedad cardiovascular, aterotrombosis más extendida, una manifestación más grave de los SCA, tasas más bajas de revascularización, infrutilización de tratamientos basados en la evidencia y empleo de dosis excesivas de fármacos cuyos metabolismo y excreción dependen de la función renal. El aclaramiento de creatinina debe calcularse con la fórmula Cockcroft-Gault y cumplir con el etiquetado del fármaco para evitar la sobredosis del tratamiento antitrombótico, una situación frecuente en pacientes con ERC que conlleva aumento del riesgo de sangrado<sup>875,876</sup>. En pacientes referidos a ICP inmediata, la primera dosis de un fármaco antitrombótico no suele aumentar el riesgo de sangrado de los pacientes con ERC, pero una segunda dosis oral o en infusión puede llevar a la acumulación del fármaco y aumentar el riesgo de sangrado. Por lo tanto, si no hay contraindicaciones, los pacientes con ERC deben recibir el mismo tratamiento inicial que cualquier otro paciente. Luego es imprescindible ajustar las dosis a la función renal, y se puede emplear fármacos antitrombóticos específicos (tabla 15). Para minimizar el riesgo de nefropatía inducida por contraste, es importante asegurar una buena hidratación durante y después de la ICP, además de limitar el volumen del agente de contraste empleado (véase la sección 11.4).

La disfunción renal era uno de los criterios de riesgo que tener en consideración en el estudio PLATO, y solo se excluyó del estudio a los pacientes con ERC terminal que requerían diálisis. Los pacientes con ERC (21%) se beneficiaron particularmente del tratamiento con ticagrelor, con una reducción del 23% del riesgo relativo de la variable primaria de eventos isquémicos (comparada una reducción no significativa, del 13%, en pacientes sin ERC), y una reducción absoluta aun más marcada, del 4,0 y el 28%, del riesgo relativo de muerte por todas las causas<sup>877</sup>.

#### 18.4.9. Cirugía en pacientes en tratamiento antiagregante doble

El manejo de los pacientes en DTAP referidos a procedimientos quirúrgicos depende del grado de emergencia de la cirugía y el riesgo trombotico y hemorrágico de cada paciente (figura 4)<sup>878</sup>. La mayoría de los procedimientos quirúrgicos pueden realizarse con DTAP o al menos con AAS solo, con un riesgo hemorrágico aceptable. Es necesario un enfoque multidisciplinario (cardiólogo, anestesista, hematólogo y cirujano) para determinar el riesgo del paciente (sangrado y trombosis) y decidir la mejor estrategia, recordando que el sangrado relacionado con la cirugía aumenta la mortalidad a los 30 días y a largo plazo<sup>573</sup>.

Los datos de un estudio observacional que incluyó una gran cohorte (124.844 implantes de *stents* convencionales o farmacoactivos) indican que los más importantes factores de riesgo de MACE tras



**Tabla 15**

Ajuste de las dosis del tratamiento antitrombótico en pacientes con ERC

	Recomendaciones
AAS	Sin ajuste de dosis
Clopidogrel	Sin ajuste de dosis
Prasugrel	Sin ajuste de dosis. No hay experiencia con pacientes con enfermedad renal terminal o en diálisis
Ticagrelor	Sin ajuste de dosis. No hay experiencia con pacientes con enfermedad renal terminal o en diálisis
Enoxaparina	No es necesario ajustar la dosis intravenosa para la ICP. Ajuste de dosis subcutánea en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min: media dosis
Heparina no fraccionada	Sin ajuste de dosis del bolo
Fondaparinux	En pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG 30-59 ml/min), se reduce la dosis de 2,5 a 1,5 mg subcutánea diaria. Contraindicado a pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min)
Bivalirudina	Para pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG 30-50 ml/min) se reduce la tasa de infusión a 1,4 mg/kg/h. Para pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min), no debe emplearse bivalirudina. No es necesario reducir la dosis del bolo
Abciximab	Sin recomendaciones específicas. Debe considerarse con atención el riesgo de sangrado
Eptifibatida	Para pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG 30-50 ml/min), debe administrarse un bolo i.v. de 180 µg, seguido de infusión continua a dosis de 1,0 µg/kg/min durante el curso del tratamiento. Para pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min), la eptifibatida está contraindicada
Tirofiban	Para pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min), debe reducirse la dosis al 50% (0,05 µg/kg/min)

AAS: ácido acetilsalicílico; ERC: enfermedad renal crónica; i.v.: intravenoso; ICP: intervención coronaria percutánea; TFG: tasa de filtrado glomerular; s.c.: subcutáneo.

la cirugía no cardiaca son la necesidad de cirugía no electiva, antecedente de IM en los 6 meses previos a la cirugía y la enfermedad cardiaca avanzada. Mientras que el momento de realización de la cirugía se asoció con la incidencia de MACE durante los primeros 6 meses tras la ICP, esta asociación no fue apreciable a partir de los 6 meses<sup>663</sup>. Particularmente, el tipo de *stent* empleado (convencional o farmacológico) no se asoció con la incidencia de MACE tras la cirugía. Para reducir el riesgo de sangrado y trombosis, se recomienda aplazar la cirugía electiva no cardiaca hasta que se complete el régimen recomendado de DTAP (preferiblemente 6 meses para pacientes con EAC estable y 1 año en caso de SCA) y mantener el tratamiento con AAS durante la cirugía siempre que sea posible. Podría estar justificado reducir la duración del DTAP si la cirugía no puede aplazarse.

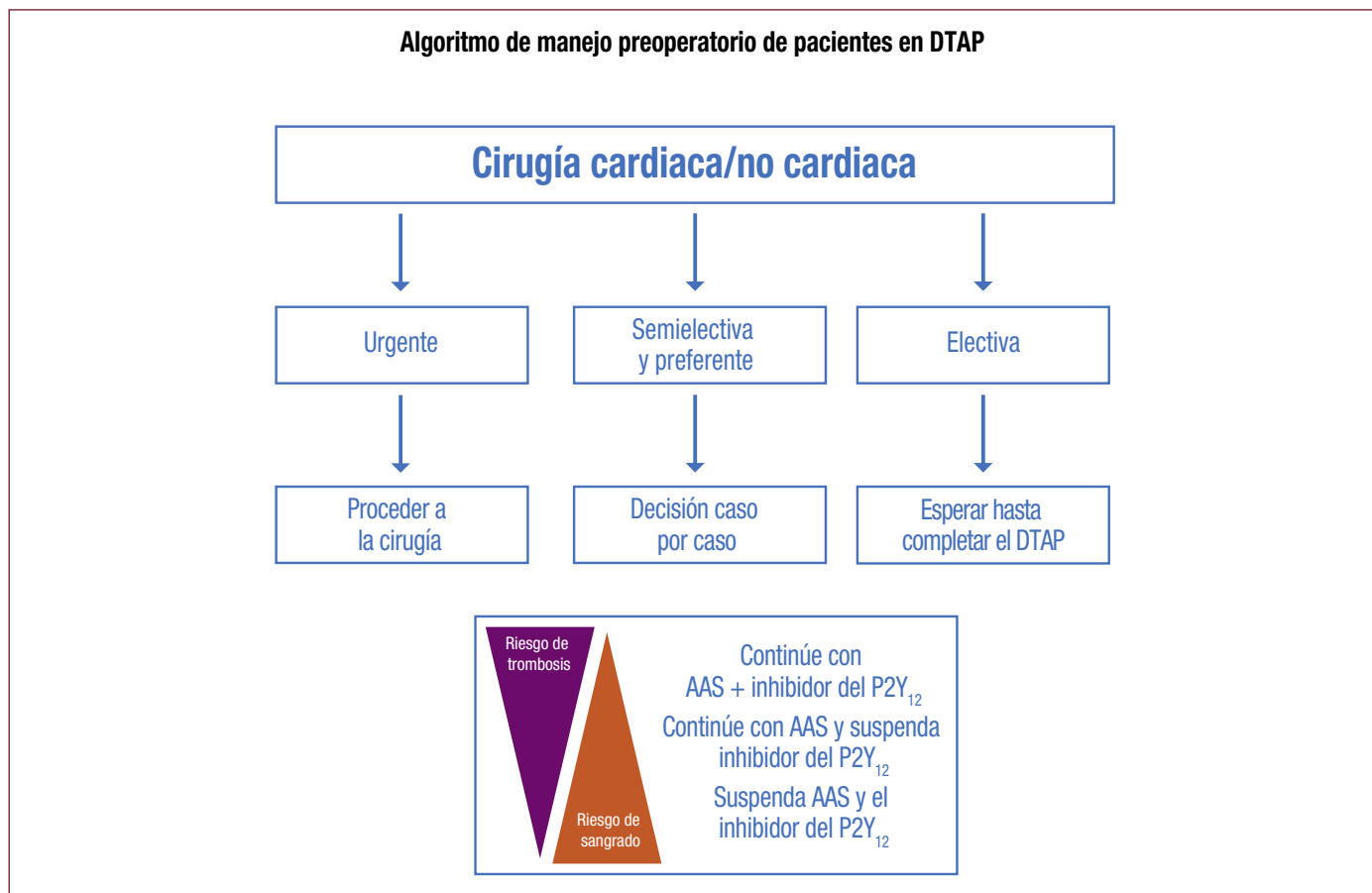
Durante la preparación de los procedimientos quirúrgicos con riesgo de sangrado alto o muy alto, se recomienda suspender el clopidogrel 5 días antes de la cirugía, para reducir el riesgo de sangrado y la necesidad de transfusiones, y mantener la administración de AAS durante todo el perioperatorio<sup>679</sup>. El prasugrel debe suspenderse 7 días antes de la cirugía, ya que tiene un efecto en la inhibición plaquetaria más duradero y efectivo que el clopidogrel. Curiosamente, en un pequeño subgrupo de pacientes del estudio TRITON-TIMI 38, a pesar de las tasas más elevadas de sangrado TIMI mayor (OR = 4,73; IC95%, 1,9-11,8), transfusión de plaquetas y reexploración quirúrgica por sangrado, el prasugrel se asoció con una tasa de muerte tras la CABG más baja que con clopidogrel (el 2,3 frente al 8,7%; ORa = 0,26; p = 0,025)<sup>880</sup>. En la mayoría de los casos la CABG fue planificada, se realizó después del alta del primer evento y se reanudó el tratamiento del estudio después de la CABG en la mayoría de los casos. En el estudio PLATO, en el subgrupo de pacientes sometidos a CABG durante los 7 días posteriores a la última dosis del tratamiento del estudio (3-5 días), el ticagrelor, comparado con clopidogrel, también se asoció con menor incidencia de muerte por todas las causas (el 4,6 frente al 9,2%; p = 0,002), sin un exceso de riesgo de sangrado relacionado con la CABG<sup>881</sup>. Esta reducción se explica por la menor incidencia de muertes asociadas con sangrado o infección y complicaciones isquémicas. En más de la mitad de los casos de CABG, esta se realizó durante el mismo ingreso que el evento inicial. El 37% de los pacientes no reanudaron el tratamiento del estudio durante los primeros 7 días tras el alta.

Por lo tanto, no se recomienda suspender el tratamiento con inhibidores del P2Y<sub>12</sub> a los pacientes de alto riesgo, como los casos de isquemia continuada o anatomía de alto riesgo (enfermedad de TCI o

enfermedad multivasa proximal grave, entre otras). Estos pacientes deben someterse a CABG mientras se mantiene la inhibición del P2Y<sub>12</sub> y se presta especial atención a la reducción del sangrado. Una opción razonable puede ser la suspensión de los inhibidores del P2Y<sub>12</sub> antes de la cirugía, pero solo para pacientes con muy alto riesgo de sangrado, incluso en presencia de isquemia activa, y considerar un tratamiento puente (véase más adelante). El DTAP debe iniciarse tan pronto como sea posible, incluida una dosis de carga de clopidogrel, ticagrelor o prasugrel (si es posible durante las primeras 24 h tras la cirugía), aunque el momento ideal para reinstaurar la medicación tras la CABG no está claramente establecido.

Se ha propuesto la monitorización con pruebas «a pie de cama» para guiar la suspensión del tratamiento en lugar de emplear un periodo arbitrario predeterminado. La respuesta de inhibición plaquetaria al clopidogrel determina el sangrado relacionado con la CABG<sup>882</sup>, y una estrategia basada en pruebas preoperatorias de la función plaquetaria para determinar el momento de realizar la CABG en pacientes tratados con clopidogrel llevó a una reducción ~50% del tiempo de espera recomendado en la actuales guías de práctica clínica<sup>883</sup>. Por estas razones, la guía de la Sociedad de Cirujanos Torácicos actualizada en 2012 indica que el aplazamiento de la cirugía durante 1-2 días podría ser razonable para reducir el riesgo de trombosis y sangrado en pacientes con SCA<sup>879</sup>.

En situaciones de riesgo muy alto, como en las primeras semanas tras el implante de *stents*, se ha propuesto cambiar el tratamiento con clopidogrel por un agente antiagregante reversible y de vida media corta (p. ej., anti-GPIIb/IIIa i.v., como tirofiban o eptifibatida) 5 días antes de la cirugía, e interrumpir la infusión 4 h antes de la cirugía<sup>884</sup>, pero los datos disponibles proceden únicamente de estudios farmacodinámicos o farmacocinéticos y la evidencia clínica no es suficiente para apoyar esta estrategia. En el estudio BRIDGE se evaluó el uso de cangrelor, un inhibidor intravenoso reversible del P2Y<sub>12</sub>, como tratamiento puente a la CABG en pacientes tratados con tienopiridinas, comparado con placebo<sup>854</sup>. La administración de inhibidores orales del P2Y<sub>12</sub> se interrumpía 48 h antes de la CABG. La administración de cangrelor resultó en mayor tasa de mantenimiento de la inhibición plaquetaria (objetivo primario de valoración: unidades de reactividad del P2Y<sub>12</sub> < 240; el 98,8% (83/84) frente al 19,0% (16/84); RR = 5,2; IC95%, 3,3-8,1; p < 0,001). El tratamiento puente con una infusión prolongada de cangrelor no aumentó la incidencia de sangrado mayor antes de la cirugía.



**Figura 4.** Manejo preoperatorio de los pacientes considerados para cirugía u operados con DTAP. AAS: ácido acetilsalicílico; DTAP: doble tratamiento antiagregante plaquetario.

La sustitución del DTAP por HBPM o HNF no es eficaz<sup>885</sup>. Para procedimientos quirúrgicos con riesgo de sangrado bajo o moderado, se anima a los cirujanos a realizar la intervención sin suspender el DTAP.

La reinstauración del clopidogrel tras la CABG parece ser segura y efectiva según los resultados de un reciente metanálisis de cinco estudios aleatorizados y seis estudios observacionales que incluyeron un total de 25.728 pacientes; la combinación de clopidogrel con AAS, comparada con AAS solo, se asoció con mejor permeabilidad temprana de los injertos venosos (RR = 0,59; IC95%, 0,43-0,82;  $p = 0,02$ ) y menor incidencia de mortalidad intrahospitalaria y a 30 días (el 0,8 frente al 1,9%;  $p < 0,0001$ )<sup>886</sup>. El beneficio observado en los estudios PLATO y TRITON-TIMI 38 en mortalidad tras la CABG indica que el tratamiento con ticagrelor o prasugrel se puede reiniciar tras la CABG; no obstante, la evidencia disponible es muy poca, ya que solo un tercio de los pacientes del estudio PLATO reanudaron el tratamiento con ticagrelor y la evaluación no se basó en una distribución aleatoria<sup>881</sup>.

#### 18.4.10. Control del tratamiento antiagregante y pruebas genéticas

Las pruebas de la función plaquetaria proporcionan información para el mejor conocimiento de las enfermedades cardiacas: los agentes que proporcionan una inhibición potente y mantenida de la reactividad mediada por el P2Y<sub>12</sub> reducen los IM y las trombosis del *stent* posoperatorios, lo cual confirma la hipótesis de que la activación del receptor P2Y<sub>12</sub> es un factor fisiopatológico importante en el desarrollo de trombosis en pacientes con SCA tratados con ICP<sup>774</sup>. En el estudio ADAPT-DES, el mayor estudio observacional sobre la función plaquetaria realizado hasta la fecha, cerca del 50% de las trombosis del *stent* a los 30 días de la ICP se atribuyeron a una alta reactividad plaqueta-

ria, definida como  $> 208$  unidades de reactividad del P2Y<sub>12</sub> determinadas mediante el test VerifyNow® «a pie de cama»<sup>887</sup>. No obstante, aunque la reactividad plaquetaria de los pacientes en tratamiento parece ser una medida fiable e independiente del riesgo de futuras complicaciones<sup>888,889</sup>, el concepto de un tratamiento antiagregante selectivo e intensivo basado en la medición del efecto de un fármaco nunca se ha probado con éxito<sup>890</sup>. En los estudios aleatorizados GRAVITAS y TRIGGER-PCI, que evaluaron la utilidad de las pruebas de la función plaquetaria, las limitaciones más importantes fueron las tasas de eventos excesivamente bajas, intervenciones farmacodinámicas insuficientes, posibles sesgos de selección de pacientes de bajo riesgo y las intervenciones en pacientes considerados «no respondedores» tras el implante de *stents*<sup>778,891</sup>. En el reciente estudio ARCTIC, se asignó de manera aleatoria el empleo de pruebas de la función plaquetaria con mediciones repetidas de la respuesta al AAS y clopidogrel antes y después de dichas pruebas, con numerosas intervenciones farmacodinámicas en no respondedores (incluido el uso de anti-GPIIb/IIIa, dosis adicional de carga y cambio a inhibidores del P2Y<sub>12</sub> más potentes), y los resultados fueron neutrales<sup>892</sup>. Este estudio tenía suficiente poder estadístico y empleó intervenciones farmacológicas más agresivas en no respondedores, lo cual llevó a una reducción de la tasa de no respondedores 2 veces mayor. En resumen, la medición de la respuesta al tratamiento mediante pruebas de la función plaquetaria debe limitarse a la investigación clínica y no debe emplearse habitualmente en la práctica clínica.

La variabilidad en el metabolismo y la absorción del clopidogrel es un factor clave en la ineficiente generación de metabolitos activos del fármaco. La enzima hepática del citocromo P450 dependiente del metabolismo oxidativo en dos pasos del profármaco parece tener una importancia especial.

Mediante análisis de farmacogenómica, se ha identificado que los alelos variantes de pérdida de función del CYP 2C19 (concretamente el alelo del 2C19\*2) son los mediadores genéticos predominantes del efecto antiplaquetario del clopidogrel. Los portadores de este alelo han mostrado menores concentraciones de metabolitos activos de clopidogrel y mayor reactividad plaquetaria, factores que se han asociado con peores resultados clínicos<sup>893-896</sup>. Aunque hoy se dispone de pruebas genéticas rápidas y precisas que se pueden realizar en el punto de atención médica para identificar estos alelos, todavía quedan preguntas sin responder sobre la utilidad de dichas pruebas en cuanto a la selección de pacientes y si el tratamiento personalizado basado en el genotipo tiene impacto positivo en los resultados clínicos y los costes<sup>897</sup>. Por el momento no se puede recomendar la realización sistemática de pruebas genéticas en la práctica clínica, porque no hay suficientes datos prospectivos disponibles.

En conclusión, el empleo de pruebas de la función plaquetaria y pruebas genéticas se puede considerar en situaciones específicas de riesgo alto (historia de trombosis del *stent*, falta de adherencia al tratamiento, sospecha de resistencia, alto riesgo de sangrado).

#### 18.4.11. Pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico

En pacientes con hipersensibilidad al AAS que requieren este tratamiento puede realizarse un procedimiento rápido de desensibilización<sup>898</sup>. El clopidogrel (75 mg/día) es una buena opción para los pacientes que no toleran el tratamiento crónico con AAS o son alérgicos a este<sup>899</sup>. Alternativamente, en casos de intolerancia al AAS, puede ser aconsejable la administración de un nuevo inhibidor del P2Y<sub>12</sub> más potente (prasugrel o ticagrelor), en lugar de clopidogrel, como tratamiento antiagregante único durante un tiempo corto tras la ICP (1-6 meses).

#### 18.4.12. Trombocitopenia inducida por heparina

Para los pacientes con trombocitopenia previa inducida por heparina no debe emplearse HNF ni HBPM debido al efecto de reactividad cruzada. En estos casos, la bivalirudina es la mejor opción de tratamiento para la anticoagulación; otras opciones son el argatrobán, la hirudina, la lepirudina y el danaparoid.

## 19. RELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN Y LOS RESULTADOS DE LOS PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACIÓN

La experiencia del operador influye en los resultados, especialmente en situaciones críticas o complejas. La mayor experiencia de la totalidad del equipo médico, que incluye el personal asistente en el quirófano o la sala de cateterismos y el personal responsable de la atención postoperatoria, tiene un impacto favorable en los resultados. De ahí que la iniciativa Leapfrog promueva la realización de ICP y CABG en centros de gran volumen<sup>902</sup>.

### 19.1. Cirugía de revascularización coronaria

Un metanálisis que evaluó el impacto del volumen de casos de un hospital en la mortalidad intrahospitalaria mostró que, en siete estudios que incluyeron a 1.470.990 pacientes en 2.040 hospitales, los hospitales con mayor volumen tenían tasas de mortalidad más bajas (OR = 0,85; IC95%, 0,83-0,91), incluso tras el ajuste por las diferencias en la casuística<sup>903</sup>. Si bien el volumen de casos de un hospital concreto puede ser alto, el número de procedimientos por cirujano puede variar, por lo que la relación volumen/cirujano puede ser un marcador más preciso. Aunque en un estudio reciente no se observaron diferencias significativas en las tasas de complicaciones intrahospitalarias y en la mortalidad a los 5 años entre cirujanos en formación y cirujanos especialistas, tras el ajuste multivariable por las diferencias en las características basales (HR = 1,02; IC95%, 0,87-1,20)<sup>904</sup>, numerosos datos apoyan la relación entre la experiencia y los resultados. Birkmeyer et al observaron que el volumen de casos por cirujano, como variable continua, se relacionó inversamente con la mortalidad operatoria (ORa = 1,36; IC95% 1,28-1,45)<sup>905</sup>. Además, teniendo en cuenta el volumen de casos del hospital, el impacto del volumen de casos por cirujano cambió solo marginalmente y se mantuvo como una variable importante de predicción (ORa = 1,33; IC95%, 1,25-1,42). El volumen de casos del hospital obtuvo OR = 1,13 (IC95%, 1,03-1,24) cuando se corrigió por el volumen de casos del cirujano. Se ha señalado que, especialmente en los procedimientos más complejos de CABG sin CEC, la experiencia quirúrgica es importante<sup>906</sup>.

Aunque la evidencia acumulada con los años indica que son importantes tanto el volumen de casos por cirujano como el volumen

#### Recomendaciones generales sobre el tratamiento antiagregante plaquetario

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Se recomienda la administración de un inhibidor de la bomba de protones en combinación con DTAP para pacientes con historia de hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica y pacientes con otros múltiples factores de riesgo (p. ej., infección por <i>Helicobacter pylori</i> , edad > 65 años y tratamiento concomitante con anticoagulantes, AINE o esteroides)	I	A	900,901
Para pacientes con EAC estable, está indicado el clopidogrel (75 mg/día) como alternativa al AAS en caso de intolerancia	I	B	899
Puede considerarse la realización de pruebas de la función plaquetaria o pruebas genéticas en algunas situaciones de alto riesgo (p. ej., historia de trombosis del <i>stent</i> , problemas de adherencia al tratamiento, sospecha de resistencia, riesgo alto de sangrado)	IIb	C	
No se recomienda la realización sistemática de pruebas de la función plaquetaria o pruebas genéticas (clopidogrel y AAS) para ajustar el tratamiento antiagregante antes o después del implante electivo de <i>stents</i>	III	A	778,892
<b>Suspensión del tratamiento</b>			
No se recomienda interrumpir el tratamiento antiagregante antes de finalizar el periodo de tratamiento recomendado	I	C	
Para pacientes en tratamiento con inhibidores del P2Y <sub>12</sub> que requieren cirugía mayor no urgente (incluida la CABG), debe considerarse el aplazamiento de la cirugía al menos 5 días tras la suspensión de ticagrelor o clopidogrel y 7 días tras el prasugrel, siempre que sea clínicamente factible y salvo que el paciente tenga alto riesgo de complicaciones isquémicas	IIa	C	
Debe considerarse la reinstauración del tratamiento con clopidogrel tras la CABG tan pronto se considere seguro	IIa	C	
Debe considerarse la reinstauración del tratamiento con ticagrelor o prasugrel tras la CABG tan pronto se considere seguro	IIa	C	
Debe considerarse la realización de pruebas de la función plaquetaria para guiar la interrupción del tratamiento antiagregante, más que esperar durante un periodo arbitrario, para los pacientes sometidos a CABG	IIa	C	

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CABG: cirugía de revascularización coronaria; DTAP: doble tratamiento antiagregante plaquetario; EAC: enfermedad arterial coronaria.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

por hospital<sup>907</sup>, varios estudios apuntan que las mediciones de la calidad son más importantes que el volumen *per se* y que un alto volumen de casos no implica necesariamente mayor calidad<sup>908,909</sup>. Las estadísticas hospitalarias sobre el uso de injertos de AMI y la medicación perioperatoria, además de monitorización y control en registros nacionales, son ejemplos de medición de calidad que han sido fundamentales para mejorar los resultados. Un estudio observacional de cohortes, que incluyó 81.289 procedimientos de CABG realizados por 1.451 cirujanos en 164 hospitales de Carolina del Norte (Estados Unidos), comunicó que la ausencia de indicadores de calidad fue una importante variable predictiva de la mortalidad hospitalaria, independientemente del volumen de casos por cirujano o por hospital<sup>910</sup>.

A partir de estos datos, la guía actual de ACCF/AHA sobre CABG incluye una recomendación de grado IIb para que los centros con menos de 125 procedimientos de CABG al año se afilien a centros terciarios de gran volumen (nivel de evidencia C)<sup>285</sup>.

## 19.2. Intervención coronaria percutánea

Numerosos estudios que han evaluado la relación entre el volumen de procedimientos y los resultados de las ICP indican que la hay tanto por operador como por centro<sup>903,911-915</sup>. En un metanálisis de diez estudios que incluyeron a más de 1,3 millones de pacientes sometidos a ICP en 1.746 centros entre 1984 y 2005, el tratamiento en centros de alto volumen se asoció con una reducción del 13% del RR de mortalidad intrahospitalaria (OR = 0,87; IC95%, 0,83-0,91), comparado con el tratamiento en centros de bajo volumen<sup>903</sup>. En un análisis de metarregresión que utilizó la media de años de seguimiento de cada estudio, la magnitud del efecto no disminuyó de manera apreciable con el paso del tiempo. Estos hallazgos coinciden con los resultados de un estudio poblacional del sistema de información de las ICP del Estado de Nueva York, que indica que un volumen anual de ICP < 400 casos por hospital y < 75 casos por operador se asocia con resul-

tados desfavorables<sup>911</sup>. Algunos autores indican que los resultados de los procedimientos se han equilibrado debido a los avances tecnológicos en los dispositivos de ICP, con una reducción progresiva de la disparidad de los resultados entre los centros de alto y bajo volumen en los casos de procedimientos electivos<sup>916</sup>. No obstante, los resultados de estudios realizados en la era del implante de *stents* coronarios indican que tanto el volumen como la experiencia del centro y el operador tienen correlación con los resultados y apuntan a que los operadores con gran volumen de casos que realizan las intervenciones en centros de gran volumen obtienen los mejores resultados<sup>912,917</sup>.

Para los pacientes con SCA, y especialmente en los casos de IAMCEST, el volumen de casos del operador y el hospital tiene una importancia especial. En un estudio norteamericano de cohortes que incluyó a 36.535 pacientes de ICP, los centros con alto volumen de ICP primaria tuvieron tiempos puerta-balón más cortos y menor incidencia de mortalidad intrahospitalaria<sup>918</sup>. En tres estudios observacionales europeos más recientes, se obtuvieron resultados similares<sup>914,919,920</sup>. En otro análisis de los datos de 29.513 pacientes con IAM tratados con ICP primaria, los hospitales de alto volumen tuvieron tiempos puerta-balón significativamente más cortos que los hospitales de volumen medio o bajo (88, 90 y 98 min, respectivamente;  $p < 0,001$  para la tendencia), aunque la incidencia de mortalidad intrahospitalaria no fue significativamente distinta (centros de bajo volumen, OR = 1,22; IC95%, 0,78-1,91; centros de alto volumen, OR = 1,14; IC95%, 0,78-1,66)<sup>921</sup>. Nallamothu et al mostraron una relación directa entre el grado de especialización de un centro (experiencia del operador y el hospital, servicio permanente, activación inmediata del laboratorio de cateterismos, protocolos escritos para la atención urgente) y los resultados en mortalidad intrahospitalaria de pacientes con IAM sometidos a ICP primaria<sup>913</sup>.

La actual guía de práctica clínica de ACCF/AHA recomienda que la ICP electiva la realicen operadores con un volumen  $\geq 75$  procedimientos al año en centros de alto volumen con al menos 400 proce-

### Recomendaciones sobre entrenamiento, capacitación y competencias de operador e institución en cirugía de revascularización miocárdica e intervencionismo coronario percutáneo

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
Los médicos en prácticas de cirugía cardíaca deben realizar un mínimo de 200 procedimientos de CABG bajo supervisión antes de ser considerados operadores independientes	IIa	C	
Los procedimientos de CABG deben ser realizados en centros con un volumen anual mínimo de 200 procedimientos de CABG	IIa	C	
Se recomienda el uso de la arteria mamaria interna en más del 90% de los casos	I	B	162,924
Se recomienda la notificación sistemática de los resultados de los procedimientos de CABG a registros nacionales y/o la base de datos de la EACTS	I	C	
Los médicos en prácticas de cardiología intervencionista deben completar un programa formal de entrenamiento de 1-2 años en un centro con un mínimo de 800 procedimientos de ICP al año y servicio ininterrumpido para el tratamiento de pacientes con SCA	IIa	C	
Los médicos en prácticas de cardiología intervencionista deben realizar un mínimo de 200 procedimientos de ICP como primer o único operador, y un tercio de estos procedimientos los realizará bajo supervisión en pacientes urgentes o con SCA, antes de ser considerados operadores independientes	IIa	C	
Las sociedades nacionales de la ESC deben elaborar recomendaciones sobre el volumen de casos de los operadores y de los centros de ICP. Este grupo de trabajo establece las siguientes recomendaciones:	IIa	C	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Las ICP para los SCA deben ser realizadas por operadores entrenados con un volumen anual mínimo de 75 procedimientos en centros con un volumen mínimo de 400 ICP al año y un servicio ininterrumpido para el tratamiento de pacientes con SCA</li> <li>Las ICP para la EAC estable deben ser realizadas por operadores entrenados con un volumen anual mínimo de 75 procedimientos en centros con un volumen mínimo de 200 ICP al año.</li> <li>Los centros con un volumen anual de casos &lt; 400 ICP deben considerar la colaboración con una red de centros de alto volumen (más de 400 ICP al año), compartiendo protocolos de actuación escritos e intercambio de operadores y personal de apoyo</li> </ul>	IIa	C	
Los procedimientos de ICP no urgentes de alto riesgo, como las ICP para la enfermedad distal en TCI, estenosis complejas en bifurcación, una única arteria coronaria permeable y oclusiones totales crónicas complejas, deben ser realizados por operadores experimentados en centros que dispongan de apoyo circulatorio y unidad de cuidados intensivos y, preferiblemente, con servicio de cirugía cardíaca en el mismo centro	IIa	C	

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EAC: enfermedad arterial coronaria; EACTS: Asociación Europea de Cirugía Cardiorrástica; EAPCI: Asociación Europea de Intervencionismo Cardiovascular Percutáneo; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; TCI: tronco común izquierdo.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

dimientos al año (clase I C) o, alternativamente, operadores con un volumen  $\geq 75$  procedimientos al año en centros con al menos 200 procedimientos al año (clase IIa C). Para la ICP primaria, se recomienda que el operador realice al menos 75 procedimientos electivos y al menos 11 procedimientos de ICP primaria en centros que realicen más de 400 ICP electivas al año y más de 36 procedimientos de ICP primaria para el IAMCEST<sup>922</sup>. La guía de la ESC sobre el IAMCEST recomienda que las ICP primarias se realicen en centros con servicio de cardiología intervencionista con cobertura permanente<sup>201</sup>. Debido a la continua expansión del conocimiento en el campo del intervencionismo, las habilidades técnicas y la experiencia necesarias para realizar ICP de forma independiente y la importancia del *heart team* en el manejo de los pacientes con EAC, el grupo de trabajo de la ESC/EACTS sobre revascularización miocárdica ha establecido una serie de recomendaciones para el entrenamiento y la capacitación de los operadores.

#### Entrenamiento en cardiología intervencionista

La Sociedad Europea de Intervencionismo Cardiovascular Percutáneo (EAPCI) ha propuesto un programa de formación en cardiología intervencionista para asegurar la alta calidad de la atención al paciente y la excelencia clínica<sup>923</sup>. Este programa de formación se

debe desarrollar durante 1 o 2 años en un centro de alto volumen con al menos 800 procedimientos de ICP al año y un servicio de cardiología intervencionista disponible permanentemente para el tratamiento de pacientes con SCA.

En este programa de entrenamiento, los operadores en formación deben realizar como mínimo 200 procedimientos de ICP como primer o único operador, y un tercio de estos procedimientos ( $> 66$ ), bajo supervisión en pacientes urgentes o con SCA antes de que se los considere operadores independientes. Además, los candidatos deberán atender durante un mínimo de 30 días (240 h) a actividades formales de aprendizaje, incluidos cursos acreditados nacionales e internacionales sobre cardiología intervencionista<sup>923</sup>.

## 20. TRATAMIENTO MÉDICO, PREVENCIÓN SECUNDARIA Y ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO

La revascularización miocárdica debe acompañarse de tratamiento médico, medidas de prevención secundaria para la modificación de los factores de riesgo y cambios permanentes en el estilo de vida<sup>925</sup>. La prevención secundaria y la rehabilitación cardiaca son una parte integral de la estrategia de manejo después de la revascularización, ya que reducen la morbimortalidad futura de manera coste-efectiva y pueden mejorar más los síntomas.

### Tratamiento médico a largo plazo tras la revascularización miocárdica para mejorar el pronóstico y recomendaciones sobre la modificación del estilo de vida y la participación en programas de rehabilitación cardiaca

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<i>Enfermedad arterial coronaria</i>			
Está indicada la instauración y continuación del tratamiento con estatinas con un objetivo de cLDL $< 70$ mg/dl ( $< 1,8$ mmol/l) para todos los pacientes con EAC después de la revascularización, salvo contraindicaciones	I	A	926-928
Se recomienda la administración de AAS a dosis bajas (75-100 mg/día) para todos los pacientes con EAC <sup>d</sup>	I	A	774,794
Para pacientes con intolerancia al AAS, se recomienda el clopidogrel como alternativa	I	B	899
Se recomienda la administración de IECA para todos los pacientes con EAC en presencia de otra entidad (como insuficiencia cardiaca, hipertensión o diabetes). En caso de intolerancia a IECA, puede emplearse ARA-II como alternativa	I	A	929-935
Todos los pacientes deben recibir asesoramiento sobre cómo modificar el estilo de vida (dejar de fumar, actividad física regular y dieta saludable, entre otros)	I	A	936,937
Debe considerarse la participación en un programa de rehabilitación cardiaca para modificar los hábitos de vida y mejorar la adherencia al tratamiento de todos los pacientes que requieren hospitalización o una intervención invasiva tras sufrir un evento isquémico agudo o tras cirugía de revascularización coronaria	IIa	A	925,938-943
<i>Enfermedad arterial coronaria e hipertensión</i>			
Debe considerarse un objetivo de presión arterial sistólica $< 140$ mmHg para los pacientes con EAC	IIa	A	944-946
Se recomienda un objetivo de presión arterial diastólica $< 90$ mmHg para todos los pacientes. Para pacientes diabéticos, el objetivo será $< 85$ mmHg	I	A	947,948
<i>Enfermedad arterial coronaria y diabetes mellitus tipo 2</i>			
Se recomienda un objetivo de HbA <sub>1c</sub> $< 7,0\%$ , ya que se ha establecido claramente que ayuda a prevenir la enfermedad microvascular	I	A	949,950
<i>Enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardiaca crónica</i>			
Se recomienda iniciar y continuar la administración de IECA para todos los pacientes con insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio y FEVI $< 40\%$ , salvo contraindicaciones	I	A	929,930
Los ARA-II están indicados en caso de intolerancia a IECA de pacientes con insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio y FEVI $< 40\%$	I	A	931,932
El tratamiento con bloqueadores beta está indicado para todos los pacientes con insuficiencia cardiaca o disfunción del VI, salvo contraindicaciones	I	A	951-954
El tratamiento con antagonistas de los receptores de la aldosterona está indicado para pacientes con síntomas persistentes (NYHA II-IV) y FEVI $< 35\%$ pese al tratamiento con IECA (o ARA-II) y un bloqueador beta	I	A	955-957
Debe considerarse la administración de ivabradina para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca de pacientes en ritmo sinusal y FEVI $< 35\%$ , frecuencia cardiaca $> 70$ lpm y síntomas persistentes (NYHA II-IV) pese al tratamiento con dosis recomendadas de bloqueadores beta (o dosis máxima tolerada), IECA (o ARA-II) y un antagonista del receptor de mineralcorticoides (o ARA-II)	IIa	B	958,959

AAS: ácido acetilsalicílico; ARA-II: bloqueadores de los receptores de la angiotensina II; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EAC: enfermedad arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HbA<sub>1c</sub>: glucohemoglobina; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; lpm: latidos por minuto; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

<sup>d</sup>Para el tratamiento antitrombótico combinado con AAS tras la ICP, consulte la sección 18.

**Estrategias de seguimiento y manejo de los pacientes tras la revascularización miocárdica**

Recomendaciones	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>	Ref. <sup>c</sup>
<i>Pacientes asintomáticos</i>			
Para subgrupos específicos de pacientes, debe considerarse la realización precoz de pruebas de imagen	IIa	C	
Puede considerarse la realización sistemática de pruebas de estrés una vez transcurridos 2 años de la ICP o 5 años de la CABG	IIb	C	
Tras las ICP de alto riesgo (p. ej., en tronco común izquierdo no protegido), puede considerarse la realización de una angiografía de control a los 3-12 meses independientemente de los síntomas	IIb	C	
<i>Pacientes sintomáticos</i>			
Se recomienda reforzar el tratamiento médico y los cambios en el estilo de vida para pacientes con hallazgos de bajo riesgo en pruebas de estrés <sup>d</sup>	I	C	
En caso de hallazgos de riesgo intermedio o alto en pruebas de estrés <sup>e</sup> , se recomienda la realización de angiografía coronaria	I	C	

CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea.

<sup>a</sup>Clase de recomendación.

<sup>b</sup>Nivel de evidencia.

<sup>c</sup>Referencias.

<sup>d</sup>Subgrupos específicos con indicación de prueba de imagen precoz con estrés: pacientes con profesiones de riesgo (pilotos, conductores, submarinistas) o atletas de competición; pacientes que realizan actividades de ocio que requieren un alto consumo de oxígeno; pacientes resucitados de muerte súbita; pacientes con revascularización incompleta o subóptima, aunque estén asintomáticos; pacientes con alguna complicación durante la revascularización (infarto de miocardio perioperatorio, disección extensa durante la ICP, endarterectomía durante la CABG, etc.); pacientes con diabetes, especialmente los que requieren insulina; pacientes con enfermedad multivascular y lesiones intermedias residuales o con isquemia silente.

<sup>e</sup>Hallazgos de riesgo intermedio o alto en pruebas de imagen con estrés: isquemia con baja carga de trabajo, isquemia de aparición temprana, zonas múltiples con alteraciones importantes de la movilidad de la pared o defecto de perfusión reversible.

Aunque la necesidad de detectar la presencia de reestenosis ha disminuido en la era de los SLF, la recurrencia de los síntomas debido a la progresión de la enfermedad o la reestenosis requiere atención. De igual modo, la durabilidad de los resultados de la cirugía de revas-

cularización miocárdica ha aumentado con el uso de injertos arteriales, y la isquemia se debe fundamentalmente al deterioro de los injertos de vena safena o la progresión de la EAC en vasos nativos.

**21. ANEXO 1**

Sociedades nacionales de cardiología de la ESC que han colaborado activamente en el proceso de revisión de la Guía de la ESC/EACTS sobre revascularización miocárdica (2014):

**Alemania**, Sociedad Alemana de Cardiología, Rainer Hambrecht; **Antigua República Yugoslava de Macedonia**, Sociedad Macedonia de Cardiología, Sasko Kedev; **Austria**, Sociedad Austriaca de Cardiología, Franz Weidinger; **Azerbaiyán**, Sociedad Azerbaiyana de Cardiología, Firdovsi Ibrahimov; **Bélgica**, Sociedad Belga de Cardiología, Victor Legrand; **Bosnia-Herzegovina**, Asociación de Cardiólogos de Bosnia-Herzegovina, Ibrahim Terzic; **Bulgaria**, Sociedad Búlgara de Cardiología, Arman Postadzhiyan; **Croacia**, Sociedad Croata de Cardiología, Bosko Skoric; **Chipre**, Sociedad Chipriota de Cardiología, Georgios M. Georgiou; **Dinamarca**, Sociedad Danesa de Cardiología, Anders Junker; **Eslovaquia**, Sociedad Eslovaca de Cardiología; **España**, Sociedad Española de Cardiología, Angel Cequier; **Estonia**, Sociedad Estonia de Cardiología, Jaan Eha; **Finlandia**, Sociedad Finlandesa de Cardiología, Hannu Romppanen; **Francia**, Sociedad Francesa de Cardiología, Jean-Louis Bonnet; **Georgia**, Sociedad Georgiana de Cardiología, Alexander Aladashvili; **Hungría**, Sociedad Húngara de Cardiología, Dávid Becker; **Islandia**, Sociedad Islandesa de Cardiología, Thorarinn Gudnason; **Israel**, Sociedad del Corazón de Israel, Amit Segev; **Italia**, Federación Italiana de Cardiología, Raffaele Bugiardini; **Kazajstán**, Asociación de Cardiólogos de Kazajstán, Orzbek Sakhov; **Kirgizistán**, Sociedad de Cardiología de Kirgizistán, Aibek Mirrakhimov; **Luxemburgo**, Sociedad de Cardiología de Luxemburgo, Bruno Pereira; **Malta**, Sociedad Maltesa de Cardiología, Herbert Felice; **Noruega**, Sociedad Noruega de Cardiología, Thor Trovik; **Polonia**, Sociedad Polaca de Cardiología, Dariusz Dudek; **Portugal**, Sociedad Portuguesa de Cardiología, Hélder Pereira; **Reino Unido**, Sociedad Cardiovascular Británica, John Davies; **República Checa**, Sociedad Checa de Cardiología, Michael Zelizko; **Serbia**, Sociedad de Cardiología de Serbia, Milan A. Nedeljkovic; **Suecia**, Sociedad Sueca de Cardiología, David Erlinge; **Suiza**, Sociedad Suiza de Cardiología, Marco Roffi; **Túnez**, Sociedad Tunecina de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Faouzi Addad; **Turquía**, Sociedad Turca de Cardiología, Aylin Yildirim.

El texto CME de «Guía de la ESC/EACTS sobre revascularización miocárdica, 2014» está acreditado por el *European Board for Accreditation in Cardiology* (EBAC). El EBAC trabaja de acuerdo con los estándares de calidad del *European Accreditation Council for Continuing Medical Education* (EACCME), institución dependiente de la *European Union of Medical Specialists* (UEMS). En cumplimiento con las guías EBAC/EACCME, todos los autores participantes en este programa han declarado sus potenciales conflictos de intereses que pudieran afectar a este documento. El Comité Organizador es responsable de asegurar que todos los potenciales conflictos de intereses relevantes al programa sean declarados a los participantes antes de iniciar las actividades CME.

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

**BIBLIOGRAFÍA**

- Head SJ, Kieser TM, Falk V, Huysmans HA, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 1: the evolution over the first 50 years. *Eur Heart J* 2013;34:2862-72.
- Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1:263.
- Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2013;368:254-65.
- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa B, Rutjes AW, di Nisio M, Siletta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen P, Collet JP, Cremer J, Falk F, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schauerte P, Sousa-Uva M, Taggart D, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation vs. Medical Treatment in Patients With Stable Coronary Artery Disease: A Network Meta-Analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859.
- Head SJ, Kaul S, Mack MJ, Serruys PW, Taggart DP, Holmes DR Jr., Leon MB, Marco J, Bogers AJ, Kappetein AP. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34: 2510-8.
- Head SJ, Holmes DR Jr., Mack MJ, Serruys PW, Mohr FW, Morice MC, Colombo A, Kappetein AP, Investigators S. Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:618-25.
- Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.
- Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003;24:881-2.
- Siregar S, Groenwold RH, de Heer F, Bots ML, van der Graaf Y, van Herwerden LA. Performance of the original EuroSCORE. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:746-54.
- Hickey GL, Grant SW, Murphy GJ, Bhabra M, Pagano D, McAllister K, Buchan I, Bridgewater B. Dynamic trends in cardiac surgery: why the logistic EuroSCORE is

- no longer suitable for contemporary cardiac surgery and implications for future risk models. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1146–52.
11. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734–44; discussion 744–5.
  12. Biancari F, Vasques F, Mikkola R, Martin M, Lahtinen J, Heikkinen J. Validation of EuroSCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1930–5.
  13. Chalmers J, Pullan M, Fabri B, McShane J, Shaw M, Mediratta N, Poullis M. Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:688–94.
  14. Grant SW, Hickey GL, Dimarakis I, Trivedi U, Bryan A, Treasure T, Cooper G, Pagano D, Buchan I, Bridgewater B. How does EuroSCORE II perform in UK cardiac surgery; an analysis of 23 740 patients from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National Database. *Heart* 2012;98:1568–72.
  15. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP, Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3: valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S43–62.
  16. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP, Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1: coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S2–22.
  17. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr., Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629–38.
  18. Mohr FW, Rastan AJ, Serruys PW, Kappetein AP, Holmes DR, Pomar JL, Westaby S, Leadley K, Dawkins KD, Mack MJ. Complex coronary anatomy in coronary artery bypass graft surgery: impact of complex coronary anatomy in modern bypass surgery? Lessons learned from the SYNTAX trial after two years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:130–40.
  19. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A, Cristea E, Mehran R, Sanchez R, Lazar D, Jankovic I, Corral MD, Dressler O, Fahy MP, Parise H, Lansky AJ, Stone GW. SYNTAX score reproducibility and variability between interventional cardiologists, core laboratory technicians, and quantitative coronary measurements. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:553–61.
  20. Papadopoulou SL, Girasis C, Dharampal A, Farooq V, Onuma Y, Rossi A, Morel MA, Krestin GP, Serruys PW, de Feyter PJ, Garcia Garcia HM. CT-SYNTAX score: a feasibility and reproducibility study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:413–5.
  21. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, Brennan JM, Singh M, Rao SV, Shaw RE, Roe MT, Ho KK, Klein LW, Krone RJ, Weintraub WS, Brindis RG, Rumsfeld JS, Spertus JA, Participants NR. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1923–32.
  22. Ranucci M, Castelvécchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 2009;119:3053–61.
  23. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, de Vries T, Goedhart D, Morel MA, van Es GA, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Corti R, Eberli F, Wijns W, Morice MC, di Mario C, van Geuns RJ, Juni P, Windecker S, Serruys PW. Value of age, creatinine, and ejection fraction (ACEF score) in assessing risk in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the 'All-Comers' LEADERS trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:47–56.
  24. Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, Kappetein AP, Morel MA, de Vries T, Swart M, Valgimigli M, Dawkins KD, Windecker S, Steyerberg EW, Serruys PW. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. *Eur Heart J* 2012;33:3098–104.
  25. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR Jr., Mack M, Feldman T, Morice MC, Stahle E, Onuma Y, Morel MA, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013;381:639–50.
  26. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Ritzenthaler LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, Mayer JE, Shewan CM, Garratt KN, Moussa ID, Dangas GD, Edwards FH. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467–76.
  27. Shahian DM, O'Brien SM, Sheng S, Grover FL, Mayer JE, Jacobs JP, Weiss JM, DeLong ER, Peterson ED, Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Klein LW, Shaw RE, Garratt KN, Moussa ID, Shewan CM, Dangas GD, Edwards FH. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database (the ASCERT study). *Circulation* 2012;125:1491–500.
  28. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, DeLong ER, Peterson ED, O'Brien SM, Kolm P, Klein LW, Shaw RE, McKay C, Ritzenthaler LL, Popma JJ, Messenger JC, Shahian DM, Grover FL, Mayer JE, Garratt KN, Moussa ID, Edwards FH, Dangas GD. Prediction of long-term mortality after percutaneous coronary intervention in older adults: results from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2012;125:1501–10.
  29. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:183.
  30. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219–27.
  31. Beauchamp T, Childress J. Principles of Biomedical Ethics. 4th ed. New York: Oxford University Press; 1994.
  32. Tong BC, Huber JC, Ascheim DD, Puskas JD, Ferguson TB Jr., Blackstone EH, Smith PK. Weighting composite endpoints in clinical trials: essential evidence for the Heart Team. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1908–13.
  33. Chandrasekharan DP, Taggart DP. Informed consent for interventions in stable coronary artery disease: problems, etiologies, and solutions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:912–7.
  34. Filardo G, Maggioni AP, Mura G, Valagussa F, Valagussa L, Schweiger C, Ballard DJ, Liberati A. The consequences of under-use of coronary revascularization; results of a cohort study in Northern Italy. *Eur Heart J* 2001;22:654–62.
  35. Yates MT, Soppa GK, Valencia O, Jones S, Firoozi S, Jahangiri M. Impact of European Society of Cardiology and European Association for Cardiothoracic Surgery Guidelines on Myocardial Revascularization on the activity of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:606–10.
  36. OECD. Health at a glance. In: OECD Publishing; 2009.
  37. Hannan EL, Cozzens K, Samadashvili Z, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR Jr., Stamato NJ, Sharma S, Venditti FJ, Fergus I, King SB 3rd. Appropriateness of coronary revascularization for patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1870–6.
  38. Frutkin AD, Lindsey JB, Mehta SK, House JA, Spertus JA, Cohen DJ, Rumsfeld JS, Marso SP, Ncdr. Drug-eluting stents and the use of percutaneous coronary intervention among patients with class I indications for coronary artery bypass surgery undergoing index revascularization: analysis from the NCDR(National Cardiovascular Data Registry). *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:614–21.
  39. Epstein AJ, Polsky D, Yang F, Yang L, Groeneveld PW. Coronary revascularization trends in the United States, 2001–2008. *JAMA* 2011;305:1769–76.
  40. Hannan EL, Racz MJ, Gold J, Cozzens K, Stamato NJ, Powell T, Hibberd M, Walford G, American College of C, American Heart A. Adherence of catheterization laboratory cardiologists to American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery: what happens in actual practice? *Circulation* 2010;121:267–75.
  41. Denvir MA, Pell JP, Lee AJ, Rysdale J, Prescott RJ, Eteiba H, Walker A, Mankad P, Starkey IR. Variations in clinical decision-making between cardiologists and cardiac surgeons; a case for management by multidisciplinary teams? *J Cardiothorac Surg* 2006;1:2.
  42. Long J, Luckraz H, Thekkudan J, Maher A, Norell M. Heart Team discussion in managing patients with coronary artery disease: outcome and reproducibility. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14:594–8.
  43. Sobolev BG, Fradet G, Kuramoto L, Rogula B. The occurrence of adverse events in relation to time after registration for coronary artery bypass surgery: a population-based observational study. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:74.
  44. Graham MM, Knudtson ML, O'Neill BJ, Ross DB. Treating the right patient at the right time: Access to cardiac catheterization, percutaneous coronary intervention and cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2006;22:679–83.
  45. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Holmes DR, Jacobs A, Sharma S, Katz S, King SB 3rd. Predictors and outcomes of ad hoc vs. non-ad hoc percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:350–6.
  46. Nallamothu BK, Krumholz HM. Putting ad hoc PCI on pause. *JAMA* 2010;304:2059–60.
  47. 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, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämäläinen M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 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.
  48. 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;35:633–8.
  49. Hultén E, Villines TC, Cheezum MK, Berman DS, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Curry RC, Delago A, Feuchtneger C, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Karlsberg RP, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Plank F, Raff GL, Labounty TM, Shaw LJ, Min JK, Investigators C. Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myocardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *Am J Cardiol* 2013;111:479–85.
  50. 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,

- Investigators FS. Fractional flow reserve vs. angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–24.
51. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van 't Veer M, Bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105–11.
  52. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, Aarnoudse W, Peels K, van Straten B, Penn O, Michels HR, Bonnier H, Koolen JJ. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:184–91.
  53. Toth G, DeBruyne B, Casselman F, DeVroey F, Pyxaras S, Di Serafino L, Van Praet F, Van Mieghem C, Stockman B, Wijns W, Degrieck I, Barbato E. Fractional flow reserve-guided vs. angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2013;128:1405–11.
  54. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, McCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Probert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF, Investigators FT. Fractional flow reserve-guided PCI vs. medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991–1001.
  55. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151–8.
  56. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard F, Lamy A, Iwanochko RM, Investigators P-. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002–12.
  57. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijff JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135–44.
  58. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324–36.
  59. Sarno G, Decraemer I, Vanhoenacker PK, De Bruyne B, Hamilos M, Cuisset T, Wyffels E, Bartunek J, Heyndrickx GR, Wijns W. On the inappropriateness of noninvasive multidetector computed tomography coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:550–7.
  60. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW, Decramer I, Atsma DE, de Roos A, Stokkel MP, Dibbets-Schneider P, van der Wall EE, Bax JJ. A comparative regional analysis of coronary atherosclerosis and calcium score on multislice CT vs. myocardial perfusion on SPECT. *J Nucl Med* 2006;47:1749–55.
  61. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724–32.
  62. Neglia D, Rovai D, Caselli C, Kaufmann P, Lombardi M, Lorenzoni V, Marinelli M, Nekolla D, Pietila M, Scholte A, Sicari R, Teresinska A, Zamorano J, Underwood R, Knuuti J. For the EVINCI Investigators. Detection of obstructive coronary artery disease by non invasive anatomical and functional imaging. Results of the multicenter European EVINCI study. *Circulation* 2013.
  63. Elhendy A, Shub C, McCully RB, Mahoney DW, Burger KN, Pellikka PA. Exercise echocardiography for the prognostic stratification of patients with low pretest probability of coronary artery disease. *Am J Med* 2001;111:18–23.
  64. Elhendy A, Mahoney DW, Burger KN, McCully RB, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2004;94:559–63.
  65. Sicari R, Pasanisi E, Venneri L, Landi P, Cortigiani L, Picano E. Echo Persantine International Cooperative Study G, Echo Dobutamine International Cooperative Study G. Stress echo results predict mortality: a large-scale multicenter prospective international study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:589–95.
  66. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, Borges-Neto S, Berman DS, Waters DD, Heller GV. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002;105:32–40.
  67. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease? A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1828–37.
  68. Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, Lauer MS, Alazraki N, Burnette J, Krawczynska E, Cerqueira M, Maddahi J, Myoview Multicenter R. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *J Nucl Med* 2003;44:134–9.
  69. Bateman TM, Heller GV, McGhie AJ, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, Hertenstein GK, Moutray KL, Reid K, Cullom SJ. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006;13:24–33.
  70. Parker MW, Iskandar A, Limone B, Perugini A, Kim H, Jones C, Calamari B, Coleman CI, Heller GV. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography vs. single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:700–7.
  71. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1343–53.
  72. Schwitler J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, Dill T, Larsson HB, Flamm SD, Marquardt M, Johansson L. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008;29:480–9.
  73. Schwitler J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettler K, Schonberg SO, Luchner A, Strohm O, Ahlstrom H, Dill T, Hoebel N, Simor T, Investigators M-I. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J* 2013;34:775–81.
  74. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769–76.
  75. Korosoglou G, Elhmidi Y, Steen H, Schellberg D, Riedle N, Ahrens J, Lehrke S, Merten C, Lossnitzer D, Radeleff J, Zugck C, Giannitsis E, Katus HA. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1225–34.
  76. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, Chow BJ, Min JK, Pencina MJ, Berman DS, Shaw LJ. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:176–84.
  77. 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;126:1858–68.
  78. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietila M, Ukkonen H, Saraste A, Sipila HT, Teras M, Maki M, Airaksinen J, Hartiala J, Knuuti J. Cardiac positron emission tomography/ computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:603–13.
  79. Pazhenkottal AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Kuest SM, Husmann L, Wolfrum M, Goetti R, Buechel RR, Gaemperli O, Lüscher TF, Kaufmann PA. Impact of cardiac hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography imaging on choice of treatment strategy in coronary artery disease. *Eur Heart J* 2011;32:2824–9.
  80. Danad I, Rajmakers PG, Appelman YE, Harms HJ, de Haan S, van den Oever ML, Heymans MW, Tulevski II, van Kuijk C, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Lubberink M, van Rossum AC, Knaapen P. Hybrid imaging using quantitative H2150 PET and CT-based coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *J Nucl Med* 2013;54:55–63.
  81. Schaap J, de Groot JA, Nieman K, Meijboom WB, Boekholdt SM, Post MC, Van der Heyden JA, de Kroon TL, Rensing BJ, Moons KG, Verzijlbergen JF. Hybrid myocardial perfusion SPECT/CT coronary angiography and invasive coronary angiography in patients with stable angina pectoris lead to similar treatment decisions. *Heart* 2013;99:188–94.
  82. Fiechter M, Ghadri JR, Wolfrum M, Kuest SM, Pazhenkottal AP, Nkoulou RN, Herzog BA, Gebhard C, Fuchs TA, Gaemperli O, Kaufmann PA. Downstream resource utilization following hybrid cardiac imaging with an integrated cadmium-zinc-telluride/64-slice CT device. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:430–6.
  83. van Werkhoven JM, Heijnenbroek MW, Schuijff JD, Jukema JW, van der Wall EE, Schreur JH, Bax JJ. Combined non-invasive anatomical and functional assessment with MSCT and MRI for the detection of significant coronary artery disease in patients with an intermediate pre-test likelihood. *Heart* 2010;96:425–31.
  84. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Zuccato EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Betteridge J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Leven A, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035–87.
  85. Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlot C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38 Suppl:S1–S52.
  86. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlot C,



- Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
87. Deb S, Wijeyesundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA* 2013;310:2086-95.
  88. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;110:3789-94.
  89. Coronary angioplasty vs. medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997;350:461-8.
  90. Trial of invasive vs. medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358:951-7.
  91. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS, Group CTR. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
  92. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, Dubach P, Resink TJ, Pfisterer M. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1985-91.
  93. Frye RL, August P, BrooksMM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
  94. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha AS, Hueb AC, Ramires JA. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:949-57.
  95. Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention vs. medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med* 2010;152:370-9.
  96. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:476-90.
  97. 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;32:1012-24.
  98. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2005;26:1402-9.
  99. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller CV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE, Investigators C. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-91.
  100. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Mobius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W, Hardison RM, Abbott JD, Brown DL. Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischemia: A Collaborative Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med* 2014;174:232-40.
  101. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng Y, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Haussleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:849-60.
  102. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, Lippolis NJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1161-70.
  103. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1007-19.
  104. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes DR Jr. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1:10-9.
  105. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention vs. optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013;127:769-81.
  106. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, BrooksMM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190-7.
  107. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med* 2009;122:152-61.
  108. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
  109. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet* 1982;2:1173-80.
  110. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *NEngl J Med* 1984;311:1333-9.
  111. Myocardial infarction and mortality in the coronary artery surgery study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984;310:750-8.
  112. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradina 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. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16.
  113. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin vs. Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:70-6.
  114. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, Glunz HG, Vohringer HF, Harmjan D, Neuhaus KL. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation* 2003;108:1324-8.
  115. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.
  116. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, Takekoshi N, Tomoike H, Hori M, Matsuzaki M, Takeshita A, Shimbo T, Fujiwara H. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease: a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:469-79.
  117. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty vs. medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:73-7.
  118. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention vs. conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-12.
  119. Schomig A, Mehilli J, deWaha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:894-904.
  120. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009;373:911-8.
  121. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Wallford G, Jacobs AK, Holmes DR Jr, Stamatou NJ, Gold JP, Sharma S, Venditti FJ, Powell T, King SB 3rd. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation* 2012;125:1870-9.
  122. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, Hartigan PM, Hachamovitch R, Min JK, Dada M, Mancini GB, Hayes SW, O'Rourke RA, Spertus JA, Kostuk W, Gosselin G, Chaitman BR, Knudtson M, Friedman J, Slomka P, Germano G, Bates ER, Teo KK, Boden WE, Berman DS. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2012;164:243-50.
  123. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs. medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:312-9.
  124. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeers P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S,

- Juni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
125. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125:2873-91.
  126. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, Newman W, Sudhir K, Smith RS Jr, Cao S, Theodoropoulos K, Cutlip DE, Lansky AJ, Stone GW. Meta-analysis of everolimus-eluting vs. paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:914-22.
  127. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW, Kim HS, Park SJ, Kastrati A, de Waha A, Krishnan P, Moreno P, Sweeny J, Kim MC, Suleman J, Pyo R, Wiley J, Kovacic J, Kini AS, Dangas GD. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1569-77.
  128. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, de Waha A, Meier B, Massberg S, Juni P, Schomig A, Windecker S, Kastrati A. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:1214-22.
  129. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, Morice MC, Sartori S, Leon MB, Stone GW, Serruys PW, Wijns W, Weisz G, Camenzind E, Steg PG, Smits PC, Kandzari D, Von Birgelen C, Galatiús S, Jeger RV, Kimura T, Mikhail G, Itchhaporia D, Mehta L, Ortega R, Kim HS, Valgimigli M, Kastrati A, Chieffo A, Mehran R. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. *Lancet* 2013;382:1879-88.
  130. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Wijns W, Morice MC, Di Mario C, Corti R, Antoni D, Sohn HY, Erdmans P, van Es GA, Meier B, Windecker S, Juni P. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer bioluminescing stents vs. durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:1940-8.
  131. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379:1393-402.
  132. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, Faxon DP, Feit F. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6625.
  133. Kaiser C, Galatiús S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M. Drug-eluting vs. bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 2010;363:2310-9.
  134. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SL. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation* 2013;127:2177-85.
  135. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, Galbraith PD, Hui W, Farris P, Knudtson ML. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J* 2001;142:119-26.
  136. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, Delong ER, Lilly RE, Sketch MH Jr, Peterson ED, Jones RH. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1420-8; discussion 1428-9.
  137. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331-41.
  138. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91:2335-44.
  139. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramirez JA, Schneider D, Frye RL. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study G. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2529-40.
  140. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985;312:1665-71.
  141. Jones RH, Kesler K, Phillips HR 3rd, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, Newman MF, Reves JG, Anderson RW, Califf RM. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1013-25.
  142. Baker DW, Jones R, Hodges J, Massie BM, Konstam MA, Rose EA. Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994;272:1528-34.
  143. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-7.
  144. 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 vs. revascularization. *Circulation* 1997;95:2037-43.
  145. Thomas S, Gokhale R, Boden WE, Devreux PJ. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol* 2013;29:472-82.
  146. Coronary angioplasty vs. coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341:573-80.
  147. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994;331:1037-43.
  148. King SB 3rd, Lembo NJ, Weintraub WS, Kosinski AS, Barnhart HX, Kutner MH, Alazraki NP, Guyton RA, Zhao XQ. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty vs. Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994;331:1044-50.
  149. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty vs. Bypass Revascularisation Investigation). CABRI Trial Participants. *Lancet* 1995;346:1179-84.
  150. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:217-25.
  151. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, Esposito R, Ramanathan K, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Barbieri C, Lewis D. Angina With Extremely Serious Operative Mortality E. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: a multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:143-9.
  152. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, Vogel D, Grinfeld R, Delacasa A, Garrido M, Oliveri R, Mele E, Palacios I, O'Neill W. Argentine Randomized Study: Coronary Angioplasty with Stenting vs. Coronary Bypass Surgery in patients with Multiple-Vessel Disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. ERACI II Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:51-8.
  153. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, van den Brand MJ, van Herwerden LA, MorelMA, van Hout BA. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-24.
  154. Coronary artery bypass surgery vs. percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:965-70.
  155. Eefting F, Nathoe H, van Dijk D, Jansen E, Lahpor J, Stella P, Suyker W, Diephuis J, Suryapranata H, Ernst S, Borst C, Buskens E, Grobbee D, de Jaegere P. Randomized comparison between stenting and off-pump bypass surgery in patients referred for angioplasty. *Circulation* 2003;108:2870-6.
  156. Thiele H, Oettel S, Jacobs S, Hambrecht R, Sick P, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G, Falk V. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: a 5-year follow-up. *Circulation* 2005;112:3445-50.
  157. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention vs. coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961-72.
  158. Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, Reichart B, Mudra H, Beier F, Gansera B, Neumann FJ, Gick M, Zietak T, Desch S, Schuler G, Mohr FW. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:538-45.
  159. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Chung CH, Lee JW, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB. Randomized trial of stents vs. bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;364:1718-27.
  160. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V, McDonald KM, Owens DK, Hlatky MA, Bravata DM. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:483-91.
  161. Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, Athanasiou T. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass vs. percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ* 2007;334:617.
  162. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW, Golding LA, Gill CC, Taylor PC, Sheldon WC, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6.
  163. Cameron A, Davis KB, Green GE, Myers WO, Pettinger M. Clinical implications of internal mammary artery bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study experience. *Circulation* 1988;77:815-9.

164. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, Houghtaling P, Loop FD, Cosgrove DM. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. *Ann Thorac Surg* 2004;78:2005–12; discussion 2012–4.
165. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups. *Ann Thorac Surg* 2010;90:101–8.
166. Taggart DP, Kaul S, Boden WE, Ferguson TB Jr., Guyton RA, Mack MJ, Sergeant PT, Shemin RJ, Smith PK, Yusuf S. Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:885–92.
167. Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, Bruskina O, Iijima R, Schulz S, Pache J, Seyfarth M, Massberg S, Laugwitz KL, Dirschinger J, Schomig A. Paclitaxel- vs. sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1760–8.
168. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Torracca L, van Es GA, Leadley K, Dawkins KD, Mohr F. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010;121:2645–53.
169. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Choi JW, Ruzyllo W, Religa G, Huang J, Roy K, Dawkins KD, Mohr F. Five-Year Outcomes in Patients with Left Main Disease Treated with Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the SYNTAX Trial. *Circulation* 2014;129:2388–94.
170. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1426–32.
171. Buszman PE, Buszman PP, Kiesz RS, Bochenek A, Trela B, Konkolewska M, Wallace-Bradley D, Wilczynski M, Banasiewicz-Szkrobka I, Peszek-Przybyla E, Krol M, Kondys M, Milewski K, Wiernek S, Debinski M, Zurakowski A, Martin JL, Tendera M. Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenting: the LE MANS (Left Main Coronary Artery Stenting) registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1500–11.
172. Park DW, Kim YH, Yun SC, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Kim JJ, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Park SW, Park SJ. Long-term outcomes after stenting vs. coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1366–75.
173. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, Blitz A, Alhan C. Coronary Artery Bypass Grafting vs. Percutaneous Coronary Intervention and Long-term Mortality and Morbidity in Multivessel Disease: Meta-analysis of Randomized Clinical Trials of the Arterial Grafting and Stenting Era. *JAMA Intern Med* 2014;174:223–30.
174. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R, Kapoor JR, Ardehali R, Owens DK, Hlatky MA. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Ann Intern Med* 2007;147:703–16.
175. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dargas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansal S, King S 3rd, Bertrand M, Fuster V, Investigators FT. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375–84.
176. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Feldman TE, Staehle E, Underwood P, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year followup of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. Published online 21 May 2014; doi: 10.1093/eurheartj/ehu213.
177. Wu C, Camacho FT, Zhao S, Wechsler AS, Culliford AT, Lahey SJ, King SB 3rd, Walford G, Gold JP, Smith CR, Jordan D, Higgins RS, Hannan EL. Long-term mortality of coronary artery bypass graft surgery and stenting with drug-eluting stents. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1297–305.
178. Blazek S, Holzhey D, Jungert C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, deWaha S, Lurz P, Schuler G, Mohr FW, Thiele H. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:20–6.
179. Thiele H, Neumann-Schneiderwind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr FW, Schuler G, Falk V. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery vs. sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2324–31.
180. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. Guidelines ESC/EF. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
181. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs. selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908–17.
182. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319–25.
183. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs. conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71–80.
184. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine vs. selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2435–45.
185. Kastritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van 't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2011;32:32–40.
186. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:261–70.
187. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S, Investigators T. Early vs. delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165–75.
188. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:1709–16.
189. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW. Surgical vs. percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1059–67.
190. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Dargas G, Lazar D, Sanchez R, Fahy M, Xu K, Stone GW. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2389–97.
191. Brenner SJ, Milford-Beland S, Roe MT, Bhatt DL, Weintraub WS, Brindis RG. Culprit-only or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. *Am Heart J* 2008;155:140–6.
192. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Jacobs AK, Stamato NJ, Venditti FJ, Holmes DR Jr., Sharma S, King SB 3rd. Staged vs. one-time complete revascularization with percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease patients without ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:12–20.
193. Rosner GF, Kirtane AJ, Genereux P, Lansky AJ, Cristea E, Gersh BJ, Weisz G, Parise H, Fahy M, Mehran R, Stone GW. Impact of the presence and extent of incomplete angiographic revascularization after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUTY) trial. *Circulation* 2012;125:2613–20.
194. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006;114(1 Suppl):1467–1472.
195. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:419–27.
196. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents vs. bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004587.
197. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:251–6.
198. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993;39:131–42.
199. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119:3198–206.
200. Moses JW, Mehran R, Nikolsky E, Lasala JM, Corey W, Albin G, Hirsch C, Leon MB, Russell ME, Ellis SG, Stone GW. Outcomes with the paclitaxel-eluting stent in patients with acute coronary syndromes: analysis from the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1165–71.
201. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq C, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–619.
202. Gershlick AH, Banning AP, Myat A, Verheugt FW, Gersh BJ. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet* 2013;382:624–32.

203. Miedema MD, Newell MC, Duval S, Garberich RF, Handran CB, Larson DM, Mulder S, Wang YL, Lips DL, Henry TD. Causes of delay and associated mortality in patients transferred with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:1636-44.
204. Herrin J, Miller LE, Turkmani DF, Nsa W, Drye EE, Bernheim SM, Ling SM, Rapp MT, Han LF, Bratzler DW, Bradley EH, Nallamothu BK, Ting HH, Krumholz HM. National performance on door-in to door-out time among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* 2011;171:1879-86.
205. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, Li S, Roe MT, Jollis JG, Jacobs AK, Holmes DR, Peterson ED, Ting HH. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;305:2540-7.
206. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362-e425.
207. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-5.
208. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-88.
209. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579-88.
210. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattani S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Primary angioplasty vs. prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-9.
211. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorovicz A, Kirkorian G, Mercier C, McFadden EP, Touboul P. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J* 2009;30:1598-606.
212. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2000;283:2686-92.
213. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-6.
214. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124:2512-21.
215. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanan J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberge K, Bogaerts K, Van de Werf F. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.
216. Bates ER, Jacobs AK. Time to treatment in patients with STEMI. *N Engl J Med* 2013;369:889-92.
217. Luepker RV, Raczynski JM, Osganian S, Goldberg RJ, Finnegan JR Jr., Hedges JR, Goff DC Jr., Eisenberg MS, Zapka JG, Feldman HA, Labarthe DR, McGovern PG, Cornell CE, Proschan MA, Simons-Morton DG. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA* 2000;284:60-7.
218. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, Wijns W, Clemmensen P, Agladze V, Antoniadis L, Alhabib KF, De Boer MJ, Claeys MJ, Deleau D, Dudek D, Erglis A, Gilard M, Goktekin O, Guagliumi G, Gudnason T, Hansen KW, Huber K, James S, Janota T, Jennings S, Kajander O, Kanakakis J, Karamfiloff KK, Kedev S, Kornowski R, Ludman PF, Merkely B, Millicic D, Najafov R, Nicolini FA, Noc M, Ostojic M, Pereira H, Radovanovic D, Sabate M, Sobhy M, Sokolov M, Studencan M, Terzic I, Wahler S, Widimsky P. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J* 2014;35:1957-70.
219. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thygesen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Kruseell LR, Haghfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-42.
220. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003;108:1809-14.
221. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, Lejemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-34.
222. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, Dotzer F, Huber K, Pache J, Dirschinger J, Seyfarth M, Martinoff S, Schwaiger M, Schomig A. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;119:1933-40.
223. Busk M, Kallot A, Nielsen SS, Bottcher M, Rehling M, Thuesen L, Botker HE, Lassen JF, Christiansen EH, Kruseell LR, Andersen HR, Nielsen TT, Kristensen SD. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for 12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J* 2009;30:1322-30.
224. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2865-72.
225. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber HS, Huber K. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398-405.
226. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez JJ, Graham KJ, Henry CR, Lips DL, Madison JD, Menssen KM, Mooney MR, Newell MC, Pedersen WR, Poulouse AK, Traverse JH, Unger BT, Wang YL, Larson DM. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:721-8.
227. Nallamothu BK, Krumholz HM, Ko DT, LaBresh KA, Rathore S, Roe MT, Schwamm L. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: gaps, barriers, and implications. *Circulation* 2007;116:e68-e72.
228. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinecva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Millicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943-57.
229. Knot J, Widimsky P, Wijns W, Stenestrand U, Kristensen SD, Van THA, Weidinger F, Janzon M, Norgaard BL, Soerensen JT, van de Wetering H, Thygesen K, Bergsten PA, Digerfeldt C, Potgieter A, Tomer N, Fajadet J. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention* 2009;5:299,301-9.
230. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Matterna JA, Roumanis SA, Curtis JP, Nallamothu BK, Magid DJ, McNamara RL, Parkosewich J, Loeb JM, Krumholz HM. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2308-20.
231. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP Jr., Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-25.
232. Steg PG, Cambou JP, Goldstein P, Durand E, Sauval P, Kadri Z, Blanchard D, Lablanche JM, Gueret P, Cottin Y, Juliard JM, Hanaania G, Vaur L, Danchin N. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: the USIC 2000 registry. *Heart* 2006;92:1378-83.
233. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009;104:507-13.
234. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, Gersh BJ, Wong SC, Witzenbichler B, Guagliumi G, Dudek D, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. Prognostic impact of staged vs. "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:704-11.
235. Politi L, Sgura F, Rossi R, Monopoli D, Guerri E, Leuzzi C, Bursi F, Sangiorgi GM, Modena MG. A randomised trial of target-vessel vs. multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during longterm follow-up. *Heart* 2010;96:662-7.
236. Di Mario C, Mara S, Flavio A, Imad S, Antonio M, Anna P, Emanuela P, Stefano DS, Angelo R, Stefania C, Anna F, Carmelo C, Antonio C, Monzini N, Bonardi MA. Single vs. multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicentre randomised HEpacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *Int J Cardiovasc Intervent* 2004;6:128-33.
237. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409-20.
238. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Summaria F, Patrizi R, Borghi A, Di Russo C, Moretti C, Agostoni P, Loschiavo P, Lioy E, Sheiban I, Sangiorgi G. Radial vs. femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Vs. Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2481-9.
239. Baklanov DV, Kaltenbach LA, Marso SP, Subherwal SS, Feldman DN, Garratt KN, Curtis JP, Messenger JC, Rao SV. The prevalence and outcomes of transradial percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial

- infarction: analysis from the National Cardiovascular Data Registry (2007 to 2011). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:420–6.
240. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, Nolan J, Ludwig J, Tubaro M, Sabate M, Mauri-Ferre J, Huber K, Niemela K, Haude M, Wijns W, Dudek D, Fajadet J, Kiemeneij F. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care\*\* and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention* 2013;8:1242–51.
  241. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting vs. balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:253–62.
  242. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957–66.
  243. Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Fahy M, Parise H, Mehran R. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:2193–204.
  244. Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, Raber L, Stefanini GG, Valgimigli M, da Costa BR, Mach F, Luscher TF, Meier B, Windecker S, Juni P. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:977–87.
  245. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, Ladich ER, Kolodgie FD, Virmani R. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:390–8.
  246. Hofma SH, Brouwer J, Velders MA, van 't Hof AW, Smits PC, Quere M, de Vries CJ, van Boven AJ. Second-generation everolimus-eluting stents vs. first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction. 1-year results of the randomized XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:381–7.
  247. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tespili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gomez-Hospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent vs. bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1482–90.
  248. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, von Birgelen C, Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Trelle S, Luscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs. bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012;308:777–87.
  249. Sabate M, Raber L, Heg D, Brugaletta S, Kelbaek H, Cequier A, Ostojic M, Iniguez A, Tuller D, Serra A, Baumbach A, von Birgelen C, Hernandez-Antolin R, Roffi M, Mainar V, Valgimigli M, Serruys PW, Juni P, Windecker S. Comparison of Newer-Generation Drug-Eluting With Bare-Metal Stents in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pooled Analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial Infarction-TION) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:55–63.
  250. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915–20.
  251. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Lucci C, Agati L, Scardala R, Carbone I, Francone M, Di Roma A, Benedetti G, Conti G, Fedele F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPiRA (thrombectomy with export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:309–15.
  252. De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:3002–10.
  253. Costopoulos C, Gorog DA, Di Mario C, Kukreja N. Use of thrombectomy devices in primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;163:229–41.
  254. De Luca G, Navarese EP, Suryapranata H. A meta-analytic overview of thrombectomy during primary angioplasty. *Int J Cardiol* 2013;166(3):606–612.
  255. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2989–3001.
  256. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angeras O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Karegren A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjögren I, Stenlund O, Harek J, James SK. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1587–97.
  257. Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta N, Browne K, Iwaoka R, Azrin M, Stapleton D, Setum C, Popma J. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:244–52.
  258. Migliorini A, Stabile A, Rodriguez AE, Gandolfo C, Rodriguez Granillo AM, Valenti R, Parodi G, Neumann FJ, Colombo A, Antoniucci D. Comparison of Angio-Jet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction. The JETSTENT trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1298–306.
  259. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, Turco M, Schultheiss HP, Dulas D, Rutherford BD, Antoniucci D, Krucoff MW, Gibbons RJ, Jones D, Lansky AJ, Mehran R. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1063–72.
  260. Botker HE, Kharbada R, Schmidt MR, Bottcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, Munk K, Andersen NH, Hansen TM, Trautner S, Lassen JF, Christiansen EH, Krusek LR, Kristensen SD, Thuesen L, Nielsen SS, Rehling M, Sorensen HT, Redington AN, Nielsen TT. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010;375:727–34.
  261. Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, Pizarro G, Fernandez-Friera L, Mateos A, Fernandez-Ortiz A, Garcia-Ruiz JM, Garcia-Alvarez A, Iniguez A, Jimenez-Borreguero J, Lopez-Romero P, Fernandez-Jimenez R, Goicolea J, Ruiz-Mateos B, Bastante T, Arias M, Iglesias-Vazquez JA, Rodriguez MD, Escalera N, Acebal C, Cabrera JA, Valenciano J, Perez de Prado A, Fernandez-Campos MJ, Casado I, Garcia-Rubira JC, Garcia-Prieto J, Sanz-Rosa D, Cuellas C, Hernandez-Antolin R, Albarrañ A, Fernandez-Vazquez F, de la Torre-Hernandez JM, Pocock S, Sanz G, Fuster V. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) Trial. *Circulation* 2013;128:1495–503.
  262. van Werkum JW, Heestermaas AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, Koolen JJ, Brueren BR, Dambrink JH, Hautvast RW, Verheugt FW, ten Berg JM. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1399–409.
  263. Stone GW, Abizaid A, Silber S, Dizon JM, Merkely B, Costa RA, Kornowski R, Wojdyla R, Maehara A, Dressler O, Brener SJ, Bar E, Dudek D. Prospective, Randomized, Multicenter Evaluation of a Polyethylene Terephthalate Micronet Mesh-Covered Stent (MGuard) in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The MASTER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1975–84.
  264. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Holmes DR Jr., Jacobs AK, Stamato NJ, Venditti FJ, Sharma S, King SB 3rd. Culprit vessel percutaneous coronary intervention vs. multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:22–31.
  265. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, Fu Y, O'Neill WW, Holmes DR Jr., Hamm CW, Granger CB, Armstrong PW. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2010;31:1701–7.
  266. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr., van Valkenhoef G, Hillege HL, van der Horst IC, Zijlstra F, de Smet BJ. Culprit vessel only vs. multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:692–703.
  267. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd KG. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1115–23.
  268. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Valgimigli M, Frati G, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Genereux P, Galati S, Kirtane AJ, Stone GW. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:496–504.
  269. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tiera I, Mehili J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvanne M, Suttorp MJ, Violini R, Schomig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2706–13.
  270. Karrowi W, Vyas A, Giacomino B, Schweizer M, Blevins A, Girotra S, Horowitz PA. Radial vs. femoral access for primary percutaneous interventions in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:814–23.
  271. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Beteri A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Efron MB, Barnathan ES, Topol EJ. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–17.
  272. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705–18.
  273. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gasparone A, Ochal A, Zmudka K, Bolognese L, Steg PG, Flather M. Immediate angioplasty vs. standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REtreatment Stent Study in Acute

- Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559-68.
274. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty vs. ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:102-10.
  275. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Brales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martinez-Elbal L, San Roman JA, Ramos B. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis vs. ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045-53.
  276. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, Maloney J, McKibbin T, Quinn B, Beanlands RS, Glover C, Marquis JF, O'Brien ER, Williams WL, Higginson LA. Combined angioplasty and pharmacological intervention vs. thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:417-24.
  277. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, Winter H, Nickenig G, Bohm M. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:634-41.
  278. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, Fernandez-Aviles F, Sanchez PL, Dimopoulos K, Scheller B, Armstrong PW, Di Mario C. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:2156-69.
  279. Collet JP, Montalescot G, Le May M, Borentain M, Gershlick A. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1326-35.
  280. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty vs. ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32:972-82.
  281. Desch S, Eitel I, Rahimi K, de Waha S, Schuler G, Thiele H. Timing of invasive treatment after fibrinolysis in ST elevation myocardial infarction: a meta-analysis of immediate or early routine vs. deferred or ischemia-guided randomised controlled trials. *Heart* 2010;96:1695-702.
  282. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, ShiuMF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;353:2758-68.
  283. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, Lejemtel TH. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001;285:190-2.
  284. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vassanelli CT et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:2280-4.
  285. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, Disesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM Jr., Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC, Winniford MD. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:e652-e735.
  286. Weiss ES, Chang DD, Joyce DL, Nwakanma LU, Yuh DD. Optimal timing of coronary artery bypass after acute myocardial infarction: a review of California discharge data. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:503-11, 511 e1-e3.
  287. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitler J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
  288. Velazquez EJ, Williams JB, Yow E, Shaw LK, Lee KL, Phillips HR, O'Connor CM, Smith PK, Jones RH. Long-term survival of patients with ischemic cardiomyopathy treated by coronary artery bypass grafting vs. medical therapy. *Ann Thorac Surg* 2012;93:523-30.
  289. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozdz J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA, Investigators ST. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-25.
  290. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, Hachamovitch R. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia vs. hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:363-72.
  291. Di Donato M, Castelveccio S, Menicanti L. End-systolic volume following surgical ventricular reconstruction impacts survival in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:375-81.
  292. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, Hill JA, Menicanti L, Sadowski Z, Desvigne-Nickens P, Rouleau JL, Lee KL. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009;360:1705-17.
  293. Oh JK, Velazquez EJ, Menicanti L, Pohost GM, Bonow RO, Lin G, Hellkamp AS, Ferrazzi P, Wos S, Rao V, Berman D, Bochenek A, Cherniavsky A, Rogowski J, Rouleau JL, Lee KL, Investigators S. Influence of baseline left ventricular function on the clinical outcome of surgical ventricular reconstruction in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34:39-47.
  294. Michler RE, Rouleau JL, Al-Khalidi HR, Bonow RO, Pellikka PA, Pohost GM, Holly TA, Oh JK, Dagenais F, Milano C, Wrobel K, Pirk J, Ali IS, Jones RH, Velazquez EJ, Lee KL, DiDonato M. Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:1139-45 e6.
  295. Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, Sabatier M, Montiglio F. Favorable effects of left ventricular reconstruction in patients excluded from the Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:905-16, 916 e1-e4.
  296. Lindholm MG, Kober L, Boesgaard S, Torp-Pedersen C, Aldershvile J, Trandolapril Cardiac Evaluation Study G. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction; prognostic impact of early and late shock development. *Eur Heart J* 2003;24:258-65.
  297. Katz JN, Stebbins AL, Alexander JH, Reynolds HR, Pieper KS, Ruzyllo W, Werdan K, Geppert A, Dzavik V, Van de Werf F, Hochman JS, Investigators T. Predictors of 30-day mortality in patients with refractory cardiogenic shock following acute myocardial infarction despite a patent infarct artery. *Am Heart J* 2009;158:680-7.
  298. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, Weber MA, Tebbe U, Gottwik M, Bonzel T, Senges J, Neuhaus KL, Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische K. Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI): Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J* 2004;25:322-8.
  299. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, Moscucci M, Saucedo J, Hosat S, Jiang X, Slater J, Lejemtel T, Hochman JS, Investigators S. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J* 2003;24:828-37.
  300. Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JL Jr. Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *JAMA* 1968;203:113-8.
  301. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Henersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K, Investigators I-SIT. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367:1287-96.
  302. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, deWaha A, Richardt G, Henersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638-45.
  303. Burkhoff D, Cohen H, Bruckhorst C, O'Neill WW, TandemHeart Investigators G. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device vs. conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J* 2006;152:469 e1-e8.
  304. Kar B, Basra SS, Shah NR, Loyalka P. Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock: interventional bridge to recovery. *Circulation* 2012;125:1809-17.
  305. Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich KW, Hambrecht R, Niebauer J, Schuler G. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2005;26:1276-83.
  306. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Frohlich G, Bott-Flugel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schomig A. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device vs. intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1584-8.
  307. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LS, van Domburg RT, Serruys PW. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:2102-8.
  308. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Baldwin JT, Young JB. The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 implants and counting. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:117-26.
  309. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, Timothy Baldwin J, Young JB. Fifth INTERMACS annual report: risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:141-56.
  310. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson L, Miller M, Young JB. Longterm mechanical circulatory support (destination therapy): on track to compete with heart transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:584-603; discussion 597-8.
  311. Cohn JN, Guiha NH, Broder MI, Limas CJ. Right ventricular infarction. Clinical and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1974;33:209-14.

312. Dell'Italia LJ, Starling MR, Crawford MH, Boros BL, Chaudhuri TK, O'Rourke RA. Right ventricular infarction: identification by hemodynamic measurements before after volume loading correlation with noninvasive techniques. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:931-9.
313. Goldstein JA. Pathophysiology and management of right heart ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:841-53.
314. Goldstein JA, Barzilai B, Rosamond TL, Eisenberg PR, Jaffe AS. Determinants of hemodynamic compromise with severe right ventricular infarction. *Circulation* 1990;82:359-68.
315. Lorell B, Leinbach RC, Pohost GM, Gold HK, Dinsmore RE, Hutter AM Jr., Pastore JO, Desanctis RW. Right ventricular infarction. Clinical diagnosis and differentiation from cardiac tamponade and pericardial constriction. *Am J Cardiol* 1979;43:465-71.
316. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, Mendes LA, Sleeper LA, White H, Davidoff R, Boland J, Modur S, Forman R, Hochman JS. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1273-9.
317. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, Godfrey E, White HD, Lim J, Lejemtel T. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3 Suppl A):1063-70.
318. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Bradshaw BH, Downey WE, Pulsipher MW. Comparison of late survival in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction vs. left ventricular pump failure following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;99:431-5.
319. Zeymer U, Neuhaus KL, Wegscheider K, Tebbe U, Molhoek P, Schroder R. Effects of thrombolytic therapy in acute inferior myocardial infarction with or without right ventricular involvement. HIT-4 Trial Group. Hirudin for Improvement of Thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:876-81.
320. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
321. Kinn JW, O'Neill WW, Benzuly KH, Jones DE, Grines CL. Primary angioplasty reduces risk of myocardial rupture compared to thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;42:151-7.
322. Moreno R, Lopez-Sendon J, Garcia E, Perez de Isla L, Lopez de Sa E, Ortega A, Moreno M, Rubio R, Soriano J, Abeytua M, Garcia-Fernandez MA. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:598-603.
323. Menon V, Webb JG, Hillis LD, Sleeper LA, Abboud R, Dzavik V, Slater JN, Forman R, Monrad ES, Talley JD, Hochman JS. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3 Suppl A):1110-6.
324. Thiele H, Kaulfersch C, Daehner I, Schoenauer M, Eitel I, Borger M, Schuler G. Immediate primary transcatheter closure of postinfarction ventricular septal defects. *Eur Heart J* 2009;30:81-8.
325. Zhu XY, Qin YW, Han YL, Zhang DZ, Wang P, Liu YF, Xu YW, Jing QM, Xu K, Gersh BJ, Wang XZ. Long-term efficacy of transcatheter closure of ventricular septal defect in combination with percutaneous coronary intervention in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction: a multicentre study. *EuroIntervention* 2013;8:1270-6.
326. Assenza GE, McElhinney DB, Valente AM, Pearson DD, Volpe M, Martucci G, Landzberg MJ, Lock JE. Transcatheter closure of post-myocardial infarction ventricular septal rupture. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:59-67.
327. Slater J, Brown RJ, Antonelli TA, Menon V, Boland J, Col J, Dzavik V, Greenberg M, Menegus M, Connery C, Hochman JS. Cardiogenic shock due to cardiac free-wall rupture or tamponade after acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3 Suppl A):1117-22.
328. Lopez-Sendon J, Gonzalez A, Lopez de Sa E, Coma-Canella I, Roldan I, Dominguez F, Maqueda I, Martin Jadraque L. Diagnosis of subacute ventricular wall rupture after acute myocardial infarction: sensitivity and specificity of clinical, hemodynamic and echocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1145-53.
329. Menon V, Hochman JS, Stebbins A, Pfisterer M, Col J, Anderson RD, Hasdai D, Holmes DR, Bates ER, Topol EJ, Calif RM, Ohman EM. Lack of progress in cardiogenic shock: lessons from the GUSTO trials. *Eur Heart J* 2000;21:1928-36.
330. Chevalier P, Burri H, Fahrat F, Cucherat M, Jegaden O, Obadia JF, Kirkorian G, Touboul P. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute postinfarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:330-5.
331. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD, Investigators S. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006;295:2511-5.
332. Sjauw KD, Engstrom AE, VisMM, van der Schaaf RJ, Baan J Jr., KochKT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JP. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009;30:459-68.
333. Buerke M, Prondzinsky R, Lemm H, Dietz S, Buerke U, Ebel H, Bushnaq H, Silber RE, Werdan K. Intra-aortic balloon counterpulsation in the treatment of infarction-related cardiogenic shock: review of the current evidence. *Artif Organs* 2012;36:505-11.
334. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
335. Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, Althouse AD, Sansing VV, Beller GA, Pop-Busui R, Taillefer R, Chaitman BR, Gibbons RJ, Heo J, Iskandrian AE. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Journal of Nuclear Cardiology* 2012;19:658-69.
336. Brooks MM, Chaitman BR, Nesto RW, Hardison RM, Feit F, Gersh BJ, Krone RJ, Sako EY, Rogers WJ, Garber AJ, King SB 3rd, Davidson CJ, Ikeno F, Frye RL. Clinical, angiographic risk stratification differential impact on treatment outcomes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation* 2012;126:2115-24.
337. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Investigators T-T. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-36.
338. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Windhausen F, Sabatine MS. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:106-11.
339. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102:1014-9.
340. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, Peters RJ, Budaj A, Afzal R, Chrolavicius S, Fox KA, Yusuf S. Efficacy and safety of fondaparinux vs. enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1742-51.
341. 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, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
342. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. Fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease I. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive vs. a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998-1004.
343. Damman P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, de Winter RJ. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive vs. Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial: a randomized comparison of an early invasive vs. selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:858-64.
344. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Spertus JA, Farkouh ME, Fuster V, Cohen DJ, Investigators FT. Quality of life after PCI vs. CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1581-90.
345. Serruys PW, Farooq V. Revascularization strategies in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2013;368:1454-5.
346. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ, Investigators S. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1006-13.
347. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:432-40.
348. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, King S 3rd, Colling C, Moritz T, Stroupe K, Reda D. Percutaneous coronary intervention vs. coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:808-16.
349. Verma S, Farkouh ME, Yanagawa B, Fitchett DH, Ahsan MR, Ruel M, Sud S, Gupta M, Singh S, Gupta N, Cheema AN, Leiter LA, Fedak PW, Teoh H, Latter DA, Fuster V, Friedrich JO. Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary interventions in patients with diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2013;1:317-28.
350. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000354.
351. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttrop MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M,

- Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schaliq MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Juni P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a1331.
352. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, Williams DO, Slater J, Cutlip DE, Feit F. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ* 2012;345:e5170.
353. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, Campbell H, Flather M. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J* 2010;31:2470-81.
354. Puskas JD, Sadiq A, Vassiliades TA, Kilgo PD, Lattouf OM. Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with significantly improved long-term survival, even among diabetic patients. *Annals of Thoracic Surgery* 2012;94:710-5; discussion 715-6.
355. Locker C, Schaff HV, Dearani JA, Joyce LD, Park SJ, Burkhart HM, Suri RM, Greason KL, Stulak JM, Li Z, Daly RC. Multiple arterial grafts improve late survival of patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: analysis of 8622 patients with multivessel disease. *Circulation* 2012;126:1023-30.
356. Schwann TA, Al-Shaar L, Engoren M, Habib RH. Late effects of radial artery vs. saphenous vein grafting for multivessel coronary bypass surgery in diabetics: a propensity-matched analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:701-10.
357. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK, Investigators EA. Early vs. delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176-90.
358. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008;29:166-76.
359. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, Berland J, Gueret P, Wyart P, Deturck R, Tabone X, Machecourt J, Leclercq F, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Cambou JP, Ferrieres J, Simon T. Impact of type of preadmission sulfonyleureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010;95:4993-5002.
360. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y, Kataoka T, Taguchi H, Toda I, Tamita K, Yamamuro A, Sakanoue Y, Ito A, Yanagi S, Shimeno K, Waseda K, Yamasaki M, Fitzgerald PJ, Ikeno F, Honda Y, Yoshiyama M, Yoshikawa J. A prospective, multicenter, randomized trial to assess efficacy of pioglitazone on in-stent neointimal suppression in type 2 diabetes: POPPS (Prevention of In-Stent Neointimal Proliferation by Pioglitazone Study). *JACC Cardiovascular Interventions* 2009;2:524-31.
361. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:543-51.
362. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
363. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, Simes RJ, Granger CB, Zijlstra F. Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis-2 Trialists Collaborators G. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1353-9.
364. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E, Investigators TIMI. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
365. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:190-8.
366. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
367. Lima EG, Hueb W, Garcia RM, Pereira AC, Soares PR, Favarato D, Garzillo CL, D'Oliveira Vieira R, Rezende PC, Takiuti M, Girardi P, Hueb AC, Ramires JA, Kalil Filho R. Impact of diabetes on 10-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II) trial. *Am Heart J* 2013;166:250-7.
368. Dorman MJ, Kurlansky PA, Traad EA, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Bilateral internal mammary artery grafting enhances survival in diabetic patients: a 30-year followup of propensity score-matched cohorts. *Circulation* 2012;126:2935-42.
369. Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. "Realism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2462-8.
370. Charytan D, Mauri L, Agarwal A, Servoss S, Scirica B, Kuntz RE. The use of invasive cardiac procedures after acute myocardial infarction in long-term dialysis patients. *Am Heart J* 2006;152:558-64.
371. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenstrand U, Wallentin L, Jernberg T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the SwedishWeb- System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDHEART). *Circulation* 2009;120:851-8.
372. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation* 2004;110:1890-5.
373. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, Shaw LK, Jones RH, Schwab SJ, Smith MS, Califf RM, Mark DB, Owen WF Jr. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *JAmSoc Nephrol* 2003;14:2373-80.
374. Huang HD, Alam M, Hamzeh I, Virani S, Deswal A, Aguilar D, Rogers P, Kougias P, Birnbaum Y, Paniagua D, Kar B, Ballantyne C, Borkutz R, Jneid H. Patients with severe chronic kidney disease benefit from early revascularization after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2013;168:3741-6.
375. Tsai TT, Messenger JC, Brennan JM, Patel UD, Dai D, Piana RN, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Dokholyan RS, Peterson ED, Douglas PS. Safety and efficacy of drug-eluting stents in older patients with chronic kidney disease: a report from the linked CathPCI Registry-CMS claims database. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1859-69.
376. Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-eluting stents in patients with chronic kidney disease: a prospective registry study. *PLoS One* 2010;5:e15070.
377. Ashrith G, Lee VV, Elayda MA, Reul RM, Wilson JM. Short- and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2010;106:348-53.
378. Charytan DM, Li S, Liu J, Herzog CA. Risks of death and end-stage renal disease after surgical compared with percutaneous coronary revascularization in elderly patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2012;126(11 Suppl 1):S164-9.
379. Ix JH, Mercado N, Shlipak MG, Lemos PA, Boersma E, Lindeboom W, O'Neill WW, Wijns W, Serruys PW. Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary revascularization: the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Am Heart J* 2005;149:512-9.
380. Chawla LS, Zhao Y, Lough FC, Schroeder E, Seneff MG, Brennan JM. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1389-97.
381. Charytan DM, Yang SS, McGurk S, Rawn J. Long and short-term outcomes following coronary artery bypass grafting in patients with and without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3654-63.
382. Chang TI, Shilane D, Kazi DS, Montez-Rath ME, Hlatky MA, Winkelmayr WC. Multivessel coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:2042-9.
383. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of renal transplant recipients in the United States after coronary revascularization procedures. *Circulation* 2004;109:2866-71.
384. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs. sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1038-46.
385. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA 3rd, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-34.
386. Li Y, Liu Y, Fu L, Mei C, Dai B. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7:e34450.
387. Sadat U, Usman A, Gillard JH, Boyle JR. Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review with meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2167-75.
388. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, DeMetrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbicchi F, Bartorelli AL. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med* 2009;150:170-7.
389. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR Jr. 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;50:584-90.
390. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation* 2010;121:357-65.
391. Yan LQ, Guo LJ, Zhang FC, Gao W. The relationship between kidney function and angiographically-derived SYNTAX score. *Can J Cardiol* 2011;27:768-72.
392. Zheng H, Xue S, Lian F, Huang RT, HuZL, Wang YY. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention in patients with end-stage renal disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:459-67.
393. Del Duca D, Iqbal S, Rahme E, Goldberg P, de Varennes B. Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1264-71.
394. Ranucci M, Ballotta A, Kunkl A, De Benedetti D, Kandil H, Conti D, Mollicelli N, Bossone E, Mehta RH. Influence of the timing of cardiac catheterization and the amount of contrast media on acute renal failure after cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2008;101:1112-8.



395. Medalion B, Cohen H, Assali A, Vaknin Assa H, Farkash A, Snir E, Sharoni E, Biderman P, Milo G, Battler A, Kornowski R, Porat E. The effect of cardiac angiography timing, contrast media dose, and preoperative renal function on acute renal failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*;139:1539-44.
396. Sajja LR, Mannam G, Chakravarthi RM, Sompalli S, Naidu SK, Somaraju B, Penumatsa RR. Coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative non-dialysis dependent renal insufficiency: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:378-88.
397. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Micheletti C, Bellandi F. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:456-62.
398. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-9.
399. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:924-30.
400. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007;115:3189-3196.
401. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for Contrast-Induced Nephropathy Prevention in Acute Coronary Syndrome. Results from Protective effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome (PRATO-ACS Study). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:71-9.
402. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:692-9.
403. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Airoidi F, Valgimigli M, Sangiorgi GM, Golia B, Ricciardelli B, Condorelli G. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2011;124:1260-9.
404. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Teruzzi G, Veglia F, Fabbiochi F, Montorsi P, Bartorelli AL. Prevention of contrast nephropathy with furosemide with matched hydration: the MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:90-7.
405. ACT-Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation* 2011;124:1250-9.
406. Klima T, Christ A, Marana I, Kalbermatter S, Uthoff H, Burri E, Hartwiger S, Schindler C, Breidhardt T, Marenzi G, Mueller C. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2012;33:2071-9.
407. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattoni D, Fabbiochi F, Montorsi P, Bartorelli AL. The prevention of radiocontrastagent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003;349:1333-40.
408. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Grazi M, Veglia F, Fabbiochi F, Montorsi P, Bartorelli AL. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006;119:155-62.
409. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med* 2012;125:p66-78, e3.
410. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh-Do U, Uehlinger D, Frey FJ. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111:692-8.
411. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
412. Czer LS, Gray RJ, Stewart ME, De Robertis M, Chau A, Matloff JM. Reduction in sudden late death by concomitant revascularization with aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:390-401.
413. Jung B, Drissi MF, Michel PL, de Pamphilis O, Tsezana R, Cormier B, Vahanian A, Acar J. Prognosis of valve replacement for aortic stenosis with or without coexisting coronary heart disease: a comparative study. *J Heart Valve Dis* 1993;2:430-9.
414. Lund O, Nielsen TT, Pilegaard HK, Magnussen K, Knudsen MA. The influence of coronary artery disease and bypass grafting on early and late survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:327-37.
415. Mullany CJ, Elveback LR, Frye RL, Pluth JR, Edwards WD, Orszulak TA, Nassef LA Jr, Riner RE, Danielson GK. Coronary artery disease and its management: influence on survival in patients undergoing aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:66-72.
416. Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP, Higgins RS, Smith CR, Jones RH. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;83:921-9.
417. van Gameren M, Kappetein AP, Steyerberg EW, Venema AC, Berenschot EA, Hannan EL, Bogers AJ, Takkenberg JJ. Do we need separate risk stratification models for hospital mortality after heart valve surgery? *Ann Thorac Surg* 2008;85:921-30.
418. Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Bohm M, Heusch G, Funkat AK, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Mohr FW. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J* 2014;35:1588-98.
419. Beach JM, Mihaljevic T, Svensson LG, Rajeswaran J, Marwick T, Griffin B, Johnston DR, Sabik JF 3rd, Blackstone EH. Coronary artery disease outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:837-48.
420. D'Ascenzo F, Conrotto F, Giordana F, Moretti C, D'Amico M, Salizzoni S, Omene P, La Torre M, Thomas M, Khawaja Z, Hildick-Smith D, Ussia G, Barbanti M, Tamburino C, Webb J, Schnabel RB, Seiffert M, Wilde S, Treeda H, Gasparetto V, Napodano M, Tarantini G, Presbitero P, Mennuni M, Rossi ML, Gasparini M, Biondi Zoccai G, Lupo M, Rinaldi M, Gaita F, Marra S. Mid-term prognostic value of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of adjusted observational results. *Int J Cardiol* 2013;168:2528-32.
421. Stefanini GG, Stortecky S, Cao D, et al. Coronary artery disease severity and aortic stenosis: clinical outcomes according to SYNTAX-score in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2014. Published online 28 March 2014; doi:1093/eurheartj/ehu074.
422. Wenaweser P, Pilgrim T, Gueros E, Stortecky S, Huber C, Khattab AA, Kadner A, Buellesfeld L, Gloekler S, Meier B, Carrel T, Windecker S. Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2011;7:541-8.
423. Abdel-Wahab M, Mostafa AE, Geist V, Stocker B, Gordian K, Merten C, Richardt D, Toelg R, Richardt G. Comparison of outcomes in patients having isolated transcatheter aortic valve implantation vs. combined with preprocedural percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109:581-6.
424. Conradi L, Seiffert M, Franzen O, Baldus S, Schirmer J, Meinertz T, Reichenspurner H, Treede H. First experience with transcatheter aortic valve implantation and concomitant percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol* 2011;100:311-6.
425. Van Mieghem NM, van der Boon RM, Faqiri E, Diletti R, Schultz C, van Geuns RJ, Serruys PW, Kappetein AP, van Domburg RT, de Jaegere PP. Complete revascularization is not a prerequisite for success in current transcatheter aortic valve implantation practice. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:867-75.
426. Gautier M, Pepin M, Himbert D, Ducrocq G, Lung B, Dilly MP, Attias D, Nataf P, Vahanian A. Impact of coronary artery disease on indications for transcatheter aortic valve implantation and on procedural outcomes. *EuroIntervention* 2011;7:549-55.
427. Pasic M, Unbehaun A, Drews T, Hetzer R. Late wound healing problems after use of BioGlue for apical hemostasis during transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:532-4.
428. Pasic M, Dreyse S, Unbehaun A, Buz S, Drews T, Klein C, D'Ancona G, Hetzer R. Combined elective percutaneous coronary intervention and transcatheter aortic valve implantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14:463-8.
429. Goel SS, Ige M, Tuzcu EM, Ellis SG, Stewart WJ, Svensson LG, Lytle BW, Kapadia SR. Severe aortic stenosis and coronary artery disease: implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1-10.
430. Byrne JG, Leacche M, Vaughan DE, Zhao DX. Hybrid cardiovascular procedures. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:459-68.
431. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, Rao V, She L, Krejca M, Jain AR, Leng Chua Y, Daly R, Senni M, Mokrzycki K, Menicanti L, Oh JK, Michler R, Wrobel K, Lamy A, Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation* 2012;125:2639-48.
432. Chan KM, Punjabi PP, Flather M, Wage R, Symmonds K, Roussin I, Rahman-Haley S, Pennell DJ, Kilner PJ, Dreyfus GD, Pepper JR, Investigators R. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation* 2012;126:2502-10.
433. Abovans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med* 2009;38:977-86.
434. Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, Holloway R, Benavente O, Cohen SN, Cote R, Hess D, Saver J, Spence JD, Stern B, Wilterdink J. Carotid endarterectomy: an evidence-based review: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005;65:794-801.
435. Li Y, Walicki D, Mathiesen C, Jenny D, Li Q, Isayev Y, Reed JF 3rd, Castaldo JE. Strokes after cardiac surgery and relationship to carotid stenosis. *Arch Neurol* 2009;66:1091-96.
436. Tarakji KG, Sabik JF 3rd, Bhudia SK, Batizy LH, Blackstone EH. Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA* 2011;305:381-90.
437. Ratib K, Mamas MA, Routledge HC, Ludman PF, Fraser D, Nolan J. Influence of access site choice on incidence of neurologic complications after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2013;165:317-24.
438. Wardlaw JM, Chappell FM, Stevenson M, De Nigris E, Thomas S, Gillard J, Berry E, Young G, Rothwell P, Roditi G, Gough M, Brennan A, Bamford J, Best J. Accurate,

- practical and cost-effective assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-182.
439. Zingone B, Rauber E, Gatti G, Pappalardo A, Benussi B, Dreas L, Lattuada L. The impact of eiaortic ultrasonographic scanning on the risk of perioperative stroke. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:720-8.
  440. Marui A, Okabayashi H, Komiyama T, Tanaka S, Furukawa Y, Kita T, Kimura T, Sakata R. Benefits of off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients. *Circulation* 2012;126(11 Suppl 1):S151-7.
  441. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy S, Tao L, Olavegogeoascoechea PA, Airan B, Sullling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012;366:1489-97.
  442. Emmert MY, Seifert B, Wilhelm M, Grunenfelder J, Falk V, Salzberg SP. Aortic no-touch technique makes the difference in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1499-506.
  443. Misfeld M, Brereton RJ, Sweetman EA, Doig GS. Neurologic complications after off-pump coronary artery bypass grafting with and without aortic manipulation: meta-analysis of 11,398 cases from 8 studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:e11-7.
  444. Bouchard D, Carrier M, Demers P, Cartier R, Pellerin M, Perrault LP, Lambert J. Statin in combination with beta-blocker therapy reduces postoperative stroke after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2011;91:654-9.
  445. Ederle J, Featherstone RL, Brown MM. Randomized controlled trials comparing endarterectomy and endovascular treatment for carotid artery stenosis: a Cochrane systematic review. *Stroke* 2009;40:1373-80.
  446. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:985-97.
  447. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF. Stenting vs. endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
  448. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD000515.
  449. Shishehbor MH, Venkatachalam S, Sun Z, Rajeswaran J, Kapadia SR, Bajzer C, Gornik HL, Gray BH, Bartholomew JR, Clair DG, Sabik JF 3rd, Blackstone EH. A Direct Comparison of Early and Late Outcomes with Three Approaches to Carotid Revascularization and Open Heart Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1948-56.
  450. Nallamothu BK, Gurm HS, Ting HH, Goodney PP, Rogers MA, Curtis JP, Dimick JB, Bates ER, Krumholz HM, Birkmeyer JD. Operator experience and carotid stenting outcomes in Medicare beneficiaries. *JAMA* 2011;306:1338-43.
  451. Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Rimbaut V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-906.
  452. Ziada KM, Yadav JS, Mukherjee D, Lauer MS, Bhatt DL, Kapadia S, Roffi M, Vora N, Tiong I, Bajzer C. Comparison of results of carotid stenting followed by open heart surgery vs. combined carotid endarterectomy and open heart surgery (coronary bypass with or without another procedure). *Am J Cardiol* 2005;96:519-23.
  453. Don CW, House J, White C, Kiernan T, Weideman M, Ruggiero N, McCann A, Rosenfield K. Carotid revascularization immediately before urgent cardiac surgery practice patterns associated with the choice of carotid artery stenting or endarterectomy: a report from the CARE (Carotid Artery Revascularization and Endarterectomy) registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1200-8.
  454. Antithrombotic Trialists C. 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.
  455. Dalainas I, Nano G, Bianchi P, Stegheer S, Malacrida G, Tealdi DG. Dual antiplatelet regime vs. acetyl-acetic acid for carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:519-21.
  456. McKeivitt FM, Randall MS, Cleveland TJ, Gaines PA, Tan KT, Venables GS. The benefits of combined anti-platelet treatment in carotid artery stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:522-7.
  457. Parikh SV, Saya S, Divanji P, Banerjee S, Selzer F, Abbott JD, Naidu SS, Wilensky RL, Faxon DP, Jacobs AK, Holper EM. Risk of death and myocardial infarction in patients with peripheral arterial disease undergoing percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2011;107:959-64.
  458. Brilakis ES, Hernandez AF, Dai D, Peterson ED, Banerjee S, Fonarow GC, Cannon CP, Bhatt DL. Quality of care for acute coronary syndrome patients with known atherosclerotic disease: results from the Get With the Guidelines Program. *Circulation* 2009;120:560-7.
  459. Diehm N, Schmidl J, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, Robert-Edadi H, Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Teraa M, Moll FL, Dick F, Davies AH, Lepantal M, Apelqvist J. Chapter III: Management of cardiovascular risk factors and medical therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42 Suppl 2:S33-42.
  460. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, Pierpont G, Santilli S, Rapp J, Hattler B, Shunk K, Jaenicke C, Thottapurathu L, Ellis N, Reda DJ, Henderson WG. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795-804.
  461. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, Pepino P, Giordano A, Pinna GB, Iannelli G, Ambrosio G. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:989-96.
  462. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chalkoff EL, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation* 2009;120:e169-e276.
  463. Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, Boudoulas KD, Damp JA, Greelish JP, Byrne JG, Writing Group of the Cardiac Surgery CA, Interventional Cardiology Groups at the Vanderbilt H, Vascular I, Ahmad RM, Ball SK, Cleator JH, Deegan RJ, Eagle SS, Fong PP, Fredi JL, Hoff SJ, Jennings HS 3rd, McPherson JA, Piana RN, Pretorius M, Robbins MA, Slosky DA, Thompson A. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:232-41.
  464. Thielmann M, Massoudy P, Jaeger BR, Neuhauser M, Marggraf G, Sack S, Erbel R, Jakob H. Emergency re-vascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:117-25.
  465. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF/IFCC/DoMI, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiadu M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Guidelines ESC/ACC. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67.
  466. Mydvierwala PM, Verevkin A, Leontyev S, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW. Impact of expeditious management of perioperative myocardial ischemia in patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2013;128(11 Suppl 1):S226-34.
  467. Pflamme M, DeMey N, Bouchard D, Carrier M, Demers P, Pellerin M, Couture P, Perrault LP. Management of early postoperative coronary artery bypass graft failure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14:452-6.
  468. Subramanian S, Sabik JF 3rd, Houghtaling PL, Nowicki ER, Blackstone EH, Lytle BW. Decision-making for patients with patent left internal thoracic artery grafts to left anterior descending. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1392-8; discussion 1400.
  469. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE. Radial Artery Patency Study I. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med* 2004;351:2302-9.
  470. Deb S, Cohen EA, Singh SK, Une D, Laupacis A, Fremes SE, Investigators R. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:28-35.
  471. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg* 2004;77:93-101.
  472. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, Collins JF, Haugen SJ, Garcia JA, Baltz JH, Cleveland JC Jr., Novitzky D, Grover FL. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. *Circulation* 2012;125:2827-35.
  473. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, Peterson ED, Ferguson TB Jr., Lorenz TJ, Goyal A, Gibson M, Mack MJ, Gennevois D, CaliffRM, Kouchoouk NT. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2446-54.
  474. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. The right internal thoracic artery: the forgotten conduit: 5,766 patients and 991 angiograms. *Ann Thorac Surg* 2011;92:9-15; discussion 15-7.
  475. Barner HB, Bailey M, Guthrie TJ, Pasque MK, Moon MR, Damiano RJ Jr., Lawton JS. Radial artery free and T graft patency as coronary artery bypass conduit over a 15-year period. *Circulation* 2012;126(11 Suppl 1):S140-4.
  476. Achouh P, Boutekadjirt R, Toledano D, Hammoudi N, Pagny JY, Goube P, Isselmou KO, Lancelin B, Fouquet R, Acar C. Long-term (5- to 20-year) patency of the radial artery for coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:73-9, 79 e1-e2.
  477. Sabik JF 3rd, Blackstone EH, Houghtaling PL, Walts PA, Lytle BW. Is reoperation still a risk factor in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2005;80:1719-27.
  478. Yap CH, Sposato L, Akowuah E, Theodore S, Dinh DT, Sharkey GC, Skillington PD, Tatoulis J, Yui M, Smith JA, Mohajeri M, Pick A, Seevanayagam S, Reid CM. Contemporary results show repeat coronary artery bypass grafting remains a risk factor for operative mortality. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1386-91.
  479. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, Esposito R, Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study AWESOME.

- Percutaneous coronary intervention vs. repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1951-4.
480. Harskamp RE, Beijl MA, Damman P, Kuijt WJ, Woudstra P, Grundeken MJ, Kloek JJ, Tijssen JG, de Mol BA, de Winter RJ. Clinical outcome after surgical or percutaneous revascularization in coronary bypass graft failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013;14:438-45.
481. Sabik JF 3rd, Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, Lytle BW. Value of internal thoracic artery grafting to the left anterior descending coronary artery at coronary reoperation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:302-10.
482. Coolong A, Baim DS, Kuntz RE, O'Malley AJ, Marulkar S, Cutlip DE, Popma JJ, Mauri L. Saphenous vein graft stenting and major adverse cardiac events: a predictive model derived from a pooled analysis of 3958 patients. *Circulation* 2008;117:790-7.
483. Roffi M, Mukherjee D, Chew DP, Bhatt DL, Cho L, Robbins MA, Ziada KM, Brennan DM, Ellis SG, Topol EJ. Lack of benefit from intravenous platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition as adjunctive treatment for percutaneous interventions of aortocoronary bypass grafts: a pooled analysis of five randomized clinical trials. *Circulation* 2002;106:3063-7.
484. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, Kaya U, Popma JJ, Ho KK, Kuntz RE. Saphenous vein graft Angioplasty Free of Emboli Randomized Trial I. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002;105:1285-190.
485. Stone GV, Rogers C, Hermiller J, Feldman R, Hall P, Haber R, Masud A, Cambier P, Caputo RP, Turco M, Kovach R, Brodie B, Herrmann HC, Kuntz RE, Popma JJ, Ramee S, Cox DA, Filter Wire EXREI. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2003;108:548-53.
486. Mauri L, Cox D, Hermiller J, Massaro J, Wahr J, Tay SW, Jonas M, Popma JJ, Pavliska J, Wahr D, Rogers C. The PROXIMAL trial: proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: a randomized, prospective, multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1442-9.
487. Naidu SS, Turco MA, Mauri L, Coolong A, Popma JJ, Kereiakes DJ. Contemporary incidence and predictors of major adverse cardiac events after saphenous vein graft intervention with embolic protection (an AMETHYST trial substudy). *Am J Cardiol* 2010;105:1060-4.
488. Giugliano GR, Falcone MW, Mego D, Ebersole D, Jenkins S, Das T, Barker E, Ruggio JM, Maini B, Bailey SR. A prospective multicenter registry of laser therapy for degenerated saphenous vein graft stenosis: the COronary graft Results following Atherectomy with Laser (CORAL) trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2012;13:84-9.
489. Frobert O, Schersten F, James SK, Carlsson J, Lagerqvist B. Long-term safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents in saphenous vein grafts. *Am Heart J* 2012;164:87-93.
490. Wiisanen ME, Abdel-Latif A, Mukherjee D, Ziada KM. Drug-eluting stents vs. baremetal stents in saphenous vein graft interventions: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1262-73.
491. Brilakis ES, Lichtenwalter C, Abdel-karim AR, de Lemos JA, Obel O, Addo T, Roesle M, Haagen D, Rangan BV, Saeed B, Bissett JK, Sachdeva R, Voudris VV, Karyofyllis P, Kar B, Rossen J, Fasseas P, Berger P, Banerjee S. Continued benefit from paclitaxel-eluting compared with bare-metal stent implantation in saphenous vein graft lesions during long-term follow-up of the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:176-82.
492. Hakeem A, Helmy T, Munsif S, Bhatti S, Mazraeshahi R, Cilingiroglu M, Effat M, Leesar M, Arif I. Safety and efficacy of drug eluting stents compared with bare metal stents for saphenous vein graft interventions: a comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies comprising 7,994 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:343-55.
493. Mamas MA, Foley J, Nair S, Wiper A, Clarke B, El-Omar M, Fraser DG, Khattar R, Neyses L, Fath-Ordoubadi F. A comparison of drug-eluting stents vs. bare metal stents in saphenous vein graft PCI outcomes: a meta-analysis. *J Interv Cardiol* 2011;24:172-80.
494. Ko DT, Guo H, Wijeyesundera HC, Zia MI, Dzavik V, Chu MW, Fremes SE, Cohen EA, Tu JV. Long-term safety and effectiveness of drug-eluting stents for the treatment of saphenous vein grafts disease: a population-based study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:965-73.
495. Mehilli J, Pache J, Abdel-Wahab M, Schulz S, Byrne RA, Tiroch K, Hausleiter J, Seyfarth M, Ott I, Ibrahim T, Fusaro M, Laugwitz KL, Massberg S, Neumann FJ, Richardt G, Schomig A, Kastrati A. Drug-eluting vs. bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2011;378:1071-8.
496. Nauta ST, Van Mieghem NM, Magro M, Deckers JW, Simsek C, Van Geuns RJ, Van Der Giessen WJ, De Jaegere P, Regar E, Van Domburg RT, Serruys PW. Seven-year safety and efficacy of the unrestricted use of drug-eluting stents in saphenous vein bypass grafts. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:912-8.
497. Alam M, Bandeali SJ, Virani SS, Jneid HM, Shahzad SA, Ramanathan KB, Kar B, Kleiman NS, Lakkis N. Clinical outcomes of percutaneous interventions in saphenous vein grafts using drug-eluting stents compared to bare-metal stents: a comprehensive meta-analysis of all randomized clinical trials. *Clin Cardiol* 2012;35:291-6.
498. Brilakis ES, Lasala JM, Cox DA, Berger PB, Bowman TS, Starzyk RM, Dawkins KD. Outcomes after implantation of the TAXUS paclitaxel-eluting stent in saphenous vein graft lesions: results from the ARRIVE (TAXUS Peri-Approval Registry: AMulticenter Safety Surveillance) program. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:742-50.
499. Seshadri N, Whitlow PL, Acharya N, Houghtaling P, Blackstone EH, Ellis SG. Emergency coronary artery bypass surgery in the contemporary percutaneous coronary intervention era. *Circulation* 2002;106:2346-50.
500. Richardson SG, Morton P, Murtagh JG, O'Keefe DB, Murphy P, Scott ME. Management of acute coronary occlusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty: experience of complications in a hospital without on site facilities for cardiac surgery. *BMJ* 1990;300:355-8.
501. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schühlen H, Schmitt C, Dirschinger J, Schomig A. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs. balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:165-71.
502. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, Piniack S, Schulz S, Kufner S, Massberg S, Laugwitz KL, Schomig A, Kastrati A. Randomized trial of paclitaxel- vs. sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2710-6.
503. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Marti V, Lopez-Minguez JR, Angel J, Mantilla R, Moris C, Cequier A, Sabate M, Escaned J, Moreno R, Banuelos C, Suarez A, Macaya C. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Vs. Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2152-60.
504. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, Lopez-Minguez JR, Angel J, Auge JM, Gomez-Recio M, Moris C, Seabra-Gomes R, Perez-Vizcayno MJ, Macaya C. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:796-805.
505. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Perez-Vizcayno MJ, Mehilli J, Schomig A. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:616-23.
506. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Speck U, Bohm M, Cremers B. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:323-30.
507. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Bohm M, Speck U. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006;355:2113-24.
508. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner GS, Antoni D, Kleber FX, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B. Paclitaxel-coated balloon catheter vs. paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;119:2986-94.
509. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, Thiele H, Birkemeyer R, Kurowski V, Breithardt OA, Schmidt M, Zimmermann S, Lonke S, von Cranach M, Nguyen TV, Daniel WG, Wohrle J. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1377-82.
510. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, Katoh H, Oka N, Fuku Y, Hosogi S, Hirono A, Maruo T, Tanaka H, Shigemoto Y, Hasegawa D, Tasaka H, Kusunose M, Otsuru S, Okamoto Y, Saito N, Tsujimoto Y, Eguchi H, Miyake K, Yoshino M. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:149-54.
511. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniack S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz KL, Massberg S, Kastrati A. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISARDESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;381:461-7.
512. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, Froehlich GM, Knapp G, Timmis A, Meier P. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2013;99:327-33.
513. Tousek P, Pavei A, Oreglia J, Martin G, Sharif F, Fajadet J, Farah B. Impact of atherosclerotic disease progression on mid-term clinical outcome in diabetic patients in the drug-eluting stent era. *EuroIntervention* 2009;4:588-92.
514. Zellweger MJ, Kaiser C, Jeger R, Brunner-La Rocca HP, Buser P, Bader F, Mueller-Brand J, Pfisterer M. Coronary artery disease progression late after successful stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:793-9.
515. Chechi T, Vecchio S, Vittori G, Giuliani G, Lilli A, Spaziani G, Consoli L, Baldareschi G, Biondi-Zoccai GG, Sheiban I, Margheri M. ST-segment elevation myocardial infarction due to early and late stent thrombosis a new group of highrisk patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2396-402.
516. Alfonso F, Dutary J, Paulo M, Gonzalo N, Perez-Vizcayno MJ, Jimenez-Quevedo P, Escaned J, Banuelos C, Hernandez R, Macaya C. Combined use of optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging in patients undergoing coronary interventions for stent thrombosis. *Heart* 2012;98:1213-20.
517. Armstrong EJ, Feldman DN, Wang TY, Kaltenbach LA, Yeo KK, Wong SC, Spertus J, Shaw RE, Minutello RM, Moussa I, Ho KK, Rogers JH, Shunk KA. Clinical presentation, management, and outcomes of angiographically documented early, late, and very late stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:131-40.
518. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
519. 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, Investigators

- C-O. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363:930-42.
520. Bonatti JO, Zimrin D, Lehr EJ, Vesely M, Kon ZN, Wehman B, de Biasi AR, Hofauer B, Weidinger F, Schachner T, Bonaros N, Friedrich G. Hybrid coronary revascularization using robotic totally endoscopic surgery: perioperative outcomes and 5-year results. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1920-6; discussion 1926.
521. Shen L, Hu S, Wang H, Xiong H, Zheng Z, Li L, Xu B, Yan H, Gao R. One-stop hybrid coronary revascularization vs. coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: 3-year follow-up results from a single institution. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2525-33.
522. Harskamp RE, Bonatti JO, Zhao DX, Puskas JD, de Winter RJ, Alexander JH, Halkos ME. Standardizing definitions for hybrid coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:556-60.
523. Zembala M, Tajstra M, Filipiak K, Knapik P, Hrapkowicz T, Gierlotka M, Hawranek M, Polonski L, Gasior M. Prospective randomised piOot study evaluating the safety and efficacy of hybrid revascularisation in Multi-vessel coronary artery DisEaSe (POLMIDES) - study design. *Kardiol Pol* 2011;69:460-6.
524. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, Garcia Del Blanco B, Seidelberger B, Iniguez A, Gomez-Recio M, Masotti M, Velazquez MT, Sanchis J, Garcia-Touchard A, Zueco J, Bethencourt A, Melgares R, Cequier A, Dominguez A, Mainar V, Lopez-Minguez JR, Moreu J, Marti V, Moreno R, Jimenez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernandez C, Macaya C. A Randomized Comparison of Drug-Eluting Balloon Vs. Everolimus-Eluting Stent in Patients With Bare-Metal Stent In-Stent Restenosis: The RIBS V Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1378-86.
525. Holmes DR Jr., Davis KB, Mock MB, Fisher LD, Gersh BJ, Killip T 3rd, Pettinger M. The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1986;73:1254-63.
526. Veenhuizen GD, Singh SN, McAreavey D, Shelton BJ, Exner DV. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001;104:1489-93.
527. Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1569-75.
528. Barsheshet A, Goldenberg I, Moss AJ, Huang DT, Zareba W, McNitt S, Klein HU, Guetta V. Effect of elapsed time from coronary revascularization to implantation of a cardioverter defibrillator on long-term survival in the MADIT-II trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:1237-42.
529. Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Lee KL, Anderson J, Poole JE, Mark DB, Bardy GH, scd-heft i. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with prior coronary revascularization in the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1059-65.
530. Funaro S, La Torre G, Madonna M, Galiuto L, Scara A, Labbada A, Canali E, Mattatelli A, Fedele F, Alessandrini F, Crea F, Agati L, Investigators A. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. *Eur Heart J* 2009;30:566-75.
531. Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, Atary JZ, Borleffs CJ, Boersma E, Holman ER, van derWall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010;31:1640-7.
532. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML, Hall WJ, McClintic B, Huang DT, Group M-IR. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm* 2007;4:1395-402.
533. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-33.
534. Kern KB. Optimal treatment of patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:597-605.
535. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamim F, Abry B, Lesault PF, Le Tarnec JY, Pougès C, Margenet A, Monchi M, Laurent I, Dumas P, Garot J, Louvard Y. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;115:1354-62.
536. Radsel P, Knafelj R, Kocjancic S, Noc M. Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am J Cardiol* 2011;108:634-8.
537. Anyfantakis ZA, Baron G, Aubry P, Himbert D, Feldman LJ, Juliard JM, Ricard-Hibon A, Burnod A, Cokkinos DV, Steg PG. Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J* 2009;157:312-8.
538. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, Empana JP, Carli P, Mira JP, Jouven X, Spaulding C. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:200-7.
539. Cronier P, Vignon P, Bouferache K, Aegerter P, Charron C, Templier F, Castro S, El Mahmoud R, Lory C, Pichon N, Dubourg O, Vieillard-Baron A. Impact of routine percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Crit Care* 2011;15:R122.
540. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C. Invasive Coronary Treatment Strategies for Out-Of-Hospital Cardiac Arrest: A Consensus Statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent for Life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10:31-7.
541. Mrdovic I, Savic L, Krljanac G, Perunicic J, Asanin M, Lasica R, Antonijevic N, Kocev N, Marinovic J, Vasiljevic Z, Ostojic M. Incidence, predictors, and 30-day outcomes of new-onset atrial fibrillation after primary percutaneous coronary intervention: insight into the RISK-PCI trial. *Coron Artery Dis* 2012;23:1-8.
542. Lopes RD, Elliott LE, White HD, Hochman JS, Van de Werf F, Ardissino D, Nielsen TT, Weaver WD, Widimsky P, Armstrong PW, Granger CB. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2009;30:2019-28.
543. Chan W, Ajani AE, Clark DJ, Stub D, Andrianopoulos N, Brennan AL, New G, Sebastian M, Johnston R, Walton A, Reid CM, Dart AM, Duffy SJ, Melbourne Interventional Group I. Impact of periprocedural atrial fibrillation on short-term clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109:471-7.
544. Pilgrim T, Kalesan B, Zanchin T, Pulver C, Jung S, Mattle H, Carrel T, Moschovitis A, Stortecky S, Wenaweser P, Stefanini GG, Raber L, Meier B, Juni P, Windecker S. Impact of atrial fibrillation on clinical outcomes among patients with coronary artery disease undergoing revascularisation with drug-eluting stents. *EuroIntervention* 2013;8:1061-71.
545. Bernard A, Fauchier L, Pellegrin C, Clementy N, Saint Etienne C, Banerjee A, Naudin D, Angoulvant D. Anticoagulation in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stent implantation. *Thromb Haemostasis* 2013;110:560-8.
546. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Roldan V, Valencia J, Manzano-Fernandez S, Caballero L, Hurtado JA, Sogorb F, Valdes M, Lip GY. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:459-66.
547. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. Guidelines ESCCP. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
548. Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano RJ Jr., Schuessler RB. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:559-70.
549. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Postoperative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace* 2012;14:159-74.
550. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, Cantore C, Biglioli P, Sala A. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation* 2008;118:1612-8.
551. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006;27:2846-57.
552. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: a meta-analysis. *Circulation* 2002;106:75-80.
553. Connolly SJ, Cybulsky I, Lamy A, Roberts RS, O'Brien B, Carroll S, Crystal E, Thorpe KE, Gent M. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery: the beta-Blocker Length Of Stay (BLOS) study. *Am Heart J* 2003;145:226-32.
554. Lucio EA, Flores A, Blacher C, Leyes PE, Lucchese FA, Ribeiro JP. Effectiveness of metoprolol in preventing atrial fibrillation and length of stay after heart surgery: the beta-Blocker Length Of Stay (BLOS) study. *Arq Bras Cardiol* 2003;82:42-6.
555. Tsuboi J, Kawazoe K, Izumoto H, Okabayashi H. Postoperative treatment with carvedilol, a-adrenergic blocker, prevents paroxysmal atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2008;72:588-91.
556. Koniaris I, Apostolakis E, Rogkakou C, Baikoussis NG, Dougenis DE. Pharmacologic prophylaxis for atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review. *J Cardiothorac Surg* 2010;5:121.
557. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:852-72.
558. Wurdeman RL, Mooss AN, Mohiuddin SM, Lenz TL. Amiodarone vs. sotalol as prophylaxis against atrial fibrillation/flutter after heart surgery: a meta-analysis. *Chest* 2002;121:1203-10.
559. Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, Zhang Y, Lu Y, Gao Y. Meta-analysis of amiodarone vs. beta-blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J* 2012;42:1078-87.
560. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Latouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, Leon AR, Puskas JD. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1370-6.
561. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009;30:2969-77c.
562. Cox JL, Ad N, Palazzo T. Impact of the maze procedure on the stroke rate in patients with atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:833-40.
563. Garcia-Fernandez MA, Perez-David E, Quiles J, Peralta J, Garcia-Rojas I, Bermejo J, Moreno M, Silva J. Role of left atrial appendage obliteration in stroke reduction in patients with mitral valve prosthesis: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1253-8.
564. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Slick P, Investigators PA. Percutaneous closure of the left atrial appendage vs. warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2009;374:534-42.

565. Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB, Sauve R, Exner DV, Ghali WA. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1927-37.
566. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK, Neuzil P, Kar S. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-24.
567. Otterstad JE, Kirwan BA, Lubsen J, De Brouwer S, Fox KA, Corell P, Poole-Wilson PA, Action I. Incidence and outcome of atrial fibrillation in stable symptomatic coronary disease. *Scand Cardiovasc J* 2006;40:152-9.
568. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Hall WJ, Andrews ML, Wilber DJ, Klein HU, Investigators M-I. Time dependence of defibrillator benefit after coronary revascularization in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1811-7.
569. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg* 2009;109:320-30.
570. McLroy DR, Myles PS, Phillips LE, Smith JA. Antifibrinolytics in cardiac surgical patients receiving aspirin: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2009;102:168-78.
571. Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, Fraser JF. Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *Ann Thorac Surg* 2012;94:460-7.
572. Jakobsen CJ, Ryhammer PK, Tang M, Andreassen JJ, Mortensen PE. Transfusion of blood during cardiac surgery is associated with higher long-term mortality in low-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:114-20.
573. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leao WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1559-67.
574. Zenati MA, Shroyer AL, Collins JF, Hattler B, Ota T, Almassi GH, Amidi M, Novitzky D, Grover FL, Sonel AF. Impact of endoscopic vs. open saphenous vein harvest technique on late coronary artery bypass grafting patient outcomes in the ROOBY (Randomized On/Off Bypass) Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:338-44.
575. Lopes RD, Hafley GE, Allen KB, Ferguson TB, Peterson ED, Harrington RA, Mehta RH, Gibson CM, Mack MJ, Kouchockos NT, Califf RM, Alexander JH. Endoscopic vs. Open Vein-Graft Harvesting in Coronary-Artery Bypass Surgery. *NEng J Med* 2009;361:235-44.
576. Deppe AC, Liakopoulos OJ, Choi YH, Slottoch I, Kuhn EW, Scherner M, Stange S, Wahlers T. Endoscopic vein harvesting for coronary artery bypass grafting: a systematic review with meta-analysis of 27,789 patients. *J Surg Res* 2012;180:114-24.
577. Yun KL, Wu Y, Aharonian V, Mansukhani P, Pfeffer TA, Sintek CF, Kochamba GS, Grunkemeier G, Khonsari S. Randomized trial of endoscopic vs. open vein harvest for coronary artery bypass grafting: six-month patency rates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:496-503.
578. Ouzounian M, Hassan A, Butth KJ, MacPherson C, Ali IM, Hirsch GM, Ali IS. Impact of endoscopic vs. open saphenous vein harvest techniques on outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010;89:403-8.
579. Williams JB, Peterson ED, Brennan JM, Sedrakyan A, Tavriss D, Alexander JH, Lopes RD, Dokholyan RS, Zhao Y, O'Brien SM, Michler RE, Thourani VH, Edwards FH, Duggirala H, Gross T, Marinac-Dabic D, Smith PK. Association between endoscopic vs. open vein-graft harvesting and mortality, wound complications and cardiovascular events in patients undergoing CABG surgery. *JAMA* 2012;308:475-84.
580. Brown EN, Kon ZN, Tran R, Burris NS, Guj, Laird P, Brazio PS, Kallam S, Schwartz K, Bechtel L, Joshi A, Zhang S, Poston RS. Strategies to reduce intraluminal clot formation in endoscopically harvested saphenous veins. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1259-65.
581. Khaleel MS, Dorheim TA, Duryee MJ, Durbin HE Jr., Bussey WD, Garvin RP, Klassen LW, Thiele GM, Anderson DR. High-pressure distention of the saphenous vein during preparation results in increased markers of inflammation: a potential mechanism for graft failure. *Ann Thorac Surg* 2012;93:552-8.
582. Rousou LJ, Taylor KB, Lu XG, Healey N, Crittenden MD, Khuri SF, Thatté HS. Saphenous vein conduits harvested by endoscopic technique exhibit structural and functional damage. *Ann Thorac Surg* 2009;87:62-70.
583. Navia JL, Olivares G, Ehasz P, Gillinov AM, Svensson LG, Brozzi N, Lytle B. Endoscopic radial artery harvesting procedure for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2:557-64.
584. Souza DS, Dashwood MR, Tsui JC, Filbey D, Bodin L, Johansson B, Borowiec J. Improved patency in vein grafts harvested with surrounding tissue: results of a randomized study using three harvesting techniques. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1189-95.
585. Johansson BL, Souza DS, Bodin L, Filbey D, Loesch A, Geijer H, Bojo L. Slower progression of atherosclerosis in vein grafts harvested with 'no touch' technique compared with conventional harvesting technique in coronary artery bypass grafting: an angiographic and intravascular ultrasound study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:414-9.
586. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM, Erwin PJ, Locker C, Altarabsheh SE, Boilson BA, Park SJ, Joyce ID. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2013;95:862-9.
587. As MP, Ferraz PE, Escobar RR, Vasconcelos FP, Ferraz AA, Braile DM, Lima RC. Skeletonized vs. pedicled internal thoracic artery and risk of sternal wound infection after coronary bypass surgery: meta-analysis and meta-regression of 4817 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16:849-57.
588. Sakic A, Chevtchik O, Kilo J, Schistek R, Mueller LC, Ulmer H, Grimm M, Ruttman E. Simple adaptations of surgical technique to critically reduce the risk of postoperative sternal complications in patients receiving bilateral internal thoracic arteries. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:378-82.
589. Lytle BW. Skeletonized internal thoracic artery grafts and wound complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:625-7.
590. Wendler O, Hennen B, Markwirth T, König J, Tscholl D, Huang Q, Shahangi E, Schafers HJ. T grafts with the right internal thoracic artery to left internal thoracic artery vs. the left internal thoracic artery and radial artery: flow dynamics in the internal thoracic artery main stem. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:841-8.
591. Taggart DP. Incomplete revascularization: appropriate and inappropriate. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:542-3.
592. Zimarino M, Curzen N, Cicchitti V, De Caterina R. The adequacy of myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2013;168:1748-57.
593. Ong AT, Serruys PW. Complete revascularization: coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2006;114:249-55.
594. Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Zhang Y, Bourantas CV, Holmes DR, Mack M, Feldman T, Morice MC, Stahle E, James S, Colombo A, Diletti R, Papafakis MI, de Vries T, Morel MA, van Es GA, Mohr FW, Dawkins KD, Kappetein AP, Sianos G, Boersma E. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:282-94.
595. Head SJ, Mack MJ, Holmes DR Jr., Mohr FW, Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: a subgroup analysis of 3-year SYNTAX data. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:535-41.
596. Kim YH, Park DW, Lee JY, Kim WJ, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Oh JH, Park JS, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Park SJ. Impact of angiographic complete revascularization after drug-eluting stent implantation or coronary artery bypass graft surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2011;123:2373-81.
597. Mohammadi S, Kalavrouziotis D, Dagenais F, Voisine P, Charbonneau E. Completeness of revascularization and survival among octogenarians with triple-vessel disease. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1432-7.
598. Yi G, Youn YN, Joo HC, Hong S, Yoo KJ. Association of incomplete revascularization with long-term survival after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Surg Res* 2013;185:166-73.
599. Rastan AJ, Walther T, Falk V, Kempfert J, Merk D, Lehmann S, Holzhey D, Mohr FW. Does reasonable incomplete surgical revascularization affect early or long-term survival in patients with multivessel coronary artery disease receiving left internal mammary artery bypass to left anterior descending artery? *Circulation* 2009;120(11 Suppl):S70-7.
600. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, Adabag S, Canoniero M, Yannopoulos D, Brilakis ES. Outcomes after complete vs. incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1421-31.
601. Scott R, Blackstone EH, McCarthy PM, Lytle BW, Loop FD, White JA, Cosgrove DM. Isolated bypass grafting of the left internal thoracic artery to the left anterior descending coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:173-84.
602. Boylan MJ, Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, Borsh JA, Goormastic M, Cosgrove DM. Surgical treatment of isolated left anterior descending coronary stenosis. Comparison of left internal mammary artery and venous autograft at 18 to 20 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:657-62.
603. Sabik JF 3rd, Blackstone EH, Gillinov AM, Banbury MK, Smedira NG, Lytle BW. Influence of patient characteristics and arterial grafts on freedom from coronary reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:90-8.
604. Schmitto JD, Rajab TK, Cohn LH. Prevalence and variability of internal mammary graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:609-12.
605. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 2001;358:870-5.
606. Ruttman E, Fischler N, Sakic A, Chevtchik O, Alber H, Schistek R, Ulmer H, Grimm M. Second internal thoracic artery vs. radial artery in coronary artery bypass grafting: a long-term, propensity score-matched follow-up study. *Circulation* 2011;124:1321-9.
607. Galbut DL, Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Zucker M, Ebra G. Bilateral internal thoracic artery grafting improves long-term survival in patients with reduced ejection fraction: a propensity-matched study with 30-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:844-53 e4.
608. Grau JB, Ferrari G, Mak AW, Shaw RE, Brizzio ME, Mindich BP, Strobeck J, Zapolanski A. Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery vs. single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:770-5, discussion 776.
609. Lytle BW. Bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2:485-92.
610. Weiss AJ, Zhao S, Tian DH, Taggart DP, Yan TD. A meta-analysis comparing bilateral internalmammaryartery with left internalmammary artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2:390-400.
611. Hemo E, Mohr R, Uretzky G, Katz G, Popovits N, Pevni D, Medalion B. Long-term outcomes of patients with diabetes receiving bilateral internal thoracic artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:586-92.

612. Taggart DP, Lees B, Gray A, Altman DG, Flather M, Channon K, Investigators ART. Protocol for the Arterial Revascularisation Trial (ART). A randomised trial to compare survival following bilateral vs. single internal mammary grafting in coronary revascularisation [ISRCTN46552265]. *Trials* 2006;7:7.
613. Elmistekawy EM, Gawad N, Bourke M, Mesana T, Boodhwani M, Rubens FD. Is bilateral internal thoracic artery use safe in the elderly? *J Card Surg* 2012;27:1-5.
614. Toumpoulis IK, Theakos N, Dunning J. Does bilateral internal thoracic artery harvest increase the risk of mediastinitis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:787-91.
615. Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Friedmann P, Geller CM, Harris LJ, Stelzer P, Cohen B, Hoffman DM. Radial artery conduits improve long-term survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1165-72.
616. Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Friedmann P, Geller CM, Harris LJ, Stelzer P, Cohen BM, Ko W, De Castro H, Lucido D, Hoffman DM. Coronary artery bypass grafting using the radial artery: clinical outcomes, patency, and need for reintervention. *Circulation* 2012;126(11 Suppl 1):S170-5.
617. Schwann TA, Engoren M, Bonnell M, Clancy C, Habib RH. Comparison of late coronary artery bypass graft survival effects of radial artery vs. saphenous vein grafting in male and female patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1485-91.
618. Hayward PA, Gordon IR, Hare DL, Matalanis G, Horrigan ML, Rosalion A, Buxton BF. Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: results from the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:60-5; discussion 65-7.
619. Kieser TM, Rose S, Kowalewski R, Belenkie I. Transit-time flow predicts outcomes in coronary artery bypass graft patients: a series of 1000 consecutive arterial grafts. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:155-62.
620. Jokinen JJ, Werkkala K, Vainikka T, Perakyla T, Simpanen J, Ihlberg L. Clinical value of intra-operative transit-time flow measurement for coronary artery bypass grafting: a prospective angiography-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:918-23.
621. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vaijyanath P, Reddy SK, Tao L, Olavegogeoaschochea PA, Airan B, Sulling TA, Whitlock RP, Ou Y, Pogue J, Chrolavicius S, Yusuf S, Investigators C. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med* 2013;368:1179-88.
622. Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, Breuer M, Boning A, Ursulescu A, Rastan A, Holzhey D, Treede H, Riess FC, VeECKmann P, Asfoor A, Reents W, Zacher M, Hilker M. Off-pump vs. on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med* 2013;368:1189-98.
623. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D. On-pump vs. off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009;361:1827-37.
624. Houliand K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, Rasmussen BS, Holme SJ, Nielsen PH, Mortensen PE, Group DS. On-pump vs. off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish on-pump vs. off-pump randomization study. *Circulation* 2012;125:2431-9.
625. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, Collins JF, Haugen SJ, Garcia JA, Baltz JH, Cleveland JC Jr., Novitzky D, Grover FL, Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass Study G. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. *Circulation* 2012;125:2827-35.
626. Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A, Bass EB, Treasure T. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of systematically reviewed trials. *Stroke* 2006;37:2759-69.
627. Keeling WB, Kilgo PD, Puskas JD, Halkos ME, Lattouf OM, Guyton RA, Thourani VH. Off-pump coronary artery bypass grafting attenuates morbidity and mortality for patients with low and high body mass index. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;146:1142-8.
628. Puskas JD, Williams WH, O'Donnell R, Patterson RE, Sigman SR, Smith AS, Baio KT, Kilgo PD, Guyton RA. Off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting are associated with similar graft patency, myocardial ischemia, and freedom from reintervention: long-term follow-up of a randomized trial. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1836-42; discussion 1842-3.
629. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, Morris C, Chen E, Schmotzer BJ, Guyton RA, Lattouf OM. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1142-7.
630. Head SJ, Borgermann J, Osnabrugg RL, Kieser TM, Falk V, Taggart DP, Puskas JD, Gummert JF, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 2: optimizing outcomes and future prospects. *Eur Heart J* 2013;34:2873-86.
631. Diegeler A, Walther T, Metz S, Falk V, Krakor R, Autschbach R, Mohr FW. Comparison of MIDCAP vs. conventional CABG surgery regarding pain and quality of life. *Heart Surg Forum* 1999;2:290-5; discussion 295-6.
632. Groh MA, Sutherland SE, Burton HG 3rd, Johnson AM, Ely SW. Port-access coronary artery bypass grafting: technique and comparative results. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1506-8.
633. Lapiere H, Chan V, Sohmer B, Mesana TG, Ruel M. Minimally invasive coronary artery bypass grafting via a small thoracotomy vs. off-pump: a case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:804-10.
634. Siregar S, Groenwold RH, de Mol BA, Speekenbrink RG, Versteegh MI, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Bots ML, van der Graaf Y, van Herwerden LA. Evaluation of cardiac surgery mortality rates: 30-day mortality or longer follow-up? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:875-83.
635. Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Haan CK, Ferguson TB. Procedural volume as a marker of quality for CABG surgery. *JAMA* 2004;291:195-201.
636. Sergeant P, Blackstone E, Meyns B. Validation and interdependence with patient variables of the influence of procedural variables on early and late survival after CABG. K.U. Leuven Coronary Surgery Program. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:1-19.
637. Williams JB, Peterson ED, Brennan JM, Sedrakyan A, Tavriss D, Alexander JH, Lopes DR, Dokholyan RS, Zhao Y, O'Brien SM, Michler RE, Thourani VH, Edwards FH, Duggirala H, Gross T, Marinac-Dabic D, Smith PK. Association Between Endoscopic vs. Open Vein-Graft Harvesting and Mortality, Wound Complications, and Cardiovascular Events in Patients Undergoing CABG Surgery. *JAMA* 2012;308:475-84.
638. Bakaeen FG. Endoscopic vein harvest for coronary artery bypass grafting is safe. *J Surg Res* 2013;185:522-3.
639. Schmitto JD, Rajab TK, Cohn LH. Prevalence and variability of internal mammary graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:609-12.
640. Dorman MJ, Kurlansky PA, Traad EA, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Bilateral Internal Mammary Artery Grafting Enhances Survival in Diabetic Patients: A 30-Year Follow-Up of Propensity Score 2Matched Cohorts. *Circulation* 2012;126:2935-42.
641. Kieser TM, Lewin AM, Graham MM, Martin BJ, Galbraith PD, Rabi DM, Norris CM, Faris PD, Knudtson ML, Ghali WA, Investigators A. Outcomes associated with bilateral internal thoracic artery grafting: the importance of age. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1269-75; discussion 1275-6.
642. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE. A Randomized Comparison of Radial-Artery and Saphenous-Vein Coronary Bypass Grafts. *N Engl J Med* 2004;351:2302-9.
643. Tatoulis J. Total arterial coronary revascularization-patient selection, stenoses, conduits, targets. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2:499-506.
644. Borgermann J, Hakim K, Renner A, Parsa A, Aboud A, Becker T, Maschhoff M, Zittermann A, Gummert JF, Kuss O. Clamless off-pump vs. conventional coronary artery revascularization: a propensity score analysis of 788 patients. *Circulation* 2012;126(11 Suppl 1):S176-82.
645. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:777-86.
646. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfaffert C, Seyfarth M, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEROE) trial. *Circulation* 2001;103:2816-21.
647. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schuhen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, Muller M, Dirschinger J, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEROE-2) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1283-8.
648. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzencblich B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shawl F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;382:1714-22.
649. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menichelli M, Sabate M, Suttrop MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007;356:1030-9.
650. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
651. Daemen J, Wenaweser P, Tschida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study. *Lancet* 2007;369:667-8.
652. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schlij M, Thuesen L, van der Hoeven B, Vink MA, Kaiser C, Musto C, Chechi T, Spaziani G, Diaz de la Llera LS, Pasceri V, Di Lorenzo E, Violini R, Cortese G, Suryapranata H, Stone GW. Drug-eluting vs. bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2012;172:611-21, discussion 621-2.
653. Nabel EG, Braunwald E. Atale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 2012;366:54-63.
654. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, Doostzadeh J, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, Lansky AJ, Cutlip DE, Kereiakes DJ. Everolimus-eluting vs. paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;362:1663-74.
655. Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, Kelbaek H, van Boven AJ, Hofma SH, Linke A, Klaus V, Wijns W, Macaya C, Garot P, DiMario C, Manoharan G, Kornowski R, Ischinger T, Bartorelli A, Ronden J, Bressers M, Gobbens P, Negoita M, van Leeuwen F, Windecker S. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010;363:136-46.
656. Christiansen EH, Jensen LO, Thaysen P, Tilsted HH, Krusell LR, Hansen KN, Kaltoft A, Maeng M, Kristensen SD, Botker HE, Terkelsen CJ, Villadsen AB, Ravkilde J, Aaroe J, Madsen M, Thuesen L, Lassen JF. Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent vs. durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:661-9.

657. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, Massberg S, Birkmeier KA, Laugwitz KL, Schulz S, Pache J, Fusaro M, Seyfarth M, Schomig A, Mehilli J. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J* 2009;30:2441-9.
658. Smits PC, Hofma S, Togni M, Vazquez N, Valdes M, Voudris V, Slagboom T, Goy JJ, Vuillomenet A, Serra A, Nouché RT, den Heijer P, van der Ent M. Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent vs. durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:651-60.
659. Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J, Ibrahim T, Fusaro M, Ott I, Schomig A, Laugwitz KL, Mehilli J. Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting vs. new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-Eluting vs. Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation* 2011;124:624-32.
660. Tada N, Virmani R, Grant G, Bartlett L, Black A, Clavijo C, Christians U, Betts R, Savage D, Su SH, Shulze J, Kar S. Polymer-free biolimus a9-coated stent demonstrates more sustained intimal inhibition, improved healing, and reduced inflammation compared with a polymer-coated sirolimus-eluting cypher stent in a porcine model. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:174-83.
661. Planer D, Smits PC, Kerreiaques DJ, Kedhi E, Fahy M, Xu K, Serruys PW, Stone GW. Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:1104-15.
662. Park KW, Kang SH, Velders MA, Shin DH, Hahn S, Lim WH, Yang HM, Lee HY, Van Boven AJ, Hofma SH, Kang HJ, Koo BK, Oh BH, Park YB, Kandzari DE, Kim HS. Safety and efficacy of everolimus- vs. sirolimus-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized trials. *Am Heart J* 2013;165:241-50 e4.
663. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310:1462-72.
664. Stone GW, Teirstein PS, Meredith IT, Farah B, Dubois CL, Feldman RL, Dens J, Hagiwara N, Alocco DJ, Dawkins KD. A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent: the PLATINUM (a Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of Up to Two de Novo Coronary Artery Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1700-8.
665. von Birgelen C, Sen H, Lam MK, Danse PW, Jessurun GA, Hautvast RW, van Houwelingen GK, Schramm AR, Gin RM, Louwerenburg JW, de Man FH, Stoel MG, Lowik MM, Linssen GC, Said SA, Nienhuis MB, Verhorst PM, Basalun MW, Doggen CJ, Tandjung K. Third-generation zotarolimus-eluting and everolimus-eluting stents in all-comer patients requiring a percutaneous coronary intervention (DUTCH PEERS): a randomised, single-blind, multicentre, noninferiority trial. *Lancet* 2013;383:413-23.
666. von Birgelen C, Basalun MW, Tandjung K, van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg JW, Linssen GC, Said SA, Kleijne MA, Sen H, Lowik MM, van der Palen J, Verhorst PM, de Man FH. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents vs. everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: the TWENTE trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1350-61.
667. Kedhi E, Joesoef KS, McFadden E, Wassing J, van Mieghem C, Goedhart D, Smits PC. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 2010;375:201-9.
668. Windecker S, Serruys PW, Wandel S, Buszman P, Trznadel S, Linke A, Lenk K, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Corti R, Wijns W, Morice MC, di Mario C, Davies S, van Geuns RJ, Eerdmans P, van Es GA, Meier B, Juni P. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer vs. sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;372:1163-73.
669. Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, Kadota K, Muramatsu T, Nakagawa Y, Akasaka T, Igarashi K, Tanabe K, Morino Y, Ishikawa T, Nishikawa H, Awata M, Abe M, Okada H, Takatsu Y, Ogata N, Kimura K, Urasawa K, Tarutani Y, Shiode N, Kimura T. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent vs. durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:181-90.
670. Serruys PW, Garg S, Abizaid A, Ormiston J, Windecker S, Verheye S, Dubois C, Stewart J, Hauptmann KE, Schofer J, Stangl K, Witzenzichler B, Wiemer M, Barbato E, de Vries T, den Drijver AM, Otake H, Meredith L, Toyloy S, Fitzgerald P. A randomised comparison of novolimus-eluting and zotarolimuseluting coronary stents: 9-month follow-up results of the EXCELLA II study. *Euro-Intervention* 2010;6:195-205.
671. Verheye S, Ramcharitar S, Grube E, Schofer JJ, Witzenzichler B, Kovac J, Hauptmann KE, Agostoni P, Wiemer M, Lefevre T, Spaargaren R, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, van Geuns RJ. Six-month clinical and angiographic results of the STENTYS(R) self-apposing stent in bifurcation lesions. *EuroIntervention* 2011;7:580-7.
672. Verheye S, Agostoni P, Dubois CL, Dens J, Ormiston J, Worthley S, Trauthen B, Hasegawa T, Koo BK, Fitzgerald PJ, Mehran R, Lansky AJ. 9-month clinical, angiographic, and intravascular ultrasound results of a prospective evaluation of the Axxess self-expanding biolimus A9-eluting stent in coronary bifurcation lesions: the DIVERGE (Drug-Eluting Stent Intervention for Treating Side Branches Effectively) study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1031-1039.
673. Buyschaert I, Dubois CL, Dens J, Ormiston J, Worthley S, McClean D, Ottervanger JP, Meredith I, Uren N, Wijns W, Whitbourn R, Mehran R, Lansky AJ, Bichalska M, Meis S, Verheye S. Three-year clinical results of the Axxess Biolimus A9 eluting bifurcation stent system: the DIVERGE study. *EuroIntervention* 2013;9:573-81.
674. Dani S, Costa RA, Joshi H, Shah J, Pandya R, Virmani R, Sheiban I, Bhatt S, Abizaid A. First-in-human evaluation of the novel BioMime sirolimus-eluting coronary stent with bioabsorbable polymer for the treatment of single de novo lesions located in native coronary vessels - results from the merIT-1 trial. *EuroIntervention* 2013;9:493-500.
675. Haude M, Lee SW, Worthley SG, Silber S, Verheye S, Erbs S, Rosli MA, Botelho R, Meredith I, Sim KH, Stella PR, Tan HC, Whitbourn R, Thambar S, Abizaid A, Koh TH, Den Heijer P, Parise H, Cristea E, Maehara A, Mehran R. The REMEDEE trial: a randomized comparison of a combination sirolimus-eluting endothelial progenitor cell capture stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:334-43.
676. Vranckx P, Serruys PW, Gambhir S, Sousa E, Abizaid A, Lemos P, Ribeiro E, Dani SI, Dalal JJ, Mehan V, Dhar A, Dutta AL, Reddy KN, Chand R, Ray A, Symons J. Biodegradable-polymer-based, paclitaxel-eluting Infimum stent: 9-Month clinical and angiographic follow-up results from the SIMPLE II prospective multicentre registry study. *EuroIntervention* 2006;2:310-7.
677. Ormiston J, Webster M, Stewart J, Vrolix M, Whitbourn R, Donohoe D, Knappe C, Lansky A, Attizzani GF, Fitzgerald P, Kandzari DE, Wijns W. First-in-Human Evaluation of a Bioabsorbable Polymer-Coated Sirolimus-Eluting Stent: Imaging and Clinical Results of the DESSOLVE I Trial (DES With Sirolimus and a Bioabsorbable Polymer for the Treatment of Patients With De Novo Lesion in the Native Coronary Arteries). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1026-34.
678. Dani S, Kukreja N, Parikh P, Joshi H, Prajapati J, Jain S, Thanvi S, Shah B, Dutta JP. Biodegradable-polymer-based, sirolimus-eluting Supralimus stent: 6-month angiographic, 30-month clinical follow-up results from the series I prospective study. *EuroIntervention* 2008;4:59-63.
679. Seth A, Chandra P, Chouhan NS, Thakkar AS. A first-in-man study of sirolimus-eluting, biodegradable polymer coated cobalt chromium stent in real life patients. *Indian Heart J* 2012;64:547-52.
680. Meredith IT, Verheye S, Dubois CL, Dens J, Fajadet J, Carrie D, Walsh S, Oldroyd KG, Varenne O, El-Jack S, Moreno R, Joshi AA, Alocco DJ, Dawkins KD. Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1362-70.
681. Carrie D, Berland J, Verheye S, Hauptmann KE, Vrolix M, Violini R, Dibie A, Berti S, Maupas E, Antoniucci D, Schofer J. A multicenter randomized trial comparing amphilimus- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1371-6.
682. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Hausleiter J, Jaschke B, Dirschingler J, Schomig A. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent vs. a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss. *Circulation* 2006;113:273-9.
683. Byrne RA, Iijima R, Mehilli J, Piniack S, Bruskina O, Schomig A, Kastrati A. Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:291-9.
684. Garg S, Bourantas C, Serruys PW. New concepts in the design of drug-eluting coronary stents. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:248-60.
685. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet* 2008;371:899-907.
686. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Nieman K, Bruining N, Dorange C, Miquel-Hebert K, Veldhof S, Webster M, Thuesen L, Dudek D. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 2009;373:897-910.
687. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Bose D, Vermeersch P, Wijnbergen I, Weissman N, Prati F, Waksman R, Koolen J. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *Lancet* 2013;381:836-44.
688. Verheye S, Ormiston JA, Stewart J, Webster M, Sanidas E, Costa R, Costa JR Jr, Chamie D, Abizaid AS, Pinto I, Morrison L, Toyloy S, Bhat V, Yan J, Abizaid A. A Next-Generation Bioresorbable Coronary Scaffold System-From Bench to First Clinical Evaluation: Six- and 12-Month Clinical and Multimodality Imaging Results. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;7:89-99.
689. Maier LS, Maack C, Ritter O, Bohm M. Hotline update of clinical trials and registries presented at the German Cardiac Society meeting 2008. (PEPCAD, LokalTax, INH, German ablation registry, German device registry, DES.DE registry, DHR, Reality, SWEETHEART registry, ADMA, GERSHWIN). *Clin Res Cardiol* 2008;97:356-63.
690. Fischer D, Scheller B, Schafer A, Klein G, Bohm M, Clever Y, Cremers B. Paclitaxelcoated balloon plus bare metal stent vs. sirolimus-eluting stent in de novo lesions: an IVUS study. *EuroIntervention* 2012;8:450-5.
691. Belkacemi A, Agostoni P, Nathoe HM, Voskuil M, Shao C, Van Belle E, Wildbergh T, Politi L, Doevendans PA, Sangiorgi GM, Stella PR. First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent vs. bare-metal stent vs. drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2327-37.

692. Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F, Marchese A, Tespili M, Presbitero P, Sgueglia GA, Buffoli F, Tamburino C, Varbella F, Menozzi A. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2473-80.
693. Bondesson P, Lagerqvist B, James SK, Olivecrona GK, Venetanos D, Harnek J. Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry. *Euro-Intervention* 2012;8:444-9.
694. Stella PR, Belkacemi A, Waksman R, Stahnke S, Torguson R, von Strandmann RP, Agostoni P, Sangiorgi G, Silber S. The Valentines Trial: results of the first one week worldwide multicenter enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DIORpaclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment. *EuroIntervention* 2011;7:705-10.
695. Waksman R, Serra A, Loh JP, Malik FT, Torguson R, Stahnke S, von Strandmann RP, Rodriguez AE. Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial. *EuroIntervention* 2013;9:613-9.
696. Gutierrez-Chico JL, van Geuns RJ, Koch KT, Koolen JJ, Duckers H, Regar E, Serruys PW. Paclitaxel-coated balloon in combination with bare metal stent for treatment of de novo coronary lesions: an optical coherence tomography first-in-human randomized trial, balloon first vs. stent first. *EuroIntervention* 2011;7:711-22.
697. Hehrlein C, Dietz U, Kubica J, Jorgensen E, Hoffmann E, Naber C, Lesiak M, Schneider H, Wiemer M, Tolg R, Richardt G. Twelve-month results of a paclitaxel releasing balloon in patients presenting with in-stent restenosis First-in-Man (PEPPER) trial. *Cardiovasc Revasc Med* 2012;13:260-4.
698. Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Buttner H, Toelg R, Geist V, Meinertz T, Schofer J, King L, Neumann FJ, Khattab AA. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:10-9.
699. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, Bailey SR, Erbel R, Fitzgerald PJ, Pinto FJ, Rosenfield K, Siegel RJ, Tuzcu EM, Yock PG. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement, Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478-92.
700. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering I. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
701. Mintz GS, Garcia-Garcia HM, Nicholls SJ, Weissman NJ, Bruining N, Crowe T, Tardif JC, Serruys PW. Clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound regression/progression studies. *EuroIntervention* 2011;6:1123-30, 9.
702. Casella G, Klaus V, Ottani F, Siebert U, Sangiorgio P, Bracchetti D. Impact of intravascular ultrasound-guided stenting on long-term clinical outcome: a meta-analysis of available studies comparing intravascular ultrasound-guided and angiographically guided stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:314-21.
703. Parise H, Maehara A, Stone GW, Leon MB, Mintz GS. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound vs. angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *Am J Cardiol* 2011;107:374-82.
704. Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, Bourantas CV, Tian N, Dong S, Li M, Yang S, Serruys PW, Chen SL. Comparison of intravascular ultrasound and angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomized trial and ten observational studies involving 19,619 patients. *EuroIntervention* 2012;8:855-65.
705. Park SJ, Kim YH, Park DW, Lee SW, Kim WJ, Suh J, Yun SC, Lee CW, Hong MK, Lee JH, Park SW. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:167-77.
706. Witzencbichler B, Maehara A, Weisz G, Neumann FJ, Rinaldi MJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Brodie BR, Stuckey TD, Mazzaferri EL Jr., Xu K, Parise H, Mehran R, Mintz GS, Stone GW. Relationship Between Intravascular Ultrasound Guidance and Clinical Outcomes After Drug-Eluting Stents: The Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents (ADAPT-DES) Study. *Circulation* 2014;129:463-70.
707. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, Bouma B, Bruining N, Cho JM, Chowdhary S, Costa MA, de Silva R, Dijkstra J, Di Mario C, Dudek D, Falk E, Feldman MD, Fitzgerald P, Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Granada JF, Guagliumi G, Holm NR, Honda Y, Ikono F, Kawasaki M, Kochman J, Koltowski L, Kubo T, Kume T, Kyono H, Lam CC, Lamouche G, Lee DP, Leon MB, Maehara A, Manfrini O, Mintz GS, Mizuno K, Morel MA, Nadkarni S, Okura H, Otake H, Pietrasik A, Prati F, Raber L, Radu MD, Rieber J, Riga M, Rollins A, Rosenberg M, Sirbu V, Serruys PW, Shimada K, Shinke T, Shite J, Siegel E, Sonoda S, Suter M, Takarada S, Tanaka A, Terashima M, Thim T, Uemura S, Ughi GJ, van Beusekom HM, van der Steen AF, van Es GA, van Soest G, Virmani R, Waxman S, Weissman NJ, Weisz G. International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1058-72.
708. Cassar A, Matsuo Y, Herrmann J, Li J, Lennon RJ, Gulati R, Lerman LO, Kushwaha SS, Lerman A. Coronary atherosclerosis with vulnerable plaque and complicated lesions in transplant recipients: new insight into cardiac allograft vasculopathy by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 2013;34:2610-7.
709. Prati F, Guagliumi G, Mintz GS, Costa M, Regar E, Akasaka T, Barlis P, Tearney GJ, Jang IK, Arbustini E, Bezerra HG, Ozaki Y, Bruining N, Dudek D, Radu M, Erglis A, Motreff P, Alfonso F, Toutouzas K, Gonzalo N, Tamburino C, Adriaenssens T, Pinto F, Serruys PW, Di Mario C. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *Eur Heart J* 2012;33:2513-20.
710. Radu MD, Raber L, Heo J, Gogas BD, Jorgensen E, Kelbaek H, Muramatsu T, Farooq V, Helqvist S, Garcia-Garcia HM, Windecker S, Saunamaki K, Serruys PW. Natural history of optical coherence tomography-detected non-flow-limiting edge dissections following drug-eluting stent implantation. *Euro-Intervention* 2014;9:1085-94.
711. Prati F, Di Vito L, Biondi-Zoccai G, Occhipinti M, La Manna A, Tamburino C, Burzotta F, Trani C, Porto I, Ramazzotti V, Imola F, Manzoli A, Matera L, Cremonesi A, Albertucci M. Angiography alone vs. angiography plus optical coherence tomography to guide decision-making during percutaneous coronary intervention: the Centro per la Lotta contro l'Infarto-Optimisation of Percutaneous Coronary Intervention (CLI-OPCI) study. *EuroIntervention* 2012;8:823-9.
712. Kang SJ, Mintz GS, Akasaka T, Park DW, Lee JY, Kim WJ, Lee SW, Kim YH, Whan Lee C, Park SW, Park SJ. Optical coherence tomographic analysis of in-stent neointimal hyperplasia after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2011;123:2954-63.
713. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JKJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
714. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, Tarkin J, Petraco R, Broyd C, Jabbar R, Sethi A, Baker CS, Bellamy M, Al-Bustami M, Hackett D, Khan M, Lefroy D, Parker KH, Hughes AD, Francis DP, Di Mario C, Mayet J, Davies JE. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1392-402.
715. Nakazato R, Park HB, Berman DS, Gransar H, Koo BK, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Budoff MJ, Malpaso J, Leipsic J, Min JK. Non-invasive Fractional Flow Reserve Derived from CT Angiography (FFRCT) for Coronary Lesions of Intermediate Stenosis Severity: Results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:881-9.
716. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, Dunning A, DeFrance T, Lansky A, Leipsic J, Min JK. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1989-97.
717. Patel Y, Depta JP, Novak E, Yeung M, Lavine K, Banerjee S, Lin CH, Zajarias A, Kurz H, Lasala JM, Bach RG, Singh J. Long-term outcomes with use of intravascular ultrasound for the treatment of coronary bifurcation lesions. *Am J Cardiol* 2012;109:960-5.
718. Myler RK, Shaw RE, Stertz SH, Hecht HS, Ryan C, Rosenblum J, Cumberland DC, Murphy MC, Hansell HN, Hidalgo B. Lesion morphology and coronary angioplasty: current experience and analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1641-52.
719. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, Erglis A, Kumsars I, Narbute I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdiereks O, Rotevatn S, Niemela M, Kervinen K, Jensen JS, Galloe A, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aaroe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjogren I, Thaysen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Lassen JF, Thuesen L. Randomized study on simple vs. complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006;114:1955-61.
720. Latib A, Colombo A. Bifurcation disease: what do we know, what should we do? *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:218-26.
721. Al Suwaidi J, Yeh W, Cohen HA, Detre KM, Williams DO, Holmes DR Jr. Immediate and one-year outcome in patients with coronary bifurcation lesions in the modern era (NHLBI dynamic registry). *Am J Cardiol* 2001;87:1139-44.
722. Stinis CT, Hu SP, Price MJ, Teirstein PS. Three-year outcome of drug-eluting stent implantation for coronary artery bifurcation lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:309-14.
723. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-30.
724. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr., Spanos V, Louvard Y, Desmedt B, Di Mario C, Leon MB. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004;109:1244-9.
725. Iakovou I, Ge L, Colombo A. Contemporary stent treatment of coronary bifurcations. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1446-55.
726. Maeng M, Holm NR, Erglis A, Kumsars I, Niemela M, Kervinen K, Jensen JS, Galloe A, Steigen TK, Wiseth R, Narbute I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdiereks O, Rotevatn S, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aaroe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjogren I, Thaysen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Christiansen EH, Lassen JF, Thuesen L. Long-term results after simple vs. complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:30-4.
727. Ferenc M, Gick M, Kienzle RP, Bestehorn HP, Werner KD, Comberg T, Zhao M, Buettner HJ, Neumann FJ. Long-term outcome of percutaneous catheter intervention for de novo coronary bifurcation lesions with drug-eluting stents or bare-metal stents. *Am Heart J* 2010;159:454-61.
728. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, Curzen NP, Clayton TC, Oldroyd KG, Bennett L, Holmberg S, Cotton JM, Glennon PE, Thomas MR, Maccarthy PA,



- Baumbach A, Mulvihill NT, Henderson RA, Redwood SR, Starkey IR, Stables RH. Randomized trial of simple vs. complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation* 2010;121:1235-43.
729. Behan MW, Holm NR, Curzen NP, Erglis A, Stables RH, de Belder AJ, Niemela M, Cooter N, Chew DP, Steigen TK, Oldroyd KG, Jensen JS, Lassen JF, Thuesen L, Hildick-Smith D. Simple or complex stenting for bifurcation coronary lesions: a patient-level pooled-analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:57-64.
730. Chen SL, Santoso T, Zhang JJ, Ye F, Xu YW, Fu Q, Kan J, Paiboon C, Zhou Y, Ding SQ, Kwan TW. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush vs. Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:914-20.
731. Assali AR, Vaknin-Assa H, Lev E, Teplitsky I, Dvir D, Brosh D, Bental T, Battler A, Kornowski R. Drug eluting stenting in bifurcation coronary lesions long-term results applying a systematic treatment strategy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;79:615-22.
732. Song YB, Hahn JY, Song PS, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Lee SH, Gwon HC. Randomized comparison of conservative vs. aggressive strategy for provisional side branch intervention in coronary bifurcation lesions: results from the SMARTSTRATEGY (Smart Angioplasty Research Team-Optimal Strategy for Side Branch Intervention in Coronary Bifurcation Lesions) randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1133-40.
733. Niemela M, Kervinen K, Erglis A, Holm NR, Maeng M, Christiansen EH, Kumsars I, Jegere S, Dombrovskis A, Gunnes P, Stavnes S, Steigen TK, Trovik T, Eskola M, Vikman S, Romppanen H, Makikallio T, Hansen KN, Thayssen P, Abergel L, Jensen LO, Hervold A, Airaksinen J, Pietila M, Frobert O, Kellert H, Ravkilde J, Aaroe J, Jensen JS, Helqvist S, Sjogren I, James S, Miettinen H, Lassen JF, Thuesen L. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation vs. no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation* 2011;123:79-86.
734. Gwon HC, Hahn JY, Koo BK, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Jeong MH, Kim HS, Seongl W, Yang JY, Rha SW, Jang Y, Yoon JH, Tahk SJ, Seung KB, Park SJ. Final kissing ballooning and long-term clinical outcomes in coronary bifurcation lesions treated with 1-stent technique: results from the COBIS registry. *Heart* 2012;98:225-31.
735. Mylotte D, Meftout B, Moynagh A, Vaquerizo B, Darremont O, Silvestri M, Louvard Y, Leymarie JL, Morice MC, Lefevre T, Garot P. Unprotected left main stenting in the real world: five-year outcome of the French Left Main Taxus registry. *EuroIntervention* 2012;8:970-81.
736. Teirstein PS, Price MJ. Left main percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1605-13.
737. Chen SL, Zhang Y, Xu B, Ye F, Zhang J, Tian N, Liu Z, Qian X, Ding S, Li F, Zhang A, Liu Y, Lin S. Five-year clinical follow-up of unprotected left main bifurcation lesion stenting: one-stent vs. two-stent techniques vs. double-kissing crush technique. *EuroIntervention* 2012;8:803-14.
738. Di Mario C, Werner GS, Sianos G, Galassi AR, Buttner J, Dudek D, Chevalier B, Lefevre T, Schofer J, Koolen J, Sievert H, Reimers B, Fajadet J, Colombo A, Gershlick A, Serruys PW, Reifart N. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention* 2007;3:30-43.
739. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol* 2005;95:1088-91.
740. Claessen BE, Dangas GD, Godino C, Lee SW, Obunai K, Carlino M, Suh JW, Leon MB, Di Mario C, Park SJ, Stone GW, Moses JW, Colombo A, Mehran R. Long-term clinical outcomes of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions in patients with vs. without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2011;108:924-31.
741. Mehran R, Claessen BE, Godino C, Dangas GD, Obunai K, Kanwal S, Carlino M, Henriques JP, Di Mario C, Kim YH, Park SJ, Stone GW, Leon MB, Moses JW, Colombo A. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:952-61.
742. Jones DA, Weerackody R, Rathod K, Behar J, Gallagher S, Knight CJ, Kapur A, Jain AK, Rothman MT, Thompson CA, Mathur A, Wragg A, Smith EJ. Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:380-8.
743. Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010;160:179-87.
744. Hannan EL, Racz M, Holmes DR, King SB 3rd, Walford G, Ambrose JA, Sharma S, Katz S, Clark LT, Jones RH. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation* 2006;113:2406-12.
745. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: Results from the Flow-Cardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:284-90.
746. Werner GS, Hochadel M, Zeymer U, Kerber S, Schumacher B, Grube E, Hauptmann KE, Brueck M, Zahn R, Senges J. Contemporary success and complication rates of percutaneous coronary intervention for chronic total coronary occlusions: results from the ALKK quality control registry of 2006. *EuroIntervention* 2010;6:361-6.
747. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osherov AB, Yalovetsky S, Gannot S, Samuel M, Weisbrod M, Bierstone D, Sparkes JD, Wright GA, Strauss BH. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:991-7.
748. Morino Y, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, Kato K, Shibata Y, Hiasa Y, Doi O, Yamashita T, Morimoto T, Abe M, Hinohara T, Mitsudo K. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:143-51.
749. Surmely JF, Tsuchikane E, Katoh O, Nishida Y, Nakayama M, Nakamura S, Oida A, Hattori E, Suzuki T. New concept for CTO recanalization using controlled antegrade and retrograde subintimal tracking: the CART technique. *J Invasive Cardiol* 2006;18:334-8.
750. Sianos G, Barlis P, Di Mario C, Papafakis MI, Buttner J, Galassi AR, Schofer J, Werner G, Lefevre T, Louvard Y, Serruys PW, Reifart N. European experience with the retrograde approach for the recanalisation of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the euroCTO club. *EuroIntervention* 2008;4:84-92.
751. Colmenarez HJ, Escaned J, Fernandez C, Lobo L, Cano S, del Angel JG, Alfonso F, Jimenez P, Banuelos C, Gonzalez N, Garcia E, Hernandez R, Macaya C. Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1854-66.
752. Saeed B, Kandzari DE, Agostoni P, Lombardi WL, Rangan BV, Banerjee S, Brilakis ES. Use of drug-eluting stents for chronic total occlusions: a systematic review and meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;77:315-32.
753. Van den Branden BJ, Rahel BM, Laarman GJ, Slagboom T, Kelder JC, Ten Berg JM, Suttrop MJ. Five-year clinical outcome after primary stenting of totally occluded native coronary arteries: a randomised comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions (PRISON II study). *EuroIntervention* 2012;7:1189-96.
754. Patel MR, Marso SP, Dai D, Anstrom KJ, Shunk KA, Curtus JP, Brennan JM, Sedrakyan A, Messenger JC, Douglas PS. Comparative effectiveness of drug-eluting vs. bare-metal stents in elderly patients undergoing revascularization of chronic total coronary occlusions: results from the National Cardiovascular Data Registry, 2005-2008. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1054-61.
755. Jokhi P, Curzen N. Percutaneous coronary intervention of ostial lesions. *EuroIntervention* 2009;5:511-4.
756. Pritchard CL, Mudd JG, Barner HB. Coronary ostial stenosis. *Circulation* 1975;52:46-8.
757. Thompson R. Isolated coronary ostial stenosis in women. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:997-1003.
758. Miller GA, Honec M, el-Sayed H. Isolated coronary ostial stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1986;12:30-4.
759. Rissanen V. Occurrence of coronary ostial stenosis in a necropsy series of myocardial infarction, sudden death, and violent death. *Br Heart J* 1975;37:182-91.
760. Popma JJ, Dick RJ, Haudenschild CC, Topol EJ, Ellis SG. Atherectomy of right coronary ostial stenoses: initial and long-term results, technical features and histologic findings. *Am J Cardiol* 1991;67:431-3.
761. Koh JS, Koo BK, Kim JH, Yang HM, Park KW, Kang HJ, Kim HS, Oh BH, Park YB. Relationship between fractional flow reserve and angiographic and intravascular ultrasound parameters in ostial lesions: major epicardial vessel vs. side branch ostial lesions. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:409-15.
762. Muramatsu T, Tsukahara R, Ho M, Ito S, Inoue T, Akimoto T, Hirano K. Efficacy of cutting balloon angioplasty for lesions at the ostium of the coronary arteries. *J Invasive Cardiol* 1999;11:201-6.
763. Kurbaan AS, Kelly PA, Sigwart U. Cutting balloon angioplasty and stenting for aorto-ostial lesions. *Heart* 1997;77:350-2.
764. Chung CM, Nakamura S, Tanaka K, Tanigawa J, Kitano K, Akiyama T, Matoba Y, Katoh O. Comparison of cutting balloon vs. stenting alone in small branch ostial lesions of native coronary arteries. *Circ J* 2003;67:21-5.
765. Popma JJ, Brogan WC 3rd, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Mintz GS, Leon MB. Rotational coronary atherectomy of ostial stenoses. *Am J Cardiol* 1993;71:436-8.
766. Schwartz L, Morsi A. The draw-back stent deployment technique: a strategy for the treatment of coronary branch ostial lesions. *J Invasive Cardiol* 2002;14:66-71.
767. Szabo S, Abramowitz B, Vaitkus P. New technique of aorto-ostial stent placement. *Am J Cardiol* 2005;96:p212H.
768. Gutierrez-Chico JL, Villanueva-Benito I, Villanueva-Montoto L, Vazquez-Fernandez S, Kleinecke C, Gielen S, Iniguez-Romo A. Szabo technique vs. conventional angiographic placement in bifurcations 010-001 of Medina and in aorto-ostial stenting: angiographic and procedural results. *EuroIntervention* 2010;5:801-8.
769. Park DW, Hong MK, Suh IW, Hwang ES, Lee SW, Jeong YH, Kim YH, Lee CW, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Results and predictors of angiographic restenosis and long-term adverse cardiac events after drug-eluting stent implantation for aorto-ostial coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;99:760-5.
770. Al-Lamee R, Ielasi A, Latib A, Godino C, Mussardo M, Arioli F, Figini F, Piraino D, Carlino M, Montorfano M, Chieffo A, Colombo A. Comparison of long-term clinical and angiographic outcomes following implantation of bare metal stents and drug-eluting stents in aorto-ostial lesions. *Am J Cardiol* 2011;108:1055-60.
771. Iakovou I, Ge L, Michev I, Sangiorgi GM, Montorfano M, Airoldi F, Chieffo A, Stankovic G, Vitrella G, Carlino M, Corvaja N, Briguori C, Colombo A. Clinical and angiographic outcome after sirolimus-eluting stent implantation in aorto-ostial lesions. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:967-71.
772. Lee SW, Kim SH, Kim SO, Han S, Kim YH, Park DW, Kang SJ, Lee CW, Park SW, Park SJ. Comparative long-term efficacy and safety of drug-eluting stent vs. coronary artery bypass grafting in ostial left main coronary artery disease: analysis of the MAIN-COMPARE registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80:206-12.

773. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
774. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922-32.
775. Patrono C, Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2373-2383.
776. Antiplatelet tc. 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.
777. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthélemy O, Collet JP, Jacq L, Bernasconi F, Montalescot G. Association of Clopidogrel Pretreatment With Mortality, Cardiovascular Events, and Major Bleeding Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2012;308:2507-16.
778. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillablower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ, for G.I. Standard vs. high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-105.
779. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P, American Heart A, American College of C, Society for Cardiovascular A, Interventions, American College of S, American Dental A, American College of P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813-8.
780. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, Soukhomovskaia O, Ferrari R. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:14-9.
781. Biondi-Zoccai G, Valgimigli M, Margheri M, Marzocchi A, Lettieri C, Stabile A, Petronio AS, Binetti G, Bolognese L, Bellone P, Sardella G, Contarini M, Sheiban I, Marra S, Piscione F, Romeo F, Colombo A, Sangiorgi G. Assessing the role of eptifibatid in patients with diffuse coronary disease undergoing drug-eluting stenting: the INTEGRILIN plus STenting to Avoid myocardial Necrosis Trial. *Am Heart J* 2012;163:835.e1-e7.
782. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Volmer C, Gawaz M, Berger PB, Schomig A, Intracoronary S, Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study I. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004;350:232-8.
783. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs. heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004;292:696-703.
784. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, Khatib AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schomig A, Investigators I-RT. Bivalirudin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;359:688-96.
785. Ndrepepa G, Schulz S, Keta D, Mehilli J, Birkmeier A, Massberg S, Laugwitz K, Neumann F, Seyfarth M, Berger P, Schömig A, Kastrati A. Bleeding after percutaneous coronary intervention with Bivalirudin or unfractionated Heparin and one-year mortality. *Am J Cardiol* 2010;105:163-7.
786. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhubl SR. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355:1006-17.
787. Montalescot G, Gallo R, White HD, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhubl SR. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention 1-year results from the STEEPLE (SafeTy and efficacy of enoxaparin in percutaneous coronary intervention patients, an international randomized evaluation) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:1083-91.
788. Silvain J, Beygui F, Barthélemy O, Pollack C Jr., Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet J-P, Vicaut E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344.
789. Di Sciacio G, Patti G, Pasceri V, Gatto L, Colonna G, Montinaro A. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading vs. routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PREDLOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:550-7.
790. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, Henry P, Beygui F, Drouet L. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931-8.
791. Steinhubl SR, Berger S, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, for the Credo I. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411-8.
792. Widimsky P, Motovska Z, Simek S, Kala P, Pudil R, Holm F, Petr R, Bilkova D, Skalicka H, Kuchynka P, Poloczek M, Miklik R, Maly M, Aschermann M. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients. 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. *Eur Heart J* 2008;29:1495-503.
793. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy:1: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* (Clinical research ed.) 1994;308:81-106.
794. 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. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
795. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-9.
796. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001;104:539-43.
797. Muller C, Buttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin vs. ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000;101:590-3.
798. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900 mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;112:2946-50.
799. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca` G, Kubbaheh Md, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Short-vs. long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015-26.
800. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
801. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
802. Cassese S, Byrne RA, Tada T, King LA, Kastrati A. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:3078-87.
803. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Sixmonth vs. 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: The Efficacy of Xience/Promis Vs. Cypher to Reduce Late Loss after Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505-13.
804. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB, Nogueira M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ, Nicoleta E, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D, Gusmao M, Staico R, Costa JR, de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL. Three vs. Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents: The OPTIMIZE Randomized Trial. *JAMA* 2013;310:2510-22.
805. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340-8.
806. Schulz S, Mehilli J, Neumann FJ, Schuster T, Massberg S, Valina C, Seyfarth M, Pache J, Laugwitz KL, Buttner HJ, Ndrepepa G, Schomig A, Kastrati A. ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31:2482-91.
807. Dumaine R, Borentain M, Bertel O, Bode C, Gallo R, White HD, Collet JP, Steinhubl SR, Montalescot G. Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous coronary intervention: quantitative review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:2423-30.
808. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J* 2009;30:1457-66.
809. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse

- outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873–82.
810. Pena A, Collet JP, Hulot JS, Silvain J, Barthélémy O, Beygui F, Funck-Brentano C, Gilles M. Can we override clopidogrel resistance? *Circulation* 2009;119:2854–8.
811. 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, Lohkhyngina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM. Prasugrel vs. clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297–309.
812. Mehta S, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KAA, Yusuf S, on behalf of the C. Double-dose vs. standard-dose clopidogrel and high-dose vs. low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233–43.
813. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van deWerf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons-SML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002;359:189–98.
814. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schühlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schömig A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531–8.
815. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–16.
816. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Feit F, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Manoukian SV, Fahy M, Clayton TC, Mehran R, Pocock SJ. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUTY trial. *JAMA* 2007;298:2497–506.
817. Kastrati A, Neumann F-J, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz K-L, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schömig A, Berger PB, Mehilli J. Abciximab and heparin vs. bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365:1980–9.
818. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny WF, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiviott SD. The efficacy safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:678–85.
819. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, Pollack CV Jr., Antman EM, Hoekstra J, Goodman SG, Langer A, Col JJ, White HD, Califf RM, Ferguson JJ. A subgroup analysis of the impact of prerandomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: enoxaparin vs. unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1346–54.
820. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CE, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45–54.
821. Kastrati A, Neumann F-J, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Büttner HJ, Khattab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schömig A. Bivalirudin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;359:688–96.
822. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes I, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJG, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KAA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–76.
823. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L, for the PSC. Ticagrelor Vs. Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation* 2010;122:2131–41.
824. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmereur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593–601.
825. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–33.
826. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, Ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2013;369:999–1010.
827. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs. standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304:1339–49.
828. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM, investigators T-T. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723–31.
829. Erlinge D, Ten Berg J, Foley D, Angiolillo DJ, Wagner H, Brown PB, Zhou C, Luo J, Jakubowski JA, Moser B, Small DS, Bergmeijer T, James S, Winters KJ. Reduction in platelet reactivity with prasugrel 5 mg in low-body-weight patients is noninferior to prasugrel 10 mg in higher-body-weight patients: results from the FEATHER trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2032–40.
830. Belleman-Appaix A, Brieger D, Beygui F, Silvain J, Pena A, Cayla G, Barthélémy O, Collet JP, Montalescot G. New P2Y12 inhibitors vs. clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1542–51.
831. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb/IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009;30:2705–13.
832. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895–903.
833. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1593–9.
834. Herrmann HC, Lu J, Brodie BR, Armstrong PW, Montalescot G, Betriu A, Neuman FJ, Efron MB, Barnathan ES, Topol EJ, Ellis SG, Investigators F. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovascular Interventions* 2009;2:917–24.
835. Van 't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum J, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C. Ongoing Tirofiban In Myocardial Infarction Evaluation 2 study g. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:537–46.
836. en Berg JM, van 't Hof AW, Dill T, Heestermans T, van Werkum JW, Mosterd A, van Houwelingen G, Koopmans PC, Stella PR, Boersma E, Hamm C. Effect of early, prehospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2446–55.
837. Montalescot G. Mechanical reperfusion: treat well, treat on time too. *Lancet* 2008;372:509–10.
838. Stone GW, Maehara A, Witzensbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, Ochala A, Carlton TW, Cristea E, Wolff SD, Brener SJ, Chowdhary S, El-Omar M, Neunteufl T, Metzger DC, Karwoski T, Dizon JM, Mehran R, Gibson CM. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307:1817–26.
839. Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Wiemer M, Kerber S, Kleinertz K, Eitel I, Desch S, Schuler G. Intracoronary vs. intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2012;379:923–31.
840. Stone GW, Witzensbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–30.
841. Steg PG, van 't Hof AW, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, Berg JT, Van Grunsven P, Eggink GJ, Nibbe L, Zeymer U, Orto MC, Nef H, Steinmetz J, Soulat L, Huber K, Deliargyris EN, Bernstein D, Schuette D, Prats J, Clayton TC, Pocock SJ, Hamon M, Goldstein P. Bivalirudin Started during Emergency Transport for Primary PCI. *N Engl J Med* 2013;369:2207–17.
842. Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Rooome C, Cooper R, Andron M, Appleby C, Fisher M, Khand A, Kunadian B, Mills JD, Morris JL, Morrison WL, Munir S, Palmer ND, Perry RA, Ramsdale DR, Velavan P, Stables RH; for the HEAT-PPCI trial investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60924-7.
843. Richardt G. Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) 4 Trial. *Eur Heart J*. Published online 9 May 2014; doi: 10.1093/eurheartj/ehu182.
844. Collet J-P, Huber K, Cohen M, Zeymer U, Goldstein P, Pollack C Jr., Silvain J, Henry P, Varenne O, Carrié D, Coste P, Angioi M, Le Breton H, Cayla G, Elhadad S, Teiger E, Filippi E, Aout M, Vicaut E, Montalescot G, Investigators A. A Direct Comparison of Intravenous Enoxaparin With Unfractionated Heparin in Primary Percutaneous Coronary Intervention (from the ATOLL Trial). *Am J Cardiol* 2013;112:1367–72.

845. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–30.
846. Zeymer U, Arntz HR, Mark B, Fichtlscherer S, Werner G, Scholler R, Zahn R, Diller F, Darius H, Dill T, Huber K. Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol* 2012;101:305–12.
847. Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32:2989–97.
848. Dorler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G, Huber K, Pachinger O, Schuchlenz H, Siostroznek P, Zenker G, Weidinger F. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:2954–61.
849. De Luca G, Bellandi F, Huber K, Noc M, Petronio AS, Arntz HR, Maioli M, Gabriel HM, Zorman S, De Carlo M, Rakowski T, Gyongyosi M, Dudek D. Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; JTH 2011;9:2361–70.
850. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, Ecollan P, Margenet A, Huber K, Pollack C, Bénézet JF, Stibbe O, Filippi E, Teiger E, Cayla G, Elhadad S, Adnet F, Chouihed T, Gallula S, Greffet A, Aout M, Collet JP, Vicaud E, for the AI. Intravenous Enoxaparin or Unfractionated Heparin in Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Lancet* 2011;378:693–703.
851. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, Sapp SK, Wolski K, Bhatt DL, Topol EJ. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1188–95.
852. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimský P, Tousek F, Tautz J, Spriggs S, McLaurin BT, Angiolillo DJ, Ge'ne'reux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. *N Engl J Med* 2013;368:1303–13.
853. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaoka RS, Stuckey TD, GogiaHS, Gruberg L, French WJ, White HD, Harrington RA. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013;382:1981–92.
854. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyrta M, Welsby JJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265–74.
855. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, the AACSTI. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19.
856. Gibson CM, Chakrabarti AK, Mega J, Bode C, Bassand JP, Verheugt FWA, Bhatt DL, Goto S, Cohen M, Mohanavelu S, Burton P, Stone G, Braunwald E, Investigators A-AT. Reduction of Stent Thrombosis in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:286–90.
857. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA, Plotnikov AN, Burton P, Kiss RG, Parkhomenko A, Tendera M, Widimsky P, Gibson CM. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ATLAS ACS-2-TIMI-51 trial (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1853–9.
858. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt 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, Investigators A-. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699–708.
859. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JGP, Van de Werf F, Wallentin L. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781–9.
860. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, Lip GYH, Gibson CM, Kovar F, Kala P, Garcia-Hernandez A, Renfurm RW, Granger CB. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor dorexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:2541–54.
861. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119:2877–85.
862. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM. Rivaroxaban vs. placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLASACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29–38.
863. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, Valencia J, Pinar E, Pineda J, Gimeno JR, Sogorb F, Valdés M, Lip GYH. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:818–25.
864. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsbøll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrøm SZ, Poulsen HE, Køber L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Archives of Internal Medicine* 2010;170:1433–41.
865. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1185–93.
866. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR Jr., Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circulation. Cardiovascular Interventions* 2011;4:522–34.
867. Lip GYH, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhoff P, Marín F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary: a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:1311–8.
868. Sarafoff N, Martischng A, Wealer J, Mayer K, Mehili J, Sibbing D, Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2060–6.
869. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012;125:2873–91.
870. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermaas AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–15.
871. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;362:1374–82.
872. Kedhi E, Stone GW, Kereiakes DJ, Serruys PW, Parise H, Fahy M, Simonton CA, Sudhir K, Sood P, Smits PC. Stent thrombosis: insights on outcomes, predictors and impact of dual antiplatelet therapy interruption from the SPIRIT II, SPIRIT III, SPIRIT IV and COMPARE trials. *EuroIntervention* 2012;8:599–606.
873. Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA, Liu M, Brar S, Rothman M, Windecker S. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2014, published online February 7.
874. 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, Pharmacology ESCWGo, Drug T, Thrombosis ESCWGo. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2013;34:1708–13, 1713a–1713b.
875. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108–16.
876. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, Bassand JP, De Caterina R, Eikelboom JA, Gulba D, Hamon M, Helft G, Fox KA, Kristensen SD, Rao SV, Verheugt FW, Widimsky P, Zeymer U, Collet JP. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32:1854–64.
877. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056–67.
878. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K, Falk V, Leite-Moreira A, Amour J, Attar NA, Ascione R, Taggart D, Collet JP. Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2014;35:1510–4.
879. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, Mazer CD, Bridges CR, Despotis GJ, Jointer K, Clough ER. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *The Annals of Thoracic Surgery* 2012;94:1761–81.
880. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, Poston RS, Short MA, Weerakkody GJ, Lenarz LA. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery

- bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:388–96.
881. Varenhorst C, Alström U, Scirica BM, Hogue CW, Åsenblad N, Storey RF, Steg PG, Morrow J, Mahaffey KW, Becker RC, James S, Cannon CP, Brandrup-Wognsen G, Wallentin L, Held C. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1623–30.
882. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, Yoo KJ, Song Y, Shim JK. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1994–2002.
883. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, Cho P, Sell J, Fan J, Antonino MJ, Tantry US, Gurbel PA. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2012;5:261–9.
884. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *British Journal of Anaesthesia* 2010;104:285–91.
885. Collet JP, Himbet F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int J Cardiol* 2000;76:257–8.
886. Deo SV, Dunlay SM, Shah IK, Altarabshah SE, Erwin PJ, Boilson BA, Park SJ, Joyce LD. Dual anti-platelet therapy after coronary artery bypass grafting: is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiac Surgery* 2013;28:109–16.
887. Stone GW, Witzencbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Gurbel PA, Xu K, Parise H, Kirtane AJ, Brodie BR, Mehran R, Stuckey TD. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013;382:614–23.
888. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, Buonamici P, Gensini GF, Abbate R, Antoniucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306:1215–23.
889. Breet NJ, vanWerkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, Deneer VH, Harmsze AM, van der Heyden JA, Rensing BJ, Suttorp MJ, Hackeng CM, ten Berg JM. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation (POPular Study). *JAMA* 2010;303:754–62.
890. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, Husted S, Bonello L, Sibbing D, Collet JP, Huber K, on behalf of the 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;35:209–15.
891. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, Richardt G, Jakubowski JA, Neumann F-J. A Randomized Trial of Prasugrel Vs. Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents: Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2159–64.
892. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthélémy O, Beygui F, Silvain J, MDEV, Montalescot G. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *N Engl J Med* 2012;367:2100–9.
893. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Besson G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309–17.
894. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312–9.
895. Mega JL, Simon T, Anderson JL, Bliden K, Collet JP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. CYP2C19 Genetic Variants and Clinical Outcomes With Clopidogrel: A Collaborative Meta-Analysis. *Circulation* 2009;120:S598–b-9.
896. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Büttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1925–34.
897. Roberts JD, Wells GA, Le May MR, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, Dick A, Marquis JF, O'Brien E, Goncalves S, Druce I, Stewart A, Gollub MH, So DYF. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial: the RAPID GENE trial. *Lancet* 2012 ([http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60161-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60161-5)).
898. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;95:509–10.
899. A randomised, blinded, trial of clopidogrel vs. aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–39.
900. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP, Investigators C. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909–17.
901. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989–97.
902. Birkmeyer JD, Finlayson EV, Birkmeyer CM. Volume standards for high-risk surgical procedures: potential benefits of the Leapfrog initiative. *Surgery* 2001;130:415–22.
903. Post PN, Kuijpers M, Ebels T, Zijlstra F. The relation between volume and outcome of coronary interventions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1985–92.
904. Jones DA, Gallagher S, Rathod K, Jain AK, Mathur A, Uppal R, Westwood M, Wong K, Rothman MT, Shipolini A, Smith EJ, Mills PG, Timmis AD, Knight CJ, Archbold RA, Wragg A. Clinical outcomes after myocardial revascularization according to operator training status: cohort study of 22 697 patients undergoing percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2013;34:2887–95.
905. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003;349:2117–27.
906. Puskas JD, Mack MJ, Smith CR. On-pump vs. off-pump CABG. *N Engl J Med* 2010;362:v851; author reply 853–4.
907. Wijns W, Kolh PH. Experience with revascularization procedures does matter: low volume means worse outcome. *Eur Heart J* 2010;31:1954–7.
908. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A, Papadimos TJ, Engoren M, Habib RH. Is hospital procedure volume a reliable marker of quality for coronary artery bypass surgery? A comparison of risk and propensity adjusted operative and midterm outcomes. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1961–9.
909. Kurlansky PA, Argenziano M, Dunton R, Lancey R, Nast E, Stewart A, Williams T, Zapolanski A, Chang H, Tingley J, Smith CR. Quality, not volume, determines outcome of coronary artery bypass surgery in a university-based community hospital network. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:287–93.
910. Auerbach AD, Hilton JF, Maselli J, Pekow PS, Rothberg MB, Lindenauer PK. Shop for quality or volume? Volume, quality, and outcomes of coronary artery bypass surgery. *Ann Intern Med* 2009;150:696–704.
911. Hannan EL, Wu C, Walford G, King SB 3rd, Holmes DR Jr., Ambrose JA, Sharma S, Katz S, Clark LT, Jones RH. Volume-outcome relationships for percutaneous coronary interventions in the stent era. *Circulation* 2005;112:1171–9.
912. McGrath PD, Wennberg DE, Dickens JD Jr., Siewers AE, Lucas FL, Malenka DJ, Kellett MA Jr., Ryan TJ Jr. Relation between operator and hospital volume and outcomes following percutaneous coronary interventions in the era of the coronary stent. *JAMA* 2000;284:3139–44.
913. Nallamothu BK, Wang Y, Magid DJ, McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, Bates ER, Pollack CV Jr., Krumholz HM. Relation between hospital specialization with primary percutaneous coronary intervention and clinical outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction: National Registry of Myocardial Infarction-4 analysis. *Circulation* 2006;113:222–9.
914. Spaulding C, Morice MC, Lancelin B, El Haddad S, Lepage E, Bataille S, Tresca JP, Mouranec X, Fosse S, Monchi M, de Vernejoul N. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J* 2006;27:1054–60.
915. Vakil BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation* 2001;104:2171–6.
916. Ho V. Evolution of the volume-outcome relation for hospitals performing coronary angioplasty. *Circulation* 2000;101:1806–11.
917. Kastrati A, Neumann FJ, Schomig A. Operator volume and outcome of patients undergoing coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:970–6.
918. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Misra VK, Kiefe CI, Barron HV. The volume of primary angioplasty procedures survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1573–80.
919. Zahn R, Gottwik M, Hochadel M, Senges J, Zeymer U, Vogt A, Meinertz T, Dietz R, Hauptmann KE, Grube E, Kerber S, Sechtem U. Volume-outcome relation for contemporary percutaneous coronary interventions (PCI) in daily clinical practice: is it limited to high-risk patients? Results from the Registry of Percutaneous Coronary Interventions of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Heart* 2008;94:329–35.
920. Khattab AA, Hamm CW, Senges J, Toelg R, Geist V, Bonzel T, Kelm M, Levenson B, Nienaber CA, Pfannebecker T, Sabin G, Schneider S, Tebbe U, Neumann FJ, Richardt G. Sirolimus-eluting stent treatment at high-volume centers confers lower mortality at 6-month follow-up: results from the prospective multicenter German Cypher Registry. *Circulation* 2009;120:600–6.
921. Kumbhani DJ, Cannon CP, Fonarow GC, Liang L, Askari AT, Peacock WF, Peterson ED, Bhatt DL. Association of hospital primary angioplasty volume in ST-segment elevation myocardial infarction with quality and outcomes. *JAMA* 2009;302:2207–13.
922. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R,

- Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e44-e122.
923. Di Mario C, Di Sciascio G, Dubois-Rande JL, Michels R, Mills P. Curriculum and syllabus for Interventional Cardiology subspecialty training in Europe. *EuroIntervention* 2006;2:31-6.
924. Hlatky MA, Boothroyd DB, Reitz BA, Shilane DA, Baker LC, Go AS. Adoption and effectiveness of internal mammary artery grafting in coronary artery bypass surgery among medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:33-9.
925. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Svanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
926. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
927. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive vs. moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
928. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
929. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, FlakerGCet al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
930. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
931. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
932. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-6.
933. 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;358:1547-59.
934. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
935. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
936. 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.
937. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005;112:924-34.
938. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-92.
939. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:369-74.
940. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010;121:63-70.
941. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659-72.
942. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(7):CD001800.
943. 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;20:620-40.
944. Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Is a systolic blood pressure target, 140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011;32:1500-8.
945. 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, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
946. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. Whenshould antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:323-34.
947. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
948. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, Lavori P, Myers J, Dennis C, Shabetai R, Do D, Froning J. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUExTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med* 1998;128:965-74.
949. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
950. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
951. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
952. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
953. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
954. 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. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
955. 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;341:709-17.
956. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.
957. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurlay S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
958. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
959. Fox K, Komajda M, Ford I, Robertson M, Bohm M, Borer JS, Steg PG, Tavazzi L, Tendera M, Ferrari R, Swedberg K. Effect of ivabradine in patients with leftventricular systolic dysfunction: a pooled analysis of individual patient data from the BEAUTIFUL and SHIFT trials. *Eur Heart J* 2013;34:2263-70.
960. Saito S, Valdes-Chavarrí M, Richardt G, Moreno R, Iniguez Romo A, Barbato E, Carrié D, Ando K, Merkely B, Kornowski R, Eltchaninoff H, James S, Wijns W, on behalf of CENTURY II Investigators. A randomized, prospective, interventional evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *Eur Heart J* 2014;35:2021-31.
961. Pilgrim T, Heg D, Roffi M, Tüller D, Müller O, Vuillimienet A, Cook S, Weilenmann D, Kaiser C, Jamshidi P, Fahrni T, Moschovitis A, Noble S, Eberli FR, Wenaweser P, Jüni P, Windecker S. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention (BIOSCIENCE): a randomised, single-blind, noninferiority trial. *Lancet* 2014. doi 10.1016/S0140-6736(14)61038-2.

## ANEXO 2 web

El anexo de la guía de práctica clínica sobre revascularización miocárdica de la ESC/EACTS (2014) publicado en la web contiene información adicional complementaria al texto principal. La numeración de los capítulos de este anexo corresponde a la numeración empleada en el documento principal.

### 3. ESCALAS Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

La tabla 1 resume los estudios comparativos sobre los métodos EuroSCORE logístico, EuroSCORE II y STS como modelos de riesgo para predecir resultados tras la revascularización coronaria.

### 5. ESTRATEGIAS PARA EL DIAGNÓSTICO: PRUEBAS FUNCIONALES Y TÉCNICAS DE IMAGEN

#### 5.1. Detección de la enfermedad arterial coronaria

La tomografía computarizada multicorte (TCMC) es una técnica de imagen no invasiva que permite la visualización directa de las arterias coronarias.

#### Tomografía computarizada multicorte: puntuación de calcio y angiografía de las arterias coronarias

La determinación o puntuación de calcio de las arterias coronarias se ha empleado para estratificar el riesgo de pacientes asintomáticos, pero no se ha establecido su utilidad en el proceso individual de toma de decisiones para pacientes sintomáticos. La coronariografía por TCMC para la detección de enfermedad arterial coronaria (EAC), por lo general, ofrece valores de predicción negativos (VPN)<sup>9</sup> mientras que los valores de predicción positivos han sido solamente moderados. En

los cuatro estudios multicéntricos publicados sobre pacientes con angina estable, los resultados de tres estudios fueron consistentes con los resultados de metanálisis previos<sup>10,11</sup>, mientras que un estudio mostró solo VPN moderados (83–89%)<sup>12</sup>. Solo la mitad, aproximadamente, de las estenosis clasificadas como significativas mediante TCMC se asocian con isquemia<sup>13</sup>, lo cual indica que la coronariografía por TCMC no puede predecir adecuadamente la relevancia hemodinámica de las estenosis coronarias. La TCMC puede emplearse asimismo para caracterizar la placa coronaria pero su impacto en las decisiones terapéuticas sigue siendo incierto. Por tanto, la coronariografía por TCMC permite descartar de forma fiable la presencia de EAC en pacientes con una probabilidad baja o moderada de enfermedad y tiene valor pronóstico<sup>14</sup>.

En caso de sospecha de SCA, la coronariografía por TCMC puede potencialmente excluir la presencia de EAC significativa en pacientes con riesgo bajo que no desarrollan cambios electrocardiográficos isquémicos y con troponina sérica negativa. Varios estudios han comunicado VPN o resultados clínicos favorables en este tipo de pacientes cuando la TCMC es normal<sup>15–17</sup>. Por ello, puede considerarse la realización de coronariografía por TCMC para descartar la presencia de SCA si la probabilidad de EAC es baja o intermedia y si los niveles de troponina y el electrocardiograma (ECG) son negativos o no concluyentes<sup>18</sup>. La coronariografía por TCMC no es útil en el manejo rutinario de los pacientes de alto riesgo con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCA-EST) o con infarto agudo de miocardio con elevación ST (IAMCEST)<sup>19</sup>.

La interpretación de los resultados de la TCMC requiere experiencia y el uso sin control de esta técnica puede llevar a resultados diagnósticos inferiores. Típicamente, la TCMC sobrevalora la relevancia de las obstrucciones ateroscleróticas; los hallazgos diagnósticos deben valorarse teniendo en cuenta el contexto clínico y las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes requieren normalmente la realización de pruebas funcionales adicionales.

**Tabla 1.** Estudios comparativos sobre los métodos EuroSCORE logístico, EuroSCORE II y STS como modelos de riesgo para la predicción de complicaciones tras la revascularización coronaria

Autor	N.º de pacientes	Inclusión	Diseño	Procedimiento coronario	Discriminación (estadístico c)			Calibración [bondad de ajuste (Hosmer-Lemeshow)]		
					EU Log	ES II	STS	EU Log	ES II	STS
Biancari <sup>1</sup>	1.027	2006–2011	Retrospectivo, monocéntrico	CABG(a)	0,838	0,852	-	-	-	-
Kirmani <sup>2</sup>	14.432	2001–2010	Retrospectivo, monocéntrico	66% CABG(a), 12 % CABG + válvula	-	0,818	0,805	-	< 0,001	< 0,001
Kunt <sup>3</sup>	428	2004–2012	Retrospectivo, monocéntrico	CABG(a)	0,70	0,72	0,62	-	< 0,01	0,10
Spiliopoulos <sup>4</sup>	216	1999–2005	Retrospectivo, monocéntrico	CABG + SVA	0,75	0,77	-	-	-	-
Wang <sup>5</sup>	818	2010–2012	Retrospectivo, monocéntrico	CABG (a)	0,675	0,642	0,641	0,061 (X <sup>2</sup> = 13,5)	0,15 (X <sup>2</sup> = 12,0)	0,243 (X <sup>2</sup> = 10,3)
Chalmers <sup>6</sup>	2.913	2006–2010	Retrospectivo, monocéntrico	CABG (a)	0,77	0,79	-	0,41	0,052	-
Chalmers <sup>6</sup>	517	2006–2010	Retrospectivo, monocéntrico	CABG + SVA	0,67	0,74	-	0,38	0,38	-
Carnero-Alcázar <sup>7</sup>	1.231	2005–2010	Retrospectivo, monocéntrico	CABG(a)	0,884	0,90	-	0,01 (X <sup>2</sup> = 20,1)	0,001 (X <sup>2</sup> = 26,6)	-
Carnero-Alcázar <sup>7</sup>	301	2005–2010	Retrospectivo, monocéntrico	CABG + válvula	0,779	0,827	-	0,029 (X <sup>2</sup> = 17,3)	0,334 (X <sup>2</sup> = 9,1)	-
Osnabrugge <sup>8</sup>	16.096	2003–2012	Retrospectivo, multicéntrico	CABG(a)	-	0,77	0,81	-	Puntuación STS mejor en gráfico, sin test formal	
Osnabrugge <sup>8</sup>	1.627	2003–2012	Retrospectivo, multicéntrico	CABG + SVA	-	0,74	0,76	-	-	-

CABG: cirugía de revascularización coronaria; CABG(a): cirugía de revascularización coronaria aislada; ES: EuroSCORE; STS: Society of Thoracic Surgeons; SVA: sustitución de válvula aórtica.

## Técnicas invasivas de imagen coronaria

En la práctica cotidiana, muchos pacientes con una probabilidad pre-test intermedia o alta de EAC son sometidos a coronariografía diagnóstica sin que se hayan realizado previamente pruebas funcionales. La coronariografía invasiva ha sido la técnica de referencia para la detección y evaluación de la relevancia de la EAC. Esta técnica tiene una resolución temporal y espacial superior a la TCMC, sin embargo, por su naturaleza invasiva, se asocia con una tasa más elevada de eventos adversos relacionados con el procedimiento que las pruebas de imagen no invasivas. La coronariografía invasiva proporciona información sobre el estrechamiento de la luz del vaso pero, si no se dispone de información sobre su relevancia funcional, incluso los cardiólogos intervencionistas experimentados no pueden predecir con precisión la relevancia funcional de las estenosis intermedias en base a la evaluación visual o a la angiografía coronaria cuantitativa<sup>20</sup>. Los ultrasonidos intravasculares (IVUS) y la tomografía de coherencia óptica (OCT) son técnicas que permiten determinar con mayor precisión los estrechamientos de la luz del vaso y la caracterización de las placas. No obstante, por el momento su utilidad en la práctica clínica de rutina no ha sido establecida con claridad.

### 5.2. Detección de la isquemia

Las pruebas para la detección de la isquemia se basan en la reducción de la perfusión o en la inducción de alteraciones isquémicas en la movilidad parietal durante la prueba de esfuerzo o de estrés farmacológico. Las técnicas de imagen con estrés son la ecocardiografía y la gammagrafía de perfusión. Ambas pueden emplearse en combinación con estrés inducido por esfuerzo o con estrés farmacológico. Las nuevas técnicas de imagen con estrés incluyen así mismo la resonancia magnética (IRM), la tomografía por emisión de positrones (PET) y técnicas combinadas. El término «imagen híbrida» se refiere a sistemas de imagen que combinan dos modalidades de adquisición de imágenes en el mismo escáner [TCMC y PET, TCMC y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)], de forma que ambos estudios pueden realizarse durante la misma sesión.

Las técnicas de imagen con estrés ofrecen más ventajas que la prueba de esfuerzo convencional con ECG; estas ventajas incluyen un rendimiento diagnóstico superior, la capacidad de detectar y cuantificar áreas de isquemia y la capacidad de proporcionar información diagnóstica en presencia de alteraciones electrocardiográficas en reposo o cuando el paciente es incapaz de realizar ejercicio<sup>21</sup>. Por estas razones, el empleo de técnicas de imagen con estrés es el método preferido en pacientes que previamente han sufrido un infarto de miocardio o han sido sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía de revascularización miocárdica (CABG). En pacientes con estenosis coronarias intermedias confirmadas por angiografía, la evidencia de isquemia es un predictor de futuros eventos adversos.

### Ecocardiografía de estrés

La ecocardiografía de estrés es una prueba diagnóstica establecida que ofrece una mayor precisión para la detección de la isquemia que la prueba de esfuerzo convencional con ECG<sup>21</sup>.

El método más empleado es la prueba de esfuerzo físico, típicamente con bicicleta ergométrica, pero también pueden emplearse agentes estresantes farmacológicos, como la dobutamina o, menos frecuentemente, el dipiridamol. Esta técnica diagnóstica requiere un buen entrenamiento y amplia experiencia dado que es más dependiente del operador que otras técnicas de imagen. Según los resultados de análisis conjuntos, la ecocardiografía tiene una sensibilidad del 80-85% y una especificidad del 84-86%<sup>21</sup>, además, se ha demostrado también que esta técnica ofrece un valor pronóstico importante<sup>22-24</sup>.

Los nuevos avances tecnológicos incluyen el empleo de agentes de contraste que facilitan la identificación de alteraciones regionales

de la movilidad de la pared y permiten visualizar la perfusión miocárdica. El uso de estos agentes mejora la capacidad de interpretación de las imágenes obtenidas, pero la utilidad de la técnica de imagen de perfusión aun no se ha establecido claramente en la práctica clínica.

### Gammagrafía de perfusión

La imagen de perfusión por SPECT es un método diagnóstico establecido. Proporciona una mayor sensibilidad y especificidad para la detección de la EAC que la prueba de esfuerzo con ECG. De acuerdo a los datos publicados, la sensibilidad y la especificidad de la gammagrafía de esfuerzo es del 85-90%, comparado con el 70-75% de la angiografía invasiva<sup>21</sup>.

Las nuevas técnicas de SPECT con ECG sincronizado mejoran la precisión diagnóstica para distintos grupos de población, entre ellos, las mujeres, los pacientes diabéticos y los pacientes ancianos<sup>25</sup>; un metanálisis reciente demostró una sensibilidad del 85% y una especificidad del 85%; se ha demostrado además que esta técnica ofrece importante información pronóstica<sup>26</sup>. Si se combina con información adicional sobre la puntuación de calcio, obtenida simultáneamente mediante TCMC, se aumenta la precisión diagnóstica<sup>27</sup>.

### Imagen cardiovascular por resonancia magnética

La IRM cardiaca con estrés farmacológico puede emplearse para detectar anomalías en la movilidad de la pared inducidas por infusión de dobutamina o anomalías de la perfusión inducidas por adenosina. En la práctica clínica el empleo de esta técnica es reciente y, por ello, los datos publicados hasta la fecha son menos numerosos que los relativos a otras técnicas de imagen no invasivas que están más establecidas<sup>21</sup>.

Un metanálisis reciente mostró que las anomalías de la movilidad de la pared inducidas por estrés detectadas por IRM tienen una sensibilidad del 83% y una especificidad del 86% en el análisis en base a los pacientes; la imagen de perfusión demostró una sensibilidad del 91% y una especificidad del 81%<sup>28</sup>. Cuando fueron evaluadas retrospectivamente en dos estudios multicéntricos, se observó una sensibilidad del 85% y del 67%, y una especificidad del 67% y del 61%, respectivamente<sup>29,30</sup>. La IRM cardiaca tiene un valor pronóstico relevante<sup>31,32</sup>.

### Estudio de perfusión por tomografía computarizada multicorte y reserva fraccional de flujo derivada de tomografía computarizada multicorte

La TCMC puede emplearse para obtener imágenes de perfusión pero los datos obtenidos en contextos clínicos todavía son muy limitados. Así mismo, la reserva fraccional de flujo (RFF) derivada de imágenes anatómicas obtenidas mediante TCMC se ha propuesto como un método de evaluación funcional, pero es necesario reunir más evidencia para comprender su valor clínico<sup>33</sup>.

### Tomografía por emisión de positrones

En estudios de perfusión miocárdica determinada por PET se ha observado que esta técnica tiene una excelente capacidad diagnóstica para la detección de la EAC. Los estudios comparativos sobre esta técnica han demostrado que la imagen de perfusión con PET es superior a la obtenida mediante SPECT<sup>34</sup>.

Dos metanálisis sobre PET demostraron una sensibilidad del 90-93% y una especificidad del 81-88% para la detección de la EAC<sup>26,35</sup>, superiores a las obtenidas para la imagen de perfusión por SPECT. El flujo sanguíneo miocárdico, expresado en unidades absolutas (ml/g/min) y medido por PET, aumenta la capacidad diagnóstica de esta técnica, especialmente para pacientes con enfermedad multivascular, y puede emplearse para monitorizar el efecto de distintas terapias. Este método tiene un valor pronóstico importante<sup>36,37</sup>.



## Técnicas de imagen híbridas/combinadas

La combinación de imágenes anatómicas y funcionales resulta muy interesante debido a que la correlación espacial de la información estructural y funcional contenida en la fusión de imágenes facilita la interpretación integral de las lesiones coronarias y su relevancia fisiopatológica. Esta combinación puede obtenerse mediante la fusión de imágenes (o co-registro) o con sistemas que combinan dos modalidades de imagen (TCMC y SPECT; TCMC y PET).

En numerosos estudios monocéntricos se ha demostrado que la evaluación combinada de la puntuación de calcio coronario o la TCMC con la imagen de perfusión proporciona información adicional para el diagnóstico, la evaluación de la severidad de la EAC y el pronóstico, además de tener un impacto significativo en la toma de decisiones clínicas<sup>38-43</sup>. Hasta la fecha no se han realizado estudios multicéntricos a gran escala. Se ha demostrado, así mismo, que las técnicas de imagen híbrida tienen valor pronóstico<sup>44,45</sup>.

## 6. REVASCULARIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA ESTABLE

### 6.1. Fundamentos para la revascularización

#### 6.1.1. Impacto sobre los síntomas, la calidad de vida y la medicación antianginosa

La angina se asocia con una calidad de vida reducida, una menor capacidad física, depresión mental y hospitalizaciones/consultas

recurrentes<sup>46</sup>. Comparada con el tratamiento médico solo, la revascularización mediante ICP o CABG es más efectiva para el alivio de la angina, reduce el uso de fármacos antianginosos, mejora la capacidad de ejercicio y la calidad de vida (tabla 2)<sup>47-53</sup>.

El estudio COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) mostró un incremento del beneficio obtenido mediante ICP, comparada con tratamiento médico, en términos de ausencia de angina, frecuencia y estabilidad de la angina, parámetros de limitación física, satisfacción del paciente con el tratamiento y calidad de vida durante 6-24 meses, atenuándose el beneficio a partir de los 36 meses<sup>54</sup>. El beneficio de la ICP fue mayor entre los pacientes con angina severa y frecuente. Estos hallazgos deben interpretarse teniendo en cuenta el considerable número de pacientes que cambiaron de tratamiento médico a revascularización subsiguiente (*cross-over*) y el hecho de que el 25% de los pacientes se perdieron para el seguimiento clínico. La ausencia de angina fue relativamente baja al año, con un 66% en el grupo de ICP del estudio COURAGE, comparada con el 81% en el grupo de ICP del estudio FAME-2 (*Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multi-vessel Evaluation*)<sup>50</sup>, diferencia que quizás podría explicarse por el uso casi exclusivo de SLF, que reducen la tasa de restenosis, en el estudio FAME-2.

Un metanálisis de 14 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 7.818 pacientes mostró un beneficio de la ICP en relación al alivio de la angina, comparada con tratamiento médico (OR = 1,69; IC95%, 1,24-2,30)<sup>55</sup>. El beneficio de la ICP es menos pronunciado en estudios clínicos más recientes, posiblemente debido al mayor uso de tratamientos médicos basados en la evidencia. Cabe destacar que en este metanálisis solo se empleó la información del seguimiento más pro-

**Tabla 2.** Revascularización frente a tratamiento médico: angina, tiempo de ejercicio y número de fármacos en el seguimiento a corto y largo plazo

Estudio	Angina		Tiempo de ejercicio		Número de fármacos	
	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo	Corto plazo	Largo plazo
ACME <sup>57</sup>	64% frente al 46%* sin angina a los 6 meses	62% frente al 47%* sin angina a los 3 años	11,2 min frente a 9,5* min a los 6 meses	10,0 min frente a 8,5* min a los 3 años	30% frente al 50% con bloqueadores beta*; 35% frente al 71% con BCC*; y 24% frente al 50% con nitratos* a los 6 meses	28% frente al 39% con bloqueadores beta; 47% frente al 72% con BCC*; y 24% frente al 52% con nitratos* a los 3 años
RITA-2 <sup>47,58</sup>	19,4% frente al 35,9%* a los 3 meses	15,0% frente al 21,4%* a los 5 años	37 s a favor de la ICP* a los 3 meses	25 s a favor de la ICP* a los 3 años	37% frente al 57% con ≥2 fármacos a los 3 meses	31% frente al 45% con ≥2 fármacos a los 5 años
AVERT <sup>59</sup>	Mejoría de la angina: 54% frente al 41%* a 1,5 años	-	-	-	61% frente al 60% con bloqueadores beta; 44% frente al 49% con BCC; y 50% frente al 60% con nitratos a 1,5 años	-
TIME <sup>60</sup>	Mejoría significativa en la clase de angina a los 6 meses	Sin diferencias en la clase de angina al año	-	-	Reducción significativa del número de fármacos a los 6 meses	Reducción significativa del número de fármacos al año
MASS II <sup>53,61</sup>	21% (ICP) frente al 12% (CABG) frente al 54% (TM) Sin angina* al año	41% (ICP) frente al 36% (CABG) frente al 57% (TM) Sin angina* a los 10 años	-	-	-	-
SWISSI II <sup>51</sup>	-	-	Carga máxima de trabajo en ergometría con bicicleta: 169 W frente a 148 W* a los 4 años	Carga máxima de trabajo en ergometría con bicicleta: 173 W frente a 136 W* a los 10 años	49% frente al 86% con bloqueadores beta*; 21% frente al 51% con BCC*; y 12% frente al 47% con nitratos* a los 4 años	39% frente al 84% con bloqueadores beta*; 17% frente al 32% con BCC; y 4% frente al 45% con nitratos* a los 10 años
COURAGE <sup>54</sup>	56% frente al 47%* sin angina a los 6 meses	59% frente al 56% sin angina a los 3 años	-	-	85% frente al 89% con bloqueadores beta; 40% frente al 49% con BCC*; y 53% frente al 67% con nitratos* al año	85% frente al 86% con bloqueadores beta; 42% frente al 52% con BCC*; y 40% frente al 57% con nitratos* a los 5 años

\*p < 0,05

BCC: bloqueadores de los canales de calcio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; TM: tratamiento médico; W: vatios.

longado, lo cual es una limitación debido al menor beneficio observado en los intervalos de seguimiento más tempranos como consecuencia del cambio de tratamiento médico a revascularización (*cross-over*). Un metanálisis más reciente, que incluyó 12 ensayos clínicos aleatorizados y 7.182 pacientes, confirmó el beneficio de la ICP frente al tratamiento médico en términos de ausencia de angina (RR = 1,20; IC95%, 1,06-1,37) en todos los intervalos de seguimiento, sin observarse un efecto beneficioso en cuanto a la muerte, el infarto de miocardio o la repetición de la revascularización<sup>56</sup>.

### 6.1.2. Impacto sobre la isquemia

La isquemia tiene importancia pronóstica en pacientes con EAC estable, especialmente cuando ocurre a niveles de esfuerzo bajos<sup>62,63</sup>. La revascularización reduce más eficazmente la isquemia miocárdica que el tratamiento médico solo. En el estudio SWISSI II (*Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia Type II*), los pacientes con isquemia silente tras un reciente infarto de miocardio mostraron tasas más bajas de isquemia en el grupo asignado aleatoriamente a ICP (12%) que en el grupo asignado a tratamiento médico (29%;  $p = 0,03$ ), además de mejorar la función VI (FEVI 56% frente al 49%, respectivamente;  $p < 0,001$ )<sup>51</sup>. En el subestudio de perfusión miocárdica definido prospectivamente del estudio COURAGE la ICP, comparada con tratamiento médico, logró una reducción absoluta de la isquemia miocárdica (-2,7% frente a -0,5%, respectivamente;  $p < 0,0001$ ), y un mayor número de pacientes con una reducción significativa de la isquemia (33% frente al 19%, respectivamente;  $p = 0,0004$ ), especialmente entre los pacientes con isquemia moderada o grave (78% frente al 52%, respectivamente;  $p = 0,007$ )<sup>64</sup>. En este estudio, la tasa de muerte o infarto de miocardio fue menor en los pacientes con una reducción significativa de la isquemia (> 5%), especialmente si la isquemia basal era moderada o grave (reducción significativa: 16,2% frente a reducción no significativa: 32,4%;  $p$  no ajustado < 0,001;  $p$  ajustado al riesgo = 0,09)<sup>64</sup>. Un estudio observacional de perfusión miocárdica que incluyó 13.969 pacientes, con un seguimiento medio de  $8,7 \pm 3,3$  años, mostró un beneficio para la supervivencia asociado a la revascularización, comparada con tratamiento médico, en pacientes con isquemia significativa (> 10% de isquemia VI inducible), mientras que este beneficio no fue aparente en pacientes con isquemia leve o sin isquemia<sup>63</sup>. Se ha observado también que el beneficio de la revascularización está directamente relacionado con la extensión de miocardio isquémico<sup>65</sup>. En un metanálisis de 5 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 5.286 pacientes

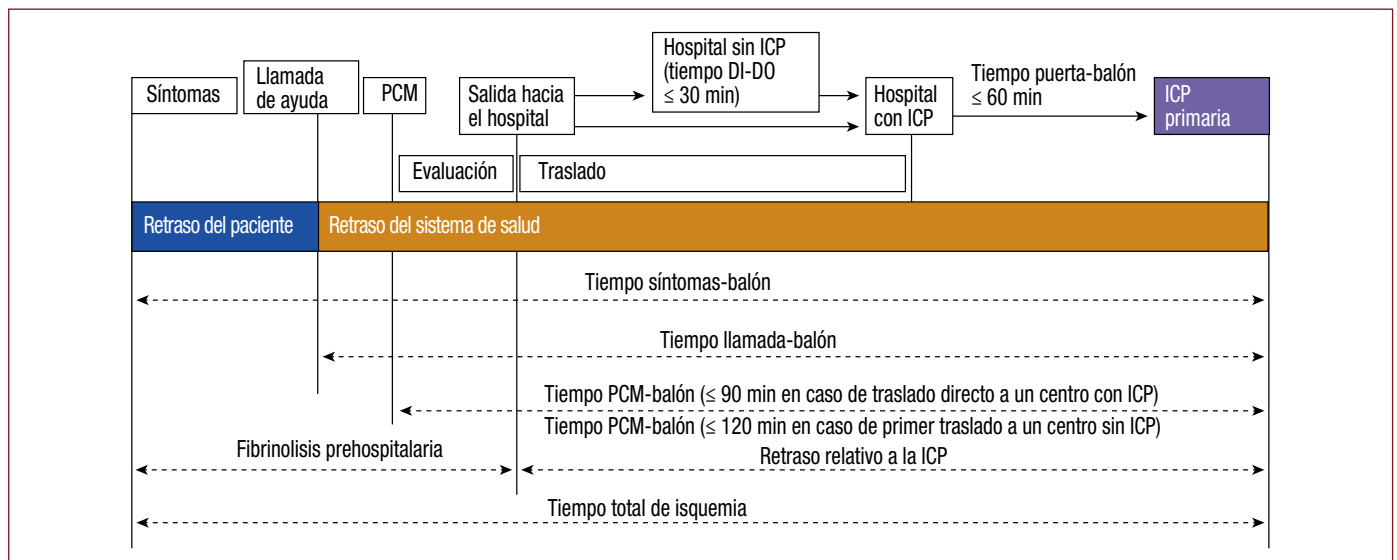
con isquemia basal determinada en el centro y un seguimiento medio de 5 años, no se observaron diferencias entre la ICP y el tratamiento médico en términos de angina, muerte, infarto de miocardio o revascularización no planificada<sup>66</sup>. La extensión, localización y gravedad de la obstrucción coronaria, determinada por coronariografía invasiva o coronariografía por TC, son factores pronósticos importantes además de la isquemia y la función VI<sup>67-69</sup>. Los datos observacionales de registros a gran escala con seguimiento a largo plazo proporcionan evidencia sobre un gradiente del beneficio pronóstico de la revascularización frente al tratamiento médico en pacientes con EAC cuya gravedad aumenta gradualmente, incluidas la enfermedad obstructiva en tronco común izquierdo, la enfermedad proximal en ADA izquierda y enfermedad proximal de dos o tres vasos<sup>70-73</sup>.

## 8. REVASCULARIZACIÓN EN EL INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

### 8.1. Redes de atención médica para el infarto de miocardio con elevación del segmento ST

Las características principales de las redes de atención médica para el IAMCEST son:

- Definición clara de las áreas geográficas de responsabilidad.
- Protocolos compartidos basados en la estratificación del riesgo y el traslado de los pacientes por personal paramédico entrenado, en ambulancias o helicópteros debidamente equipados.
- Triage prehospitalario de los pacientes con IAMCEST para su traslado a centros adecuados, evitando los hospitales sin servicio de cardiología intervencionista, siempre que la ICP primaria pueda realizarse dentro de los límites de tiempo recomendados.
- Al llegar al hospital, el paciente debe ser atendido inmediatamente en la sala de cateterismos, sin ingresar en urgencias.
- Los pacientes que ingresan en un hospital sin servicio de cardiología intervencionista que esperan el traslado a otro centro para ICP primaria o de rescate, deben ser atendidos y monitorizados en salas con personal y equipamiento adecuados.
- Si el diagnóstico de IAMCEST no ha sido realizado por el personal de la ambulancia y esta llega a un hospital sin servicio de ICP, la ambulancia debe esperar a que se realice el diagnóstico y, en caso de confirmación de IAMCEST, debe trasladar seguidamente al paciente a un centro con ICP.



**Figura 1.** Intervalos de tiempo en el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Adaptado de Gershlick et al<sup>74</sup>. DI-DO: tiempo de permanencia en un primer centro hasta el traslado a un centro con ICP primaria (del inglés *door-in to door-out*); ICP: intervención coronaria percutánea; PCM: primer contacto médico.

## 11. REVASCULARIZACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La disfunción renal puede estar asociada a hipertensión, diabetes o enfermedad renovascular. La enfermedad cardiovascular es la causa más importante de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) grave, especialmente si se asocia con diabetes<sup>75</sup>. La mortalidad cardiovascular es mucho más elevada en los pacientes con ERC que en la población general o en grupos control ajustados por edad sin ERC, y la EAC es la causa más importante de muerte entre pacientes diabéticos tras el trasplante renal; por estas razones, la ERC se considera un equivalente de riesgo de la EAC<sup>76-78</sup>. La asociación entre la ERC y las complicaciones cardiovasculares es obvia en todo el espectro de la EAC<sup>18,19,21,79,80</sup>. A pesar del aumento de riesgo de la ERC, el empleo de tratamientos médicos basados en la evidencia y de la coronariografía diagnóstica es menor en pacientes afectados por esta entidad<sup>76</sup>, incluso en presencia de indicaciones clínicas que tienen un impacto negativo en el pronóstico<sup>81</sup>.

### 11.2. Definición de la enfermedad renal crónica

La estimación de la función renal glomerular de los pacientes que van a ser sometidos a revascularización requiere el cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFG) mediante un método de determinación de la creatinina (o cistatina C), como el método «Cockcroft–Gault Modification of Diet in Renal Disease» o la fórmula de la «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration». Los títulos normales para la TFG son de aproximadamente 100–130 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para hombres jóvenes y de 90–120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para mujeres jóvenes; estos valores dependen de la edad, sexo y tamaño corporal. La enfermedad renal crónica se clasifica en cinco etapas diferentes dependiendo de la reducción progresiva de la TFG y de la evidencia de daño renal (tabla 3). En la práctica clínica, los pacientes con una TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se definen como pacientes con ERC, y el valor de corte de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se correlaciona con eventos cardíacos adversos graves (MACE).

La función renal es un predictor independiente de la puntuación SYNTAX (*Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery*) en pacientes con EAC establecida<sup>77</sup>. Se ha observado una relación inversa entre la TFG y el riesgo a largo plazo de muerte o infarto de miocardio, y también sangrado, en pacientes sometidos a revascularización con CABG o ICP, y los pacientes con enfermedad renal en fase terminal tienen el riesgo más elevado<sup>82-85</sup>.

**Tabla 3.** Clasificación de la *National Kidney Foundation*<sup>86</sup> de la enfermedad renal crónica en base a la tasa de filtración glomerular

Fase de TFG	TFG (ml/min/1,73 <sup>2</sup> )	Descripción
G1	≥ 90	Normal o alta
G2	60-89	Reducción leve
G3a	45-59	Reducción leve o moderada
G3b	30-44	Reducción moderada o severa
G4	15-29	Reducción severa
G5	< 15	Fracaso renal (añadir una «D» en caso de tratamiento con diálisis)

ERC: enfermedad renal crónica; TFG: tasa de filtración glomerular.

## 17. ASPECTOS RELACIONADOS CON LAS INTERVENCIONES CORONARIAS PERCUTÁNEAS

### 17.2. Herramientas diagnósticas invasivas auxiliares

El valor diagnóstico de las técnicas intracoronarias de diagnóstico aparece resumido en la tabla 4.

**Tabla 4.** Valor diagnóstico de las técnicas intracoronarias de diagnóstico

IVUS para detectar la carga total de la placa y la progresión/regresión de la enfermedad.
IVUS para evaluar vasculopatía del trasplante.
IVUS para evaluar la relevancia de las lesiones intermedias determinadas por angiografía.
IVUS para el fracaso del <i>stent</i> (restenosis intra- <i>stent</i> , trombosis del <i>stent</i> ).
Radiofrecuencia-IVUS-histología virtual para detectar placas coronarias de alto riesgo.
OCT para detectar características sugestivas de presencia de ateroma de capa fina, trombo intracoronario o rotura de la capa.
OCT para evaluar vasculopatía del trasplante.
OCT para evaluar la evolución del <i>stent</i> (proliferación neointimal, recubrimiento de la malla, aposición de la malla).
OCT para evaluar el fracaso del <i>stent</i> (restenosis intra- <i>stent</i> , trombosis del <i>stent</i> ).
RFF para evaluar la relevancia de las lesiones en ramas laterales.

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

## 20. TRATAMIENTO MÉDICO, PREVENCIÓN SECUNDARIA Y ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO

### 20.1. Tratamiento médico para la prevención de complicaciones cardiovasculares

Tras la revascularización miocárdica, los tratamientos médicos y la prevención secundaria para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares incluyen:

- Tratamiento con estatinas [objetivo para el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) < 70 mg/dl; < 1,8 mmol/l].
- Las estatinas son el tratamiento de recomendado de primera línea para reducir el c-LDL. El tratamiento con fibratos o niacina no ha demostrado mayores beneficios pronósticos que las estatinas.
- Tratamiento antitrombótico:
  - Aspirina a dosis bajas (75–100 mg/día). En pacientes intolerantes a la aspirina se recomienda el clopidogrel como tratamiento alternativo.
  - En pacientes con EAC estable que van a ser sometidos a ICP, se recomienda la adición de clopidogrel al tratamiento con aspirina. En pacientes con SCA, se recomienda la adición de ticagrelor o prasugrel al tratamiento con aspirina (consulte más información en el capítulo 18 del texto principal).
- Se recomienda la administración de IECA en pacientes con diabetes, hipertensión o disfunción VI.
  - Solo deben emplearse fármacos y dosis de probada eficacia para la prevención secundaria.
- Tratamiento antihipertensivo (objetivo para la presión arterial < 140/90 mmHg; en pacientes diabéticos < 140/85 mmHg).
- Tratamiento antidiabético (objetivo para la HbA1c < 7,0%).
- Tratamiento con bloqueadores beta o antagonistas de los receptores de la aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica o disfunción VI (véase más abajo).

Debido a sus beneficios claramente establecidos, el nivel de control de los factores de riesgo en la práctica clínica debe ser reforzado<sup>87</sup>.

Un metanálisis reciente de 4 estudios clínicos aleatorizados mostró que, incluso en las poblaciones de estudios clínicos, menos del 25% de los pacientes diabéticos con EAC alcanzaron los objetivos predeterminados para cuatro factores modificables de riesgo cardiovascular<sup>87</sup>.

## 20.2. Tratamiento médico para mejorar los síntomas y reducir la isquemia

En pacientes sintomáticos, la frecuencia de los episodios de angina y el consumo de nitroglicerina pueden reducirse mediante el empleo de bloqueadores beta, antagonistas del calcio y nitratos de acción prolongada o molsidomina. En pacientes con EAC estable que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento antianginoso (con uno o dos fármacos), puede emplearse la ranolazina para mejorar la tolerancia al ejercicio y reducir la frecuencia de los episodios de angina. El nicorandil puede administrarse para reducir la angina pectoris en pacientes con EAC estable. El nicorandil mostró tasas más bajas de complicaciones cardiovasculares en un estudio clínico, pero este resultado se derivó de los efectos del nicorandil «administrado al ingreso para el dolor torácico» y la reducción del riesgo de muerte cardiaca o de infarto de miocardio no mortal no fue significativa. La ivabradina (un inhibidor del nodo sinusal) puede emplearse para mejorar la tolerancia al ejercicio (el intervalo de tiempo hasta la presentación de angina limitante) en pacientes con EAC estable y angina pectoris en ritmo sinusal (frecuencia cardiaca > 60/min).

## 20.3. Modificaciones del estilo de vida y programas de rehabilitación

Los pacientes requieren consejos que les ayuden a adoptar un modo de vida más saludable (dejar de fumar, actividad física regular y dieta saludable, entre otros) y a cumplir con el régimen de tratamiento. El cardiólogo intervencionista y el cirujano cardiaco deben recomendar cambios en el estilo de vida, tratamiento médico para la prevención secundaria y, cuando sea apropiado, rehabilitación cardiaca a todos los pacientes que han sido revascularizados<sup>88-90</sup>.

El tratamiento debe iniciarse durante el ingreso, cuando los pacientes están muy motivados. La adherencia a las modificaciones del estilo de vida y de los factores de riesgo requiere una educación conductual individual que podría implementarse durante las sesiones de ejercicio del programa de rehabilitación cardiaca<sup>91</sup>.

La movilización temprana y los programas de entrenamiento físico deben adaptarse al estado clínico de cada paciente<sup>91,92</sup>. La adherencia a las recomendaciones prescritas y el logro de los objetivos programados deben incluirse en las evaluaciones clínicas regulares (a intervalos de 6 meses).

En la mayoría de los pacientes, la evaluación funcional y la prescripción de ejercicio físico mediante una prueba de esfuerzo limitada por síntomas puede realizarse de forma segura a los 7-14 días de la ICP primaria tras el IAMCEST. La evaluación del ejercicio submáximo o la prueba de caminar 6 minutos son alternativas útiles a la prueba de estrés limitada por síntomas, que debe considerarse como la primera opción<sup>92</sup>.

Durante el entrenamiento físico, la intensidad del ejercicio debe limitarse al 70-85% de la frecuencia cardiaca pico. En caso de isquemia sintomática inducida por el ejercicio, el nivel de intensidad del esfuerzo se limitará al 70-85% de la frecuencia cardiaca durante la isquemia o justo por debajo del umbral de angina. En caso de isquemia asintomática inducida por ejercicio, se ha propuesto limitar la intensidad del ejercicio al 70-85% de la frecuencia cardiaca en el momento de presentación de la isquemia (definida como  $\geq 1$  mm de depresión ST)<sup>92</sup>.

Los programas de rehabilitación cardiaca y prevención secundaria pueden implementarse dentro o fuera del hospital, dependiendo del estado clínico del paciente y de los recursos locales. Los programas estructurados de rehabilitación cardiaca hospitalaria (en un hospital o en un centro dedicado a ello) son los más adecuados para los pacientes de alto riesgo que presentan inestabilidad clínica, hemodinámica o arrítmica, complicaciones o comorbilidades graves.

Tras un procedimiento de ICP o CABG sin complicaciones, los consejos sobre la actividad física pueden comenzar al día siguiente de la

intervención, de forma que el paciente pueda caminar en llano y subir escaleras al cabo de unos días. Tras un procedimiento de revascularización en pacientes con daño miocárdico significativo, la rehabilitación física debe comenzar tras la estabilización del estado clínico del paciente.

Deben tenerse en cuenta los siguientes criterios generales a la hora de planificar una prueba de esfuerzo previa a la prescripción de ejercicio: seguridad (estabilidad de los parámetros clínicos, hemodinámicos y rítmicos), umbral de isquemia y angina (en caso de revascularización incompleta), grado de afectación VI y factores asociados (hábitos sedentarios, limitaciones ortopédicas, necesidades ocupacionales y recreativas).

## 20.4. Estrategias de seguimiento

A pesar de que en la era de los SLF ha disminuido la necesidad de detectar la reestenosis, la recurrencia de los síntomas o de la isquemia debido a la progresión de la enfermedad requiere atención. Así mismo, la durabilidad de los resultados de la CABG ha aumentado con el uso de injertos arteriales y la isquemia se produce fundamentalmente por el deterioro de los IVS o la progresión de la enfermedad en arterias nativas.

Las estrategias de seguimiento deben centrarse en primer lugar en el estado funcional y los síntomas del paciente, así como en la prevención secundaria, sin olvidar la detección de la reestenosis o la oclusión de los injertos. Tras la revascularización es necesario evaluar la capacidad física basal antes de iniciarse un programa de rehabilitación<sup>93</sup>.

Durante los primeros 7 días de la ICP debe realizarse un examen físico, ECG en reposo y pruebas rutinarias de laboratorio. Debe prestarse especial atención a la cicatrización de la zona de punción, a los parámetros hemodinámicos y a la posibilidad de anemia o de nefropatía inducida por contraste (NIC). En pacientes con SCA, se debe iniciar el tratamiento hipolipemiante o determinar los lípidos plasmáticos a las 4-6 semanas del evento para evaluar si se han alcanzado los objetivos programados y para detectar la presencia de disfunción hepática o síntomas de mialgia; el segundo control de lípidos plasmáticos debe programarse a los 3 meses<sup>263</sup>. Las enzimas hepáticas deben determinarse en el momento de instauración del tratamiento con estatinas, después de 8-12 semanas del inicio del tratamiento, después de cada incremento de la dosis y, por último, anualmente o con más frecuencia si estuviera indicado.

## Pruebas de estrés

Las guías de práctica clínica previamente publicadas<sup>94,95</sup> y varios autores desaconsejan el uso rutinario de pruebas de estrés en pacientes asintomáticos. Otros autores defienden que, tras la revascularización, todos los pacientes deben ser sometidos a pruebas de estrés debido al riesgo de complicaciones asociadas a la isquemia silente. Las pruebas de estrés tempranas (1-6 meses de la ICP) para verificar que las lesiones culpables han sido tratadas adecuadamente pueden recomendarse tras la revascularización incompleta o subóptima, y en otros subgrupos específicos de pacientes. Siempre que sea posible, el ECG de estrés debe combinarse con pruebas de imagen funcional –dada la baja sensibilidad y especificidad del ECG en este grupo de pacientes<sup>95</sup> y su incapacidad para localizar la isquemia– para evaluar la mejoría de la movilidad regional de la pared de los segmentos revascularizados. El ejercicio se considera el agente de estrés más adecuado pero, en pacientes incapaces de realizar ejercicio, se recomienda el empleo de estresantes farmacológicos, como el dipiridamol, la dobutamina y la adenosina.

Por sí misma, la incapacidad de realizar una prueba de esfuerzo indica un pronóstico menos favorable. La elección de las modalidades de imagen se basa en los mismos criterios empleados antes de la intervención (capítulo 5 del texto principal). Al repetir los estudios debe tenerse en cuenta la carga de radiación como parte de la selec-

ción de la prueba. La estimación del flujo coronario mediante ecocardiografía con Doppler transtorácico puede emplearse para la evaluación no invasiva de este parámetro, pero son necesarios estudios más grandes para confirmar la precisión de esta técnica.

### Técnicas de imagen para evaluar la permeabilidad del *stent* o injerto

La angiografía por TC puede detectar injertos de *bypass* ocluidos o estenosados con una precisión diagnóstica muy alta<sup>9,96</sup>. Sin embargo, la evaluación clínica no debe limitarse a la permeabilidad del injerto y debe incluir la evaluación de las arterias coronarias nativas. Esto puede presentar dificultades debido a la EAC avanzada y a la calcificación coronaria. Por otra parte, la imagen anatómica obtenida mediante angiografía por TC no permite evaluar la isquemia, la cual es fundamental a la hora de tomar decisiones terapéuticas. La angiografía por TC puede detectar la restenosis intra-*stent*, dependiendo del tipo y del diámetro del *stent*, no obstante, las limitaciones antes mencionadas serían igualmente aplicables. Los pacientes que han sido sometidos a ICP de tronco común izquierdo no protegido pueden ser programados para control rutinario mediante angiografía invasiva/TC durante los 3-12 primeros meses.

### BIBLIOGRAFÍA

- Biancari F, Vasques F, Mikkola R, Martin M, Lahtinen J, Heikkinen J. Validation of Euro-SCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:1930-5.
- Kirmani BH, Mazhar K, Fabri BM, Pullan DM. Comparison of the EuroSCORE II and Society of Thoracic Surgeons 2008 risk tools. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:999-1005; discussion 1005.
- Kunt AG, Kurtcepe M, Hidioglu M, Cetin L, Kucuker A, Bakuy V, Akar AR, Sener E. Comparison of original EuroSCORE, EuroSCORE II and STS risk models in a Turkish cardiac surgical cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16:625-9.
- Spiliopoulos K, Bagiatis V, Deutsch O, Kemkes BM, Antonopoulos N, Karangelis D, Haschemi A, Gansera B. Performance of EuroSCORE II compared to EuroSCORE I in predicting operative and mid-term mortality of patients from a single center after combined coronary artery bypass grafting and aortic valve replacement. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:103-11.
- Wang TK, Li AY, Ramanathan T, Stewart RA, Gamble G, White HD. Comparison of Four Risk Scores for Contemporary Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. *Heart Lung Circ*. 2013. *Heart Lung Circ*. 2014;23:469-74. doi: 10.1016/j.hlc.2013.12.001. Published online ahead of print 11 December 2013.
- Chalmers J, Pullan M, Fabri B, McShane J, Shaw M, Mediratta N, Poullis M. Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43:688-94.
- Carnero-Alcazar M, Silva Guisasaola JA, Reguillo Lacruz FJ, Maroto Castellanos LC, Cobiella Carnicer J, Villagran Medinilla E, Tejerina Sanchez T, Rodriguez Hernandez JE. Validation of EuroSCORE II on a single-centre 3800 patient cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;16:293-300.
- Osnabrugge RL, SpeirAM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, Rich JB. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014. *Eur J Cardiothorac Surg*. doi:10.1093/ejcts/ezu033. Published online ahead of print 26 February 2014
- Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P, George R, Kaufmann P, Kopp AF, Knuuti J, Ropers D, Schuijf J, Tops LF, Bax JJ, Working Group Nuclear C, Cardiac CT, European Society of C, European Council of Nuclear C. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:531-56.
- Meijboom WB, Meijns MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin JP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2135-44.
- Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1724-32.
- Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359:2324-36.
- Sarno G, Decraemer I, Vanhoenacker PK, De Bruyne B, Hamilos M, Cuisset T, Wyffels E, Bartunek J, Heyndrickx GR, Wijns W. On the inappropriateness of noninvasive multidetector computed tomography coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:550-7.
- Hulten E, Villines TC, Cheezum MK, Berman DS, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury RC, Delago A, Feuchtnr G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Karlsberg RP, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Plank F, Raff GL, Labounty TM, Shaw LJ, Min JK, Investigators C. Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myocardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *Am J Cardiol*. 2013;111:479-85.
- Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, Pope JH, Hauser TH, White CS, Weiner SG, Kalanjan S, Mullins ME, Mikati I, Peacock WF, Zakrofsky P, Hayden D, Goehler A, Lee H, Gazelle GS, Wiviott SD, Fleg JL, Udelson JE. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308.
- Linde JJ, Kofoed KF, Sogaard M, Kelbaek H, Jensen GB, Nielsen WB, Hove JD. Cardiac computed tomography guided treatment strategy in patients with recent acute-onset chest pain: Results from the randomised, controlled trial: CARDiac CT in the treatment of acute Chest pain (CATCH). *Int J Cardiol*. 2013;168:5257-62.
- Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, Laack TA, Sadosty AT, Erwin PJ, Hollander JE, Montori VM, Stiell IG, Hess EP. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2013;20:861-71.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. Guidelines ESC/ACC. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
- 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, Investigators FS. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213-24.
- 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, Zamorano JL, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tenders M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Valgimigli M, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Husted S, James SK, Kervinen K, Kristensen SD, Maggioni AP, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Steg PG, Timmis A, Yildirim A. 2013ESC 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.
- Elhendy A, Shub C, McCully RB, Mahoney DW, Burger KN, Pellikka PA. Exercise echocardiography for the prognostic stratification of patients with low pre-test probability of coronary artery disease. *Am J Med*. 2001;111:18-23.
- Elhendy A, Mahoney DW, Burger KN, McCully RB, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2004;94:559-63.
- Sicari R, Pasanisi E, Venneri L, Landi P, Cortigiani L, Picano E. Echo Persantine International Cooperative Study G, Echo Dobutamine International Cooperative Study G. Stress echo results predict mortality: a large-scale multicenter prospective international study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:589-95.
- Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, Borges-Neto S, Berman DS, Waters DD, Heller GV. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation*. 2002;105:32-40.
- Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1828-37.
- Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, Decramer I, Atsma DE, de Roos A, Stokkel MP, Dibbets-Schneider P, van derWall EE, Bax JJ. A comparative regional analysis of coronary atherosclerosis and calcium score on multislice CT versus myocardial perfusion on SPECT. *J Nucl Med*. 2006;47:1749-55.
- Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1343-53.
- Schwitzer J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, Dill T, Larsson HB, Flamm SD, Marquardt M, Johansson L. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed

- tomography for the detection of coronary artery disease in a multi-centre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J*. 2008;29:480–9.
30. Schwitzer J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K, Schonberg SO, Luchner A, Strohm O, Ahlstrom H, Dill T, Hoebel N, Simor T, Investigators M-I. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multi-centre, multivendor trial. *Eur Heart J*. 2013;34:775–81.
  31. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007;115:1769–76.
  32. Korosoglou G, Elhmidy Y, Steen H, Schellberg D, Riedle N, Ahrens J, Lehrke S, Merten C, Lossnitzer D, Radeleff J, Zugck C, Giannitsis E, Katus HA. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1225–34.
  33. Nakazato R, Park HB, Berman DS, Gransar H, Koo BK, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Budoff MJ, Malpeso J, Leipsic J, Min JK. Non-invasive Fractional Flow Reserve Derived from CT Angiography (FFRCT) for Coronary Lesions of Intermediate Stenosis Severity: Results from the DeFACTO study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:881–9.
  34. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, Hertenstein GK, Moutray KL, Reid K, Cullom SJ. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2006;13:24–33.
  35. Parker MW, Iskandar A, Limone B, Perugini A, Kim H, Jones C, Calamari B, Coleman CI, Heller GV. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:700–7.
  36. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, Chow BJ, Min JK, Pencina MJ, Berman DS, Shaw LJ. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:176–84.
  37. 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;126:1858–68.
  38. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietila M, Ukkonen H, Saraste A, Sipila HT, Teras M, Maki M, Airaksinen J, Hartiala J, Knuuti J. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122:603–13.
  39. Pazhenkottal AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Kuest SM, Husmann L, Wolfrum M, Goetti R, Buechel RR, Gaemperli O, Luscher TF, Kaufmann PA. Impact of cardiac hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography imaging on choice of treatment strategy in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2011;32:2824–9.
  40. Danad I, Rajmakers PG, Appelman YE, Harms HJ, de Haan S, van den Oever ML, Heymans MW, Tulevski II, van Kuijk C, Hoekstra OS, Lammertsma AA, Lubberink M, van Rossum AC, Knaapen P. Hybrid imaging using quantitative H2150 PET and CT-based coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *J Nucl Med*. 2013;54:55–63.
  41. Schaap J, de Groot JA, Nieman K, Meijboom WB, Boekholdt SM, Post MC, van der Heyden JA, de Kroon TL, Rensing BJ, Moons KG, Verzijlbergen JF. Hybrid myocardial perfusion SPECT/CT coronary angiography and invasive coronary angiography in patients with stable angina pectoris lead to similar treatment decisions. *Heart*. 2013;99:188–94.
  42. Fiechter M, Ghadri JR, Wolfrum M, Kuest SM, Pazhenkottal AP, Nkoulou RN, Herzog BA, Gebhard C, Fuchs TA, Gaemperli O, Kaufmann PA. Downstream resource utilization following hybrid cardiac imaging with an integrated cadmium-zinc-telluride/64-slice CT device. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:430–6.
  43. van Werkhoven JM, Heijnenbroek MW, Schuijf JD, Jukema JW, van der Wall EE, Schreur JH, Bax JJ. Combined non-invasive anatomical and functional assessment with MSCT and MRI for the detection of significant coronary artery disease in patients with an intermediate pre-test likelihood. *Heart*. 2010;96:425–31.
  44. Pazhenkottal 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;32:1465–71.
  45. Ghadri JR, Fiechter M, Fuchs TA, Scherrer A, Stehli J, Gebhard C, Klaser B, Gaemperli O, Luscher TF, Templin C, Kaufmann PA. Registry for the Evaluation of the PROgnostic value of a novel integrated imaging approach combining Single Photon Emission Computed Tomography with coronary calcification imaging (REPROSPECT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:374–80.
  46. Spertus JA, Salisbury AC, Jones PG, Conaway DG, Thompson RC. Predictors of quality-of-life benefit after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004;110:3789–94.
  47. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet*. 1997;350:461–8.
  48. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:951–7.
  49. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS, Group CTR. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503–16.
  50. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, McCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF, Investigators FT. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991–1001.
  51. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, Dubach P, Resink TJ, Pfisterer M. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischaemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1985–91.
  52. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503–15.
  53. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha AS, Hueb AC, Ramires JA. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multi-vessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122:949–57.
  54. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkovic C, Zhang W, Hartigan PM, Lewis C, Veledar E, Bowen J, Dunbar SB, Deaton C, Kaufman S, O'Rourke RA, Goeree R, Barnett PG, Teo KK, Boden WE, Mancini GB. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:677–87.
  55. Wijesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, Tu JV, Ko DT. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med*. 2010;152:370–9.
  56. Pursnani S, Korley F, Gopaul 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;5:476–90.
  57. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med*. 1992;326:10–6.
  58. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1161–70.
  59. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:70–6.
  60. Pfisterer M, Buser P, Osswald S, Allemann U, Amann W, Angehrn W, Eeckhout E, Erne P, Estlinbaum W, Kuster G, Moccetti T, Naegeli B, Rickenbacher P. Outcome of elderly patients with chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy: one-year results of the randomized TIME trial. *JAMA*. 2003;289:1117–23.
  61. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, Martinez EM, Oliveira SA, Ramires JA. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multi-vessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1743–51.
  62. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J*. 2005;26:1402–9.
  63. 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;32:1012–24.
  64. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger J, Kostuk WJ, Schwartz PC, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE, Investigators C. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischaemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117:1283–91.
  65. Kay J, Dorbala S, Goyal A, Fazel R, Di Carli MF, Einstein AJ, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, Chow BJ, Min JK, Berman DS, Shah S, Bellam N, Butler J, Shaw LJ. Influence of Gender on Risk Stratification with Stress Myocardial Perfusion Rb-82 Positron Emission Tomography: Results from the PET Prognosis Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1866–76.
  66. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Mobius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W, Hardison RM, Abbott JD, Brown DL. Percutaneous Coronary Intervention Outcomes in Patients With Stable Obstructive Coronary Artery Disease and Myocardial Ischaemia: A Collaborative Meta-analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174:232–40.
  67. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng Y, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:849–60.

68. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, Lippolis NJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1161-70.
69. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1007-19.
70. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, Galbraith PD, Hui W, Faris P, Knudtson ML. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J*. 2001;142:119-26.
71. Holmes DR Jr., Davis KB, Mock MB, Fisher LD, Gersh BJ, Killip T 3rd, Pettinger M. The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in patients with coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. 1986;73:1254-63.
72. Min JK, Berman DS, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJ, Cury R, Delago A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Karlsberg RP, Kim YJ, Leipsic J, Lin FY, Maffei E, Plank F, Raff G, Villines T, Labounty TM, Shaw LJ. All-cause mortality benefit of coronary revascularization vs. medical therapy in patients without known coronary artery disease undergoing coronary computed tomographic angiography: results from CONFIRM (COronary CT Angiography Evaluation N For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry). *Eur Heart J*. 2012;33:3088-97.
73. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, DeLong ER, Lilly RE, Sketch MH Jr., Peterson ED, Jones RH. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1420-8; discussion 1428-9.
74. Gershlick AH, Banning AP, Myat A, Verheugt FW, Gersh BJ. Reperfusion therapy for STEMI: is there still a role for thrombolysis in the era of primary percutaneous coronary intervention? *Lancet*. 2013;382:624-32.
75. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:745-53.
76. Fox CS, Muntner P, Chen AY, Alexander KP, Roe MT, Cannon CP, Saucedo JF, Kontos MC, Wiviott SD. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry. *Circulation*. 2010;121:357-65.
77. Yan LQ, Guo LJ, Zhang FC, Gao W. The relationship between kidney function and angiographically-derived SYNTAX score. *Can J Cardiol*. 2011;27:768-72.
78. Ashrith G, Lee VV, Elayda MA, Reul RM, Wilson JM. Short- and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting or drug-eluting stent implantation for multivessel coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol*. 2010;106:348-53.
79. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106:974-80.
80. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med*. 2002;137:555-62.
81. Chertow GM, Normand SL, McNeil BJ. "Renalism": inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2462-8.
82. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Morrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122:1056-67.
83. Liu JY, Birkmeyer NJ, Sanders JH, Morton JR, Henriques HF, Lahey SJ, Dow RW, Maloney C, DiScipio AW, Clough R, Leavitt BJ, O'Connor GT. Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation*. 2000;102:2973-7.
84. Lemos PA, Arampatzis CA, Hoyer A, Daemen J, Ong AT, Saia F, van der Giessen WJ, McFadden EP, Sianos G, Smits PC, de Feyter P, Hofma SH, van Domburg RT, Serruys PW. Impact of baseline renal function on mortality after percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents or bare metal stents. *Am J Cardiol*. 2005;95:167-72.
85. Dacey LJ, Liu JY, Braxton JH, Weintraub RM, DeSimone J, Charlesworth DC, Lahey SJ, Ross CS, Hernandez F Jr., Leavitt BJ, O'Connor GT. Long-term survival of dialysis patients after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:458-62; discussion 462-3.
86. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
87. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, Muratov V, Hartigan P, Ogdie M, Bertolet M, Mathewkutty S, Teo K, Maron DJ, Sethi SS, Domanski M, Frye RL, Fuster V. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1607-15.
88. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, Whellan DJ. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation*. 2010;121:63-70.
89. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682-92.
90. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor improvements? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:369-74.
91. Perk J, DeBacker G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Svanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
92. Corra U, Piepoli MF, Carre F, Heuschmann P, Hoffmann U, Verschuren M, Halcox J, Giannuzzi S, Saner H, Wood D, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AD, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J*. 2010;31:1967-74.
93. Smith SC Jr., Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA, AHA/ACC, National Heart L, Blood I. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-72.
94. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mehran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:e574-e651.
95. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr., Smith SC Jr., Spertus JA, Williams SV, Anderson JL. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischaemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126:e354-e471.
96. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, Gerber TC, Gersh B, Hillis LD, Hundley WG, Manning WJ, Printz BF, Stuber M, Woodard PK. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American heart association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. *Circulation*. 2008;118:586-606.