



# REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 52. 2023  
Suplemento 7

**Versión electrónica:**

ISSN 1666-5694

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

**Versión impresa:**

ISSN 0326-646X

**Indizada en**

- Free Medical Journals
- IMBIOMED
- Latindex
- Lilacs
- Periódica UNAM
- Scopus

La Revista de la  
Federación Argentina  
de Cardiología, adhiere  
a los principios éticos  
del Grupo Heart.



## Consenso de síndrome coronario crónico 2023

*Consensus on chronic coronary syndrome 2023*

*Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología*

*Coordinadores: Stella M. Macín, Alejandro Meiriño y Gerardo Zapata.*

*Comité de Redacción: Muntaner Juan, Amoroso Alejandro, López Lorena, Rengel Esteban, Bono Julio, Barcudi Raúl, Ramos Hugo, Quiroga Walter, Ricarte Bratti Juan Pablo, Argiro Sergio, Mauro Daniel, Atencio Lorena, Ripa Leonardo, Álvarez Claudio, Zanutini Daniel, Zapata Gerardo, Meiriño Alejandro, Hominal Miguel, Carusso Orlando, Marzana Susana, Ortego Javier I, Macín Stella M, Onocko Mariela, Franciosi Valeria, Marciello Rafael, Maccarone Patricia, Marzana Susana*



# REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

## Autoridades de la Revista

### Editor Jefe

- Daniel Piskorz  
Sanatorio Británico de Rosario

### Editor Asociado

- Eduardo R Perna  
Instituto de Cardiología J. F. Cabral - Corrientes

## Editores Eméritos

- Fernando de la Serna (1970-1975) †
- Horacio Cingolani (1975-1976) †
- Osvaldo Robiolo (1976-1982) †
- Carlos Baudino (1982-1985) †
- Raúl Breglia (1985-2005)
- Luis Guzmán (2005-2010)
- Héctor Lucas Luciardi (2010-2021) †

## Editores Asociados por Áreas Temáticas

**Cardiopatía Isquémica - Intervenciones Percutáneas**  
Stella M Macín  
Hugo Ramos

**Insuficiencia Cardíaca + Hipertensión Pulmonar**  
Eduardo R Perna  
Lilia L. Lobo Márquez

**Imágenes Cardíacas**  
Aldo Prado  
Jorge Camilleti

**Arritmias y Electrofisiología**  
José Luis Serra  
Francisco Femenia

**Cardiopatías Congénitas - Cardiología Pediátrica**  
Sandra Romero  
Sofía Berman

**Miocardopatías**  
Carlos Dumont  
Javier Courtis

**Epidemiología – Factores de riesgo – Prevención Cardiovascular**  
Ricardo López Santi  
Gustavo Cerezo

**Valvulopatías**  
Miguel Tibaldi  
Jorge Parras

**Informática – Tecnología**  
Roberto Lombardo  
Armando Pacher

## Comité Editorial Nacional

- |   |   |  |
|---|---|--|
| Luis Aguinaga<br>UNT-Universidad Nacional de Tucumán                        | Eduardo Escudero<br>UNLP-Universidad Nacional de La Plata   | Raúl Ortego<br>UNM- Universidad Nacional de Mendoza                      |
| Raúl Altman<br>UNT-Universidad Nacional de Tucumán                          | Fernando Faccio<br>UNL-Universidad Nacional del Litoral     | Jorge Pasca<br>UBA-Universidad de Buenos Aires                           |
| Carlos Becker<br>UNL-Universidad Nacional del Litoral                       | Eduardo Farías<br>INN-Universidad Nacional del Nordeste     | Sergio V. Perrone<br>UCA-Universidad Católica Argentina                  |
| Juan Beloscar<br>UNR-Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe              | Gabriela Feldman<br>UNT-Universidad Nacional de Tucumán     | Ricardo Pichel<br>UF-Universidad Favaloro. Buenos Aires                  |
| Mario Bendersky<br>UNC-Universidad Nacional de Córdoba                      | Arturo Fernández Murga<br>Instituto de Cardiología. Tucumán | Domingo Pozzer<br>Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes         |
| Julio Bono<br>Sanatorio Allende. Córdoba                                    | Jorge Garguichevich<br>Hospital Privado de Rosario          | José Luis Ramos<br>Hospital Privado de Rosario                           |
| Edmundo Cabrera Fisher<br>CONICET-UBA- Universidad Nacional de Buenos Aires | Emilio Kuschnir<br>Córdoba                                  | Alberto Robredo<br>Hospital Público Materno Infantil. Salta              |
| Eduardo Conci<br>Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba                   | Hugo Londero<br>Sanatorio Allende. Córdoba                  | Ricardo Ronderos<br>UNLP-Universidad Nacional de La Plata                |
| Daniel Corsiglia<br>UNLP-Universidad Nacional de La Plata                   | Alberto Lorenzatti<br>Instituto Médico DAMIC. Córdoba       | José Sala<br>Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba                    |
| Carlos Cuneo<br>Instituto de Prevención Cardiovascular. Salta               | Felipe Martínez<br>UNC-Universidad Nacional de Córdoba      | Alberto Sampaolesi<br>UCC-Universidad Católica de Córdoba                |
| Sergio Chaín<br>Centro Radiológico Méndez Collado. Tucumán                  | José Milei<br>UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires      | Felipe Somoza<br>Hospital Materno Neonatal. Córdoba                      |
| Rafael Díaz<br>ECLA-Estudios Clínicos de Latinoamérica                      | Juan Muntaner<br>UNT-Universidad Nacional de Tucumán        | Walter Stoerman<br>CIMAC-Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad |
| Adrián D'Ovidio<br>UCC-Universidad Católica de Cuyo                         | Marcelo Orias<br>Yale University, New Haven, USA            |  |

### Comité Editorial Internacional

Juan Badimon <i>Mount Sinai Hospital. New York, USA</i>	Valentín Fuster <i>School of Medicine at Mount Sinai New York, USA</i>	Alberto Morganti <i>University of Milan, Italia</i>
Adrián Baranchuk <i>Canadá</i>	Mario García <i>Montefiore Medical Center-Albert Einstein College of Medicine, NYC, USA</i>	Manlio Márquez Murillo <i>México</i>
Josep Brugada <i>Hospital Clinic. Barcelona, España</i>	Carlos García Guevara <i>Cardiocentro Pediátrico "William Soler", La Habana, Cuba</i>	Natesa Pandian <i>Tufts Medical Center - Boston, USA</i>
Alain Carpentier <i>Free University of Brussels, ULB Belgium</i>	Mario González <i>Milton S. Hershey Medical Center Penn State Health, USA</i>	Andrés Pérez Riera <i>Fundação do ABC Faculdade de Medicina, São Paulo, Brasil</i>
Juan Chachques <i>Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, France</i>	Juan Carlos Kaski <i>Inglaterra</i>	Leonard Reisen <i>Israel</i>
Mario Cazzaniga <i>España</i>	Vicente Lahera <i>Universitat Autònoma de Barcelona, España</i>	Julio Sandoval Zárate <i>Instituto Nacional de Cardiología, México</i>
Costantino Costantini <i>Fundación Costantino Costantini Curitiba, Brasil</i>	Robert Lang <i>University of Chicago hospital. Chicago, USA</i>	Julián Segura <i>Hospital 12 de Octubre, Madrid, España</i>
Alejandro De La Sierra <i>University of Barcelona, España</i>	Marco A. Martínez Ríos <i>México</i>	Gianni Tognoni <i>Instituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italia</i>
Marcelo Di Carli <i>Harvard Medical School, Boston, MA, USA</i>	Carlos Martínez Sánchez <i>Instituto Nacional de Cardiología, México</i>	Héctor Ventura <i>University of Queensland New Orleans, USA</i>
Edgardo Escobar <i>Chile</i>		Raúl Weiss <i>Ohio State University, USA</i>

### Autoridades Mesa Directiva 2023-2024

<b>Presidente</b> Gerardo Zapata	<b>Secretario</b> Tomás Vita	<b>Tesorero</b> Pablo Garófalo	<b>Vocales</b> Yamina Urrutia Guillermo Cursack Carolina Chacon Juan Pablo Escalante Alejandro Meiriño
<b>Vicepresidente 1°</b> Beder Gustavo Farez	<b>Pro-Secretario</b> Sergio Vissani	<b>Pro-Tesorero</b> Juan Pablo Albisu	
<b>Vicepresidente 2°</b> Diego Echazarreta			

### Cronograma de distribución de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología en su versión online

#### Vol. 52 de 2023

- > N° 1 · 30 de Marzo
- > N° 2 · 30 de Junio
- > N° 3 · 30 de Setiembre
- > N° 4 · 20 de Diciembre

#### > Suplemento 1

Complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes tipo 2 en Argentina

#### > Suplemento 2

Guía 2023 de diagnóstico y tratamiento sobre la fibrilación auricular

#### > Suplemento 3

Antagonistas mineralocorticoides en el continuo cardio-nefro-metabólico: rol emergente de la finerenona

#### > Suplemento 4

Tratamiento de la obesidad desde una perspectiva cardiovascular

#### > Suplemento 5

Diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca

#### > Suplemento 6

Puesta al día de antiinflamatorios

#### > Suplemento 7

Consenso de síndrome coronario crónico 2023

### Publicación OFICIAL de la Federación Argentina de Cardiología

Propiedad intelectual N° 157282

Gerencia Editorial: Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935 / revista.fac.org@gmail.com

Editorial FAC: edifac@fac.org.ar / Editor: daniel.piskorz@hotmail.com / www.revistafac.org.ar / Diseño: Mali Bernachea / malibernachea@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.

# Consenso de síndrome coronario crónico 2023

## Consensus on chronic coronary syndrome 2023

Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología

**Coordinadores:** Stella M. Macín, Alejandro Meiriño y Gerardo Zapata.

**Comité de Redacción:** Muntaner Juan, Amoroso Alejandro, López Lorena, Rengel Esteban, Bono Julio, Barcudi Raúl, Ramos Hugo, Quiroga Walter, Ricarte Bratti Juan Pablo, Argiro Sergio, Mauro Daniel, Atencio Lorena, Ripa Leonardo, Álvarez Claudio, Zanutini Daniel, Zapata Gerardo, Meiriño Alejandro, Hominal Miguel, Carusso Orlando, Marzana Susana, Ortego Javier I, Macín Stella M, Onocko Mariela, Franciosi Valeria, Marciello Rafael, Maccarone Patricia, Marzana Susana

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 1 de Diciembre de 2023

Aceptado después de revisión

el 5 de Diciembre de 2023

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

### Palabras clave:

Síndromes coronario crónico,  
riesgo residual,  
evaluación invasiva,  
revascularización miocárdica,  
angina coronarias normales.

### Keywords:

Chronic coronary syndromes,  
residual risk,  
invasive evaluation,  
myocardial revascularization,  
angina with normal coronary arteries.

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

### ABREVIATURAS

**ACV:** accidente cerebrovascular

**ApoA:** apolipoproteína A

**AngioTC:** angio tomografía coronaria

**ACI:** angiografía coronaria

**ACC:** American College of Cardiology

**CV:** cardiovascular

**CFR:** reserva de flujo coronario

**CABG:** cirugía de by pass aorto coronario

**DMC:** disfunción microvascular coronaria

**EZT:** ezetimibe

**EAC:** enfermedad arterial coronaria

**ECVC:** enfermedad cardiovascular

**EC:** enfermedad coronaria

**EAP:** enfermedad vascular periférica

**FRCV:** factores de riesgo cardiovascular

**FFR:** reserva del flujo fraccional

**LDL:** lipoproteína de baja densidad

**HDL:** lipoproteína de alta densidad

**IVUS:** ultrasonido intravascular

**IC:** insuficiencia cardíaca

**ICP:** intervención coronaria percutánea

**IAMCEST:** infarto con elevación del segmento ST

**HDL-C:** colesterol HDL

**IL-1:** interleuquina 1

**IMR:** índice de resistencia microvascular

**Lpa:** lipoproteína a

**LDLR:** receptor de LDL

**LDL-C:** colesterol LDL

**IAM:** infarto agudo de miocardio

**MET:** equivalentes metabólicos

**OCT:** tomografía de coherencia óptica

**PCSK9:** apoproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

**PCR as:** proteína C reactiva ultrasensible

**PET:** tomografía por emisión de positrones

**RR:** riesgo residual

**RNMC:** resonancia magnética cardíaca

**SCC:** Síndrome Coronario Crónico

**SCAST:** Síndrome Coronario Agudo sin elevación del segmento ST

**SCA:** síndrome coronario agudo

**TNF- $\alpha$ :** factor de necrosis tisular alfa

**TAPD:** terapia antiplaquetaria dual

**TCI:** tronco de coronaria izquierda

**TMO:** tratamiento médico óptimo

**VI:** ventrículo izquierdo

## ÍNDICE

### Introducción

#### 1- Abordaje del riesgo residual

- 1.1 Lipídico
  - 1.1.1 Bibliografía
- 1.2 Trombótico
  - 1.2.1 Bibliografía
- 1.3 Inflamatorio
  - 1.3.1 Bibliografía

#### 2- Evaluación invasiva: utilidad de la angiografía coronaria, tomografía de coherencia óptica, ultrasonido Intravascular y FFR

- 2.1.1 Coronariografía
- 2.1.2 AngioTAC comparado con angiografía coronaria
- 2.1.3 Recomendaciones para la evaluación diagnóstica del SCC
- 2.1.4 Recomendaciones para la estratificación de riesgo y pronóstico del SCC
- 2.1.5 Recomendaciones relacionadas con el tratamiento
- 2.1.6 Bibliografía

- 2.2.1 Utilización del ultrasonido coronario
- 2.2.2 Evaluación de la estenosis intermedia
- 2.2.3 Guía de Intervenciones coronarias
- 2.2.4 Evaluación de la enfermedad vascular del injerto
- 2.2.5 Bibliografía

#### 3- Revascularización con Angioplastia/Cirugía

- 3.1 Revascularización mediante angioplastia
- 3.2 Revascularización mediante cirugía de revascularización miocárdica
- 3.3 Angioplastia comparada con cirugía de revascularización miocárdica
- 3.4 Bibliografía

#### 4- Angina con arterias angiográficas normales o lesiones coronarias no significativas (INOCA)

- 4.1 Fisiopatología
- 4.2 Métodos diagnósticos
- 4.3 Angina microvascular
- 4.4 Disfunción microvascular multiorgánica
- 4.5 Futuras directrices

## INTRODUCCIÓN

Este Consenso del Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología sobre el manejo del Síndrome Coronario Crónico (SCC), tiene como objetivo principal presentar las evidencias relevantes sobre temas de interés en particular, para ayudar al cardiólogo en el abordaje del manejo del riesgo residual: lipídico, inflamatorio y trombótico; los métodos invasivos con los que se cuentan, los que ya han sido volcados en las guías de 2009 (angina crónica estable) y 2015 (enfermedad coronaria crónica), seleccionando la mejor estrategia de manejo para cada paciente individual, conociendo el peso de la evidencia a favor o en contra de un determinado procedimiento o tratamiento, del manejo invasivo con angioplastia o cirugía, así como una actualización de la angina con arterias coronarias normales o con lesiones coronarias mínimas.

El SCC es un síndrome clínico frecuente e incapacitante. El diagnóstico se basa sobre el síntoma anginoso, las pruebas complementarias de diagnóstico no invasivas indicativas de isquemia e invasivas. El síntoma anginoso predecible y reproducible después de una actividad física y/o estrés emocional, progresa con bajas temperaturas o después de una ingesta, y cede con el reposo o con nitroglicerina sublingual. Habitualmente, la utilización del término SCC se limita a los casos en los que el síndrome es atribuible a isquemia miocárdica, aunque, en ocasiones, sujetos portadores de estenosis aórtica severa, miocardiopatía hipertrófica o dilatada, y aun de alteraciones extra cardíacas, pueden presentar un dolor de tipo anginoso en ausencia de enfermedad coronaria manifiesta. Este consenso hace referencia a las siguientes categorías de pacientes en el ámbito ambulatorio:

1) pacientes dados de alta tras el ingreso por un SCA (síndrome coronario agudo), o después del procedimiento de revascularización coronaria y estabilización de todos los problemas cardiovasculares agudos; 2) individuos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) y enfermedad arterial coronaria conocida o sospechada (EAC), o aquellos con miocardiopatía establecida que se considere ser de origen isquémico; 3) pacientes con síntomas de angina estable (o equivalentes como disnea o dolor en el brazo con el esfuerzo) manejado médicamente con o sin resultados positivos de una prueba de imagen; 4) sujetos con síntomas de angina y evidencia de vasoespasmos coronario o angina microvascular; 5) aquellos diagnosticados con SCC basándose únicamente en los resultados de un estudio de detección (prueba de esfuerzo, angiografía por tomografía computarizada coronaria, y el médico tratante concluye que el paciente tiene enfermedad coronaria).

El pronóstico individual puede variar considerablemente, dependiendo de factores clínicos, funcionales y anatómicos basales, lo cual destaca aún más la importancia de una cuidadosa estratificación de riesgo para seleccionar la mejor opción de tratamiento, controlar los síntomas y mejorar sustancialmente el pronóstico.

La presencia de una o más obstrucciones coronarias epicárdicas cuya severidad de estenosis es habitualmente mayor del 70% representa, probablemente, la principal causa responsable de la angina.

Generalmente se indica angiografía coronaria cuando el síntoma anginoso persiste pese a la instrumentación de tratamiento anti anginoso óptimo, o si las pruebas funcionales de diagnóstico son indicativas de alto riesgo isquémico.

Datos recientes, recogidos de ensayos clínicos sobre terapia antianginosa y/o revascularización, indican que la tasa anual de mortalidad varía entre el 0,9% y 1,4% por año, con una incidencia anual de infarto de miocardio no fatal que oscila entre el 0,5% y 2,5%.

El manejo rutinario del SCC incluye cambios en el estilo de vida, control agresivo de los factores de riesgo cardiovascular, prescripción de drogas antianginosas, aspirina y fármacos como estatinas, que retardan la progresión de la aterosclerosis, y actualmente nuevos fármacos para el tratamiento de los lípidos. Además del tratamiento médico, la evaluación del riesgo residual de cada paciente, utilizando métodos no invasivos e invasivos y en numerosas circunstancias es necesaria la revascularización miocárdica con técnicas percutánea y quirúrgica bien establecidas.

Como sucede con el tratamiento farmacológico, los objetivos potenciales de la revascularización miocárdica son, por una parte, mejorar la supervivencia o la sobrevida libre de infarto, y por otra, reducir o eliminar los síntomas. La revascularización miocárdica se debe considerar en sujetos anginosos de alto riesgo, o en los casos en que la angina no sea controlada a pesar del tratamiento médico.

## 1- ABORDAJE DEL RIESGO RESIDUAL

A pesar de los importantes avances en el manejo de las enfermedades cardiovasculares, el riesgo de eventos agudos, incluido Infarto de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV), sigue siendo elevado. Este riesgo cardiovascular residual, que persiste a pesar de un tratamiento óptimo para lípidos y otros factores de riesgo cardiovasculares, refleja en parte las contribuciones de vías y procesos biológicos no identificados que no están dirigidos por las terapias actuales<sup>1,2</sup>.

### Categorías de RR (Riesgo Residual)<sup>3</sup>

**RR de lipoproteínas de baja densidad.** Valor crítico: LDL +100 mg/dL

**RR Inflamatorio.** Valor crítico PCR: +2mg/L

**RR Metabólico:** glucémico HbA1C y Lipídico y en triglicéridos +150 mg/dL

**RR trombótico:** no tiene marcador biológico

Cada categoría de riesgo residual se acompaña de un riesgo clínico<sup>4</sup>. El REACH (*The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) recopiló datos sobre factores de riesgo y tratamiento de aterosclerosis en 67888 pacientes de 45 años o más, y mostró una fuerte asociación entre múltiples factores de riesgo, enfermedad polivascular y eventos cardiovasculares al año, por lo que la aterosclerosis debe ser abordada como patología panvascular<sup>5</sup>. El antecedente de un evento coronario agudo marca mayor riesgo de nuevos eventos. En un estudio de 76687 pacientes, 20% tuvieron un nuevo evento a 3 años. El riesgo cardiovascular posterior (ACV, IAM o muerte cardiovascular) luego de un IAM se asoció en forma independiente con la edad, antecedentes médicos (diabetes, IAM previo, ACV, angina inestable o

insuficiencia cardíaca) y uso de revascularización para el evento índice, en todos los pacientes<sup>1</sup>.

En un estudio de cohorte, casi 56000 pacientes con IAM, con período de seguimiento de 9 años, se analizó el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes (IM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, o muerte cardiovascular) en 2 poblaciones de estudio distintas. Se observó, que uno de cada cinco pacientes experimentó un evento cardiovascular recurrente a 365 días, en los que sobrevivieron ese lapso sin un evento cardiovascular recurrente, el riesgo permaneció igualmente elevado, uno de cada cinco pacientes experimentó un nuevo evento, la gravedad de la EAC se mantuvo como el factor más crítico para eventos cardiovasculares recurrentes tanto antes como después de los primeros 365 días. A mayor número de vasos comprometidos mayor riesgo de eventos<sup>2,3</sup>.

### 1.1 Lipídico

Uno de los pilares fundamentales del control de riesgo residual, es el lipídico. Los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) no tradicionales de mayor interés clínico, relacionados con el perfil lipídico y metabólico, incluyen: apolipoproteína A (ApoA), apolipoproteína B (ApoB), lipoproteína a (Lpa), partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL), el número de partículas de LDL, triglicéridos, HDL, colesterol no HDL, factor de necrosis tisular/tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y ácido úrico<sup>6</sup>. Pacientes con valores de LDL controlados y triglicéridos mayores a 150 mg/dl presentaban mayor incidencia de aterosclerosis no coronaria. También se demostró que los remanentes de colesterol, asociado a sobrepeso y edad, aumentan el riesgo. El tratamiento de las enfermedades cardiovasculares ha experimentado un progreso sin precedentes en las últimas décadas<sup>7</sup>. Hubo avances críticos en el reconocimiento y tratamiento de los principales factores de riesgo tradicionales para enfermedad aterosclerótica, entre ellos niveles elevados de lipoproteína de baja densidad (LDL)-colesterol, uno de los principales impulsores de aterosclerosis. Un enfoque centrado en LDL para la reducción del riesgo, con estatinas, demostró beneficios en prevención primaria y secundaria durante décadas, lo cual disminuyó categóricamente ECV. Mayor disminución de valores de LDL-C en ensayos con ezetimibe (EZT) (Reducción mejorada de resultados: *Vytorin Efficacy International Trial* (IMPROVE-IT), se añadió EZT a simvastatina (40 mg) en pacientes luego de un SCA, un total de 18144 pacientes fueron aleatorizados a estatina o estatina más EZT, a 7 años se registraron menos eventos en el grupo que tomó simvastatina más ezetimibe (32,7 frente a 34,7%) ( $p=0,016$ )<sup>8</sup>. El LDL-C promedio durante el estudio fue 70 mg/dL en el grupo de simvastatina y 55 mg/dL en grupo EZT más simvastatina. El ACV isquémico se redujo en un 21% ( $P=0,008$ )<sup>8</sup>.

Recientemente, una nueva clase de fármacos, los inhibidores de PCSK9, que se dirigen a una proteína (PCSK9) implicada en el control del receptor de LDLR han encontrado su espacio en las estrategias de prevención. Los inhibidores PCSK9 evolocumab y alirocumab reducen los niveles de LDL-C en un 60% y, cuando se agrega a la terapia con

estatinas, disminuyen el riesgo de eventos vasculares mayores. Se completaron dos estudios principales: *the Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk* (FOURIER) and *the Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab*<sup>9</sup>. En el ensayo FOURIER, 27564 pacientes con aterosclerosis CV y niveles de LDL-C de 70 mg/dL o más que estaban recibiendo tratamiento con estatinas, fueron asignados al azar para recibir evolocumab o placebo. La asignación a evolocumab redujo la mediana C-LDL de 92 mg/dL al inicio a una media de 30 mg/dL a las 48 semanas. Después de una mediana de seguimiento de 2,2 años, el tratamiento con evolocumab redujo significativamente el punto final primario compuesto de muerte CV, IAM, ACV, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria en 15% [riesgo (HR) 0,85, IC 95% 0,790]. En el ensayo FOURIER, la asignación a evolocumab no redujo el riesgo de mortalidad CV (HR 1,05, 95% IC 0,88 - 1,25) o mortalidad por todas las causas. El ensayo ODYSSEY Outcomes aleatorizó a 18924 pacientes después de una hospitalización por IAM o angina inestable, tratados con estatinas, y con LDL-C  $\geq$ 70 mg/dL, colesterol no HDL  $\geq$ 100 mg/dL, o ApoB  $\geq$ 80 mg/dL, para recibir inyecciones de alirocumab o placebo equivalente<sup>10</sup>. El alirocumab redujo el C-LDL basal medio de 292 mg/d a 48 mg/dL a 12 meses. Con una reducción relativa del 15% en el resultado primario de muerte por cardiopatía coronaria, IAM no fatal, ACV isquémico o angina inestable que requiere hospitalización (HR 0,85, IC del 95 % 0,780), después de una mediana de seguimiento de 2,8 años. Aunque hubo una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas en el ensayo ODYSSEY, no se observó un efecto significativo sobre la muerte CV. Otro estudio que evaluó Alirocumab fue el PACMAN-AMI, con 300 pacientes con IAMCEST, sometidos a angioplastia coronaria, con lesiones del 20-50% en vaso no responsables; se observó en el grupo alirocumab disminución de volumen de placa, tanto en porcentaje de volumen de ateroma, y grosor mínimo de capa fibrosa, ambos evaluados mediante OCT (tomografía de Coherencia óptica) e IVUS (ultrasonido intravascular)<sup>11</sup>. La combinación de estatina y evolocumab después de un SCAST produce cambios favorables en la aterosclerosis coronaria compatibles con estabilización y regresión de la placa. Esto demuestra un mecanismo potencial para los mejores resultados clínicos observados al lograr niveles muy bajos de LDL-C después de un SCA (Imágenes de placas coronarias en participantes tratados con evolocumab)<sup>12</sup>. En otro ensayo en pacientes con IAM, la adición de alirocumab subcutáneo cada dos semanas, en comparación con placebo, a la terapia con estatinas de alta intensidad resultó en una regresión de placa coronaria significativamente mayor en las arterias no relacionadas con el infarto después de 52 semanas<sup>12</sup>. Con niveles más bajos de LDL, se pueden estabilizar y producir regresión de placas vulnerables. En cuanto al manejo de valores de triglicéridos, existe evidencia del estudio REDUCE IT con Icosapento de Etilo (éster purificado de Omega 3), vs

placebo, el cual redujo la incidencia de episodios isquémicos en pacientes con valores de triglicéridos elevados<sup>13,14</sup>. La misma droga, demostró disminución del tamaño de placa aterosclerótica inestable (placas de baja atenuación por tomografía coronaria), según estudio EVAPORATE<sup>15</sup>. El ácido bempedoico demostró reducción de LDL colesterol, con baja incidencia de síntomas a nivel muscular en pacientes intolerantes a estatinas. El ensayo CLEAR Outcomes con 14000 pacientes mostro reducciones significativas con 180 mg diarios, disminuyendo los niveles de LDL hasta en un 25%<sup>16</sup>. Esto si bien es menor que los resultados en pacientes tratados con estatinas o inhibidores de PCSK9, podrían ser una opción en intolerantes a estatinas. Inclisiran es la primera terapia basada en un ARN de interferencia pequeño (ARNip), que actúa inhibiendo la síntesis de la proteína PCSK9 específicamente en el hígado y disminuye los niveles de colesterol LDL<sup>17,18,19</sup>. Por su mecanismo de acción, es considerado dentro del grupo de terapias inhibitoras de PCSK9. Los estudios pivotaes que dieron origen a la aprobación de inclisiran en el mundo y Argentina fueron los estudios de fase III: ORION-9, ORION-10 y ORION-11; éstos evaluaron la eficacia y seguridad de inclisiran en pacientes con Hipercolesterolemia Familiar, ECVA y ECVA o riesgo equivalente, respectivamente, con una administración subcutánea de inclisiran al momento basal, a los 3 meses y luego cada 6 meses. Los resultados de los estudios pivotaes demostraron reducciones de colesterol LDL del 52% aproximadamente y un perfil de seguridad bien tolerado, similar a placebo<sup>18,19</sup>. Los estudios recientemente publicados de extensión abierta a largo plazo, ORION-3 y ORION-8, han demostrado la eficacia sostenida de 4 y 6,8 años, con un perfil de seguridad bien tolerado<sup>20</sup>. En tanto se aguardan los resultados de los estudios ORION 4 y Victorion 2 Prevent, que evalúan la reducción de eventos cardiovasculares en 30.000 pacientes; se publicó recientemente un subanálisis que presenta evidencia preliminar de los beneficios potenciales para la reducción de MACE de inclisiran<sup>21,22</sup>. Actualmente está aprobado en Argentina, como complemento a la máxima dosis tolerada de estatinas o para pacientes intolerantes, que no llegan a las metas de colesterol LDL<sup>3</sup>. Está disponible en la República Argentina, y hay suficiente evidencia para su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular demostrada, enfermedad vascular periférica y antecedente de ACV isquémico de causa no embólica. Es muy bien tolerado. Su uso conlleva un importante descenso del colesterol, de eventos cardiovasculares, con comodidad de aplicación cada 6 meses y almacenamiento a temperatura ambiente. Los ensayos han demostrado consistentemente que niveles de colesterol (LDL-C) más bajos después de un SCA están asociados con tasas más bajas de eventos CV<sup>23</sup>. El objetivo de tratamiento para prevención secundaria consiste en reducir el C-LDL a  $<$ 55 mg/dL y lograr una reducción  $\geq$ 50% del LDL-C desde el inicio. Para pacientes que experimentan un segundo evento CV dentro de 2 años (no necesariamente del mismo tipo como primer evento), aparece un objetivo

de LDL-C de <40 mg/dL para conferir un beneficio adicional. Después de un SCA, se debe iniciar un tratamiento hipolipemiante lo antes posible, para obtener beneficios pronósticos y aumentar la adherencia después del alta<sup>23</sup>. Se recomienda una estatina de alta intensidad con un inhibidor de PCSK9, iniciado durante la hospitalización por SCA en pacientes que no alcanzaron su objetivo de LDL-C a pesar de estar tomando estatinas y ezetimibe antes del ingreso.

Por otra parte, es importante mencionar la importancia de la apoB como marcador de riesgo aterogénico, ya que en el subendotelio participa en la iniciación de la aterogénesis dando, a través de una cascada metabólica, remanentes de LDL y VLDL<sup>1</sup>. Para su cuantificación se podría usar el criterio SCORE, que permite categorizar el riesgo según valores de LDL, colesterol no HDL y apo B para mejorar la estratificación de riesgo, aunque los valores de corte aún no están avalados por estudios de corte aleatorizados<sup>2,3</sup>.

### 1.1.1 Bibliografía

- Guzik TJ, Channon KM. CAD: a new GWAS target to reduce residual cardiovascular risk? *Eur Heart J* **2023**; 44: 1834 – 1836.
- Hoogeveen RC, Ballantyne CM. Residual cardiovascular risk at low LDL: remnants, lipoprotein (a), and inflammation. *Clin Chem* **2021**; 67: 143 – 153.
- Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J* **2021**; 42: 113 – 131.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* **2006**; 295: 180 – 189.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PWF, et al; for the REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* **2007**; 297: 1197 – 1206.
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* **2015**; 36: 1163 – 1170.
- Ozcan C, Delesko A, Schjerning Olsen AM, et al. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study. *Eur Heart J - Cardiovascular Pharmacotherapy* **2018**; 4: 25 – 35.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* **2018**; 137: 1571 – 1582.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* **2017**; 376: 1713-1722.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* **2018**; 379: 2097-2110.
- Räber L, Ueki Y, Otsuka T. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2022**; 327: 1771 – 1781.
- Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* **2022**; 15: 1308 – 1321.
- Peterson BE, Bhatt DL, Steg PG, et al; REDUCE-IT Investigators. Reduction in Revascularization with Icosapent Ethyl: Insights from REDUCE-IT Revascularization Analyses. *Circulation* **2021**; 143: 33 – 44.
- Bhatt DL, Steg G, Miller M, et al., on behalf of the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* **2019**; 380: 11 – 22.

- Lakshmanan S, Shekar C, Kinninger A, et al. Effect of Icosapent ethyl on percent atheroma volumen in patients with elevated triglycerides on statin Therapy- Insights from the EVAPORATE Trial. *J Am Coll Cardiol* **2021**; 77 (Supplement 18): 1279.
- Nissen SE, Lincoff M, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and the Prevention of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* **2023**; 388: 1427 – 1430.
- Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* **2021**; 77: 1182 – 1193.
- Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* **2020**; 382: 1520 – 1530.
- Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* **2020**; 382: 1507 – 1519.
- Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial *Lancet* **2023**; 11: 109 – 119.
- Wright RS, Raal FJ, Koenig W et al. ORION-8: Long-term efficacy and safety of twice-yearly inclisiran in high cardiovascular risk patients. Presented at ESC Congress **2023**, Amsterdam, The Netherlands (25-28 August). Late-breaking science on pharmacology.
- Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials *Eur Heart J* **2023**; 44: 129 – 138.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **2023**; 44: 3720 – 3826

### 1.2 Trombótico

La terapia antiplaquetaria dual (TAPD), con aspirina e inhibidor de P2Y12, es un pilar fundamental del tratamiento hasta 1 año después de la intervención coronaria percutánea (ICP)<sup>1,2</sup>.

Sin embargo, el beneficio de extender la TAPD más allá de los 12 meses se ve contrarrestados por un mayor riesgo de sangrado mayor (pero no fatal), como lo demuestra el estudio PEGASUS-TIMI 54<sup>3</sup>.

El estudio THEMIS13 (*The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Patients with Diabetes Mellitus Intervention Study*), y su sub-estudio en pacientes con intervención coronaria percutánea previa (ICP) o derivación coronaria, THEMIS-PCI, buscó identificar poblaciones que obtendrían un mayor beneficio de la TAPD<sup>4,5</sup>. En pacientes con enfermedad coronaria estable y diabetes, la adición de ticagrelor a aspirina condujo a una reducción en el IAM. No hubo diferencia en la muerte cardiovascular, pero la incidencia de sangrado mayor según los criterios TIMI fue mayor en el grupo de ticagrelor más aspirina. Es interesante destacar que ticagrelor mejoró el beneficio clínico neto en pacientes con antecedentes previos de ICP (por ejemplo, aquellos que probablemente hayan recibido TAPD anteriormente).

A pesar del uso apropiado de antiplaquetarios, generalmente con aspirina, el riesgo de aterotrombosis y eventos cardiovasculares subsiguientes permanece. Por ejemplo, en la Colaboración Antitrombótica de Ensayos (*Antithrombotic Trialists' Collaboration*), que incluyó 16 ensayos aleatorizados de prevención secundaria con 17,000 pacientes, la aspirina redujo el riesgo de eventos vasculares graves, este punto final ocurrió en 6.7% de pacientes, en comparación con 8.2% en el grupo placebo<sup>6,7</sup>. Como resultado, existe in-

terés en identificar pacientes que se beneficiarían de una intensificación de la terapia antitrombótica o anticoagulante. Dos ensayos han demostrado la utilidad de añadir anticoagulación a baja dosis a la terapia antiplaquetaria: el ensayo ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Terapia Anti-Xa para Reducir Eventos Cardiovasculares en Adición a la Terapia Estándar en Sujetos con Síndrome Coronario Agudo - Ensayo TIMI de Infarto de Miocardio 51), con rivaroxabán a baja dosis (2.5 o 5 mg dos veces al día) después de un evento cardiovascular, demostró una reducción del 16% en el riesgo relativo de eventos cardiovasculares adversos mayores<sup>8</sup>. Sin embargo, este beneficio se vio compensado por un aumento en el sangrado mayor (2.1% vs. 0.6%,  $p < 0.001$ ) y en el sangrado intracraneal. COMPASS (Resultados Cardiovasculares para Personas que Utilizan Estrategias de Anticoagulación) rivaroxabán a baja dosis junto con aspirina, en comparación con aspirina sola, condujo a una reducción del 24% en el resultado primario y del 22% en el resultado de beneficio clínico neto (compuesto por el resultado primario, sangrado fatal y sangrado sintomático en un órgano o área crítica), sobre todo en poblaciones con cardiopatía isquémica crónica y enfermedad vascular periférica<sup>9</sup>.

### 1.2.1 Bibliografía

- Gallone G, Baldetti L, Pagnesi M, et al. Medical therapy for long-term prevention of atherothrombosis following an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2886 – 2903.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849 – 1860.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al; for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791 – 1800.
- Steg PG, Bhatt DL, Tabassome S, et al; for the THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 1309 – 1320.
- Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019; 394: 1169 – 1180.
- Gallone G, Baldetti L, Pagnesi M, et al. Medical therapy for long-term prevention of atherothrombosis following an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2886 – 2903.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849 – 1860.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 366: 9 – 19.
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial COMPASS Trial. *Lancet* 2018; 391: 219 – 229.

### 1.3 Inflamatorio

En aterosclerosis, la inflamación es un componente importante y un mecanismo fisiopatológico crítico en su desarrollo<sup>12</sup>. El componente inflamatorio puede ser evaluado con marcadores como: Proteína C Reactiva de alta sensibilidad (PCR as), homocisteína e interleuquina I (IL-1). Los agentes antiinflamatorios pueden tener un rol importante en dis-

minuir los eventos cardiovasculares (CV) independiente de los FRCV tradicionales<sup>3</sup>. Sin embargo, los estudios que evaluaron, hasta el momento, estas drogas, han obtenido resultados disímiles<sup>4</sup>.

Uno de los primeros estudios que presentó la hipótesis de la inflamación como patogénesis de la aterosclerosis fue el ensayo CANTOS, que demostró la reducción directa de ésta con Canakinumab, un anticuerpo monoclonal que neutraliza la IL-1 y también podía reducir la tasa de eventos CV, marcando los primeros resultados de fase 3 que validaron la inflamación como objetivo viable para prevenir la enfermedad CV<sup>5</sup>. Con esta publicación, los médicos obtuvieron evidencia definitiva que atacar la inflamación es favorable para la prevención secundaria de la enfermedad CV, y que este beneficio es independiente del perfil lipídico del paciente. A partir de sus resultados surgieron estudios con otras drogas antiinflamatorias, incluido el metrotexato a bajas dosis, por ejemplo, en el Cardiovascular Inflammation Reduction Trial la colchicina en los ensayos LoDoCo 2 y COLCOT<sup>4,6,7</sup>.

La colchicina tiene propiedades antiinflamatorias al alterar la quimiotaxis y fagocitosis mediadas por células inflamatorias, e inhibir la polimerización de microtúbulos<sup>8</sup>. Además, también disminuye la expresión de moléculas de adhesión con reducción de citoquinas. Es metabolizada por el citocromo P450 3A4 y glicoproteína “p” a nivel hepático. Las dificultades de esta droga son varias, es propensa a interacciones farmacológicas porque en su metabolización interviene el citocromo P450 3A4; también se considera que es una droga con índice terapéutico estrecho, dado que puede provocar efectos adversos graves<sup>9</sup>.

El primer ensayo para evaluar la eficacia de colchicina en prevención secundaria en pacientes con SCA fue el estudio COLCOT, el criterio principal de valoración de muerte por causas CV (IAM, paro cardíaco reanimado, ACV u hospitalización urgente por angina que condujo a revascularización coronaria) se produjo en 5,5% de pacientes, en comparación con 7,1% en el grupo placebo ( $p = 0,02$ ). Estos resultados se debieron principalmente a reducciones en la incidencia de ACV y, fundamentalmente, hospitalización de urgencia por angina que requirió revascularización coronaria<sup>10,11</sup>.

Los estudios que evaluaron la colchicina en prevención secundaria excluyeron pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 50$  mL/min, también se limitó la duración a poco más de 2 años<sup>13,14</sup>. Dada su larga vida media y estrecha ventana terapéutica y grado de dependencia de la función renal para la depuración, se debe evitar el uso en pacientes con enfermedad renal avanzada (eGFR,  $< 30$  mL/min/m<sup>2</sup>); además, es metabolizada por el P450 3A4 y es sustrato de la glicoproteína “P”, que requiere una cuidadosa evaluación de las interacciones farmacológicas<sup>15</sup>.

El LoDoCo2 trial (Colchicine Reduces Risk of Major Cardiovascular Events in CCD) tuvo como objetivo validar colchicina en dosis bajas para prevención secundaria, en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) clínicamente estables, que habían mostrado riesgo reducido de eventos CV recurrentes en el grupo que tomaban colchicina

0,5 mg/d en comparación con placebo <sup>6,7,14</sup>. El criterio principal de valoración fue una combinación de enfermedades CV, muerte, IAM espontáneo, ACV isquémico o revascularización por isquemia, que ocurrió en el 6,8% de pacientes en el grupo de colchicina en comparación con el 9,6% en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). A pesar de los resultados positivos, el estudio mostró una tendencia hacia un mayor riesgo de muerte por causas no CV en el grupo de colchicina.

La hiperhomocisteinemia es uno de los factores de riesgo no convencionales relacionados con inflamación. Liu et al demostraron que la pre-hipertensión y la hiperhomocisteinemia presentes en forma conjunta, fueron factores de riesgo independiente de aterosclerosis subclínica en asintomáticos, su tratamiento puede contribuir a disminuir la incidencia de enfermedad CV<sup>16</sup>.

Piazzolla et al observaron que sus resultados destacan un vínculo entre equivalentes metabólicos (MET) e hiperhomocisteinemia y un efecto directo de hiperhomocisteinemia en el proceso aterogénico durante el síndrome metabólico (SM). La corrección temprana de los niveles de ácido fólico puede contribuir a prevenir complicaciones CV en pacientes con SM<sup>17</sup>.

Respecto a los marcadores de inflamación, un estudio multicéntrico prospectivo de Denegri et al mostró que pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) y SCA presentaban signos aumentados de inflamación humoral, no inflamación celular, y persistía a largo plazo, asociado con una mayor tasa de eventos adversos CV mayores (MACE), muerte CV e isquemia de las extremidades, en comparación con aquellos sin inflamación, mientras que el sangrado mayor no difirió<sup>18</sup>. La PCRus fue persistentemente más elevado en el seguimiento a 1 año, lo que refleja el riesgo residual inflamatorio, al igual que niveles más altos de tirosinquinasa 1 soluble (receptor 1 del factor de crecimiento vascular, Flt-1), nuevo marcador de angiogénesis, cuya inhibición en modelos animales suprime la inflamación e inhibe el crecimiento de la placa aterosclerótica<sup>19,20</sup>. Por el contrario, los neutrófilos, linfocitos y su relación (N/L) no difieren entre grupos. Los resultados sugieren que en esta población la inflamación humoral, juega un papel importante en la progresión de la aterosclerosis, la desestabilización de placa y los MACE<sup>21</sup>.

Los procesos infecciosos como influenza, neumonía pneumocócica y COVID-19 son factores que contribuyen a MACE y muerte por todas las causas, especialmente en pacientes con SC<sup>22,23,24</sup>. Los mecanismos por los cuales las infecciones aumentan los eventos CV están relacionados con mediadores pro-inflamatorios, estimulación del sistema simpático y activación de la cascada de coagulación que pueden causar ruptura de las placas ateroscleróticas vulnerables<sup>25</sup>.

Lewaski et al en su editorial sobre empaglifozina (SGLT2), inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2, resaltó su impacto potencial en SCA sobre la respuesta inflamatoria, preservando la función endotelial, reduciendo el infiltrado de células proinflamatorias en el tejido miocárdico y atenuando efectos adversos durante el remodelado post-infarto; en base a estos hallazgos la pregunta es ¿tendrá, también, impacto en el SCC<sup>26</sup>?

En conclusión, el riesgo residual inflamatorio aún está en investigación. A pesar que numerosos trabajos con marcadores de inflamación y drogas antiinflamatorias demostraron su rol pronóstico, y mostraron su eficacia en la prevención secundaria de estos pacientes, estos resultados no se ven reflejados en las guías, ya que colchicina ha sido la única recomendada en este escenario.

### 1.3.1 Bibliografía

- 1 Whayne TF. Non-Traditional Cardiovascular Risk Markers in the Era of Established Major Risk Factors and Multiple Guidelines. *Curr Vasc Pharmacol* **2019**; 17: 270 – 277.
- 2 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* **2005**; 352: 1685 – 1695.
- 3 Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* **2023**; 82: 833 – 955.
- 4 Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* **2019**; 380: 752 – 762.
- 5 Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* **2017**; 377: 1119 – 1131.
- 6 Liuzzo G, Patrono C. Low-dose colchicine: a new tool in the treatment of chronic coronary disease? Comment on the low-dose colchicine (LoDoCo)2 trial. *Eur Heart J* **2020**; 41: 3880 – 3881.
- 7 Klingenberg R, Nitschmann S. Colchicine treatment after myocardial infarction : Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Interntist (Berl) j* **2020**; 61: 766 – 769.
- 8 Leung YY, Li L, Hui Y, et al. Colchicine update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* **2015**; 45: 341 – 350.
- 9 Rott KT, Agudelo CA. Gout. *JAMA* **2003**; 289: 2857 – 2860.
- 10 Molad Y, Reibman J, Levin K. A new mode of action for an old drug: colchicine decreases surface expression of adhesion molecules on both neutrophils (PMNs) and endothelium [abstract]. *Arthritis Rheum* **1992**; 35 (abstract): S35.
- 11 Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* **2019**; 381: 2497 – 2505.
- 12 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* **2021**; 42: 3227 – 3337.
- 13 Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et al. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* **2013**; 61: 404 – 410.
- 14 Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* **2020**; 383: 1838 – 1847.
- 15 Dixon DL, Patel J, Spence R, et al. Select drug-drug interactions with colchicine and cardiovascular medications: A review. *Am Heart J* **2022**; 252: 42 – 50.
- 16 Liu B, Chen Z, Dong X, et al. Association of prehypertension and hyperhomocysteinemia with subclinical atherosclerosis in asymptomatic Chinese: a cross-sectional study. *BMJ Open* **2018**; 8: e019829.
- 17 Piazzolla G, Candigliota M, Fanelli M, et al. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* **2019**; 11: 87.
- 18 Denegri A, Magnani G, Kraler S, et al. History of peripheral artery disease and cardiovascular risk of real-world patients with acute coronary syndrome: Role of inflammation and comorbidities. *Int J Cardiol* **2023**; 382: 76 – 82.
- 19 Uchida T, Popma J, Stone GW, et al. The Clinical Impact of Routine Angiographic Follow-Up in Randomized Trials of Drug-Eluting Stents: A Critical Assessment of “Oculostenotic” Reintervention in Patients With Intermediate Lesions. *J Am Coll Cardiol: Cardiovascular Interventions* **2010**; 3: 403 – 411.

- 20 Agrawal H, Tebb M, Lahsaei S, et al. Routine Angiographic Follow-Up After Coronary Artery Disease Revascularization: Is Seeing Believing? *Curr Cardiol Rep* 2018; 20: 17.
- 21 Adamstein NH, Cornel JH, Davidson M, et al. Association of Interleukin 6 Inhibition with Ziltivekimab and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio: A Secondary Analysis of the RESCUE Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 177.
- 22 Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, et al. Effects of Influenza Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019636.
- 23 Eurich DT, Johnstone JJ, Minhas-Sandhu JK, et al. Pneumococcal vaccination and risk of acute coronary syndromes in patients with pneumonia: population-based cohort study. *Heart* 2012; 98: 1072 – 1077.
- 24 Yang MJ, Rooks BJ, Le TTT, et al. Influenza Vaccination and Hospitalizations Among COVID-19 Infected Adults. *J Am Board Fam Med* 2021; 34 (Suppl): S179 – S182.
- 25 Fountoulaki K, Tsiodras S, Polyzogopoulou E, et al. Beneficial Effects of Vaccination on Cardiovascular Events: Myocardial Infarction, Stroke, Heart Failure. *Cardiology* 2018; 141: 98 – 106.
- 26 Trimaille A, Marchandot B, Morel O. Modulation of inflammatory response after myocardial infarction: one explanation for the cardiovascular benefit of empagliflozin in the EMMY trial? *Eur Heart J* 2023; 44: 3929 – 3930.

## 2- EVALUACIÓN INVASIVA: UTILIDAD DE LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA, TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA, ULTRASONIDO INTRAVASCULAR Y FFR

Existe consenso general respecto a que la enfermedad coronaria (EC) es la principal causa de muerte a nivel global, con un preocupante incremento en su frecuencia.

En Europa se ha observado una tendencia general a la reducción de mortalidad por enfermedad coronaria en las últimas 3 décadas, se estima que alcanza al 20% de todas las muertes en este continente<sup>1,2</sup>.

En similitud a lo observado en Europa, una reducción del 25% de las muertes por enfermedad coronaria ha podido observarse durante la última década en Estados Unidos, lo cual, sigue siendo la principal causa de muerte en ese país y en el resto del mundo<sup>3</sup>.

El enfoque en SCC se realiza de manera gradual y progresiva, tanto para su diagnóstico como para el tratamiento, buscando en principio identificar y controlar posibles causas no cardíacas del dolor torácico, y a su vez, procurando mejorar la calidad de vida y pronóstico de este conjunto de pacientes<sup>4,5</sup>.

Las guías europeas 2019 sobre SCC refieren diferentes escenarios de presentaciones ya referidos en la introducción de este consenso<sup>6</sup>.

Cuando se pretende valorar el SCC por métodos no invasivos, se deberá tener especial atención en la precisión diagnóstica y probabilidad clínica del método elegido, así como características del paciente, experiencia del centro y disponibilidad local de estas pruebas.

Algunos test diagnósticos pueden tener mayor rendimiento en algunos pacientes respecto a otros. Así, la frecuencia cardíaca irregular y la presencia de calcificación coronaria extensa se asocian con una mayor probabilidad de obtener una calidad de imagen no diagnóstica en la Angio-Tomografía Coronaria (AngioTC), y por lo tanto no se recomienda en este tipo de pacientes<sup>7</sup>.

### 2.1.1 Angiografía

Conforme las guías europeas más recientes, entre las recomendaciones para angiografía coronaria (ACI) como alternativa para diagnosticar SCC, se deberían considerar:

- a) pacientes con probabilidad clínica alta y síntomas graves, mayormente refractarios al tratamiento médico o aquellos que tengan síntomas de angina típica a baja clase funcional y su evaluación clínica indique un alto riesgo de eventos;
- b) evaluación invasiva funcional disponible para ponderar el grado de estenosis antes de la revascularización, excepto en lesiones de muy alto grado (>90% diámetro); y
- c) pacientes con diagnóstico incierto de SCC en pruebas no invasivas, cuando la evaluación funcional invasiva también esté disponible para confirmar el diagnóstico de EC<sup>7</sup>.

En todos los demás escenarios, las diferentes pruebas funcionales no invasivas deberían guiar la estrategia diagnóstica y terapéutica, dado que han sido desarrolladas para detectar EC obstructiva con precisión y eventualmente identificar pacientes que requieran tratamiento invasivo. Estas pruebas difieren ampliamente en su disponibilidad, requisitos, costos y rendimiento diagnóstico, y su análisis escapa al propósito de este escrito.

### 2.1.2 AngioTAC comparado con angiografía coronaria

Un meta-análisis reciente comparó estas estrategias e incluyó 4 ensayos con un total de 5752 pacientes con seguimiento de 24 meses<sup>8</sup>. La edad promedio fue 61 años, 51% mujeres. La probabilidad de EC pre-test fue establecida en el 41%.

En comparación con la derivación directa a ACI (angiografía coronaria), la AngioTC se asoció con riesgos similares de muerte cardiovascular e infarto de miocardio (RR, 0.84 [IC del 95% 0.52 a 1.35]; baja certeza), mortalidad por todas las causas (RR, 0.82 [IC 95% 0.54 a 1.25]; certeza moderada), muerte cardiovascular (RR 0.47 [IC 0.20 a 1.13]; certeza moderada), e infarto de miocardio (RR 1.09 [IC 0.63 a 1.90]; certeza baja) cuando se analizaron estas variables de manera aislada.

Los pacientes remitidos inicialmente a AngioTC tenían menores probabilidades de someterse a una ACI (RR 0.23 [IC 0.22 a 0.25]) y a terapia de revascularización (RR 0.71 [IC 0.63 a 0.80]) en relación con aquellos pacientes remitidos inicialmente a ACI.

La derivación directa a AngioTC en lugar de ACI se asoció a un menor índice de realización de estudios angiográficos y revascularización, sin poder establecerse diferencias en la evolución clínica en términos de mortalidad cardiovascular, IM o mortalidad por todas las causas de manera conjunta o aislada para estos pacientes.

Durante algunos años, pareció primar el concepto de "más es mejor", hasta que numerosos estudios aleatorizados mostraron que las tasas de eventos cardiovasculares mayores (MACE) no se reducen mediante la revascularización coronaria sistemática de rutina, sino que es la evaluación clínica y funcional la que puede ayudar a identificar subgrupos de pacientes de riesgo, como aquellos con angina persistente, función del VI reducida o insuficiencia cardíaca, los cuales

si pueden beneficiarse de una terapia de revascularización dirigida<sup>9</sup>. Cuando la intervención coronaria percutánea se realiza guiada por isquemia, sus resultados se traducen en una mejoría de angina respecto al tratamiento médico aislado, con el impacto positivo sobre la calidad de vida. La AngioTAC coronaria se ha posicionado cada vez más como un método diagnóstico útil, con alta sensibilidad y valor predictivo negativo para la detección de EC, con menor cantidad de ACI y revascularizaciones no imprescindibles<sup>10</sup>.

La utilidad de la ACI de rutina, como parte del seguimiento de pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, fue evaluada en el estudio japonés ReACT (evaluación rutinaria aleatoria con angiografía coronaria para seguimiento de la Intervención Coronaria Percutánea), un ensayo prospectivo, multicéntrico, con 700 pacientes aleatorizados a recibir ACI de rutina como seguimiento entre 8 a 12 meses después de la ICP, comparado esto con el seguimiento clínico solo. Con un seguimiento de 4.6 años, demostró la ausencia de beneficio clínico de la ACI como seguimiento de rutina, a pesar del aumento de las tasas de revascularización coronaria temprana en ese grupo<sup>11</sup>. Una opción similar, en diabéticos sometidos a ICP, y rutinariamente a ACI para el seguimiento, se asoció con mayor incidencia de revascularización y eventos cardiovasculares mayores, sin cambios en las tasas de muerte o re-infarto.

### 2.1.3 Recomendaciones para la evaluación diagnóstica del SCC

Las guías americanas 2023 para pacientes con enfermedad coronaria crónica, ubican a la ACI con una recomendación clase 1 nivel de evidencia B-R (Ensayos randomizados): en pacientes con SCC y un cambio en los síntomas o la capacidad funcional que persiste a pesar del tratamiento médico óptimo, se recomienda la angiografía coronaria invasiva para guiar la toma de decisiones terapéuticas con el objetivo de mejorar los síntomas anginosos<sup>11</sup>.

### 2.1.4 Recomendaciones para la estratificación de riesgo y pronóstico del SCC

**Recomendación clase 1, con nivel de evidencia B-NR (no randomizado):** en SCC se recomienda que la estratificación del riesgo incorpore toda la información disponible, incluidos los resultados de las pruebas de diagnóstico cardiovascular no invasivas, ACI o ambas, o el uso de pruebas de riesgo validadas y scores propuestos para clasificar a pacientes como riesgo anual bajo (<1%), intermedio (1%-3%) o alto (>3%) de sufrir enfermedades cardiovasculares.

### 2.1.5 Recomendaciones relacionadas con el tratamiento

**Recomendación clase 1 nivel de evidencia A:** recomendar la ACI para los pacientes con SCC con función sistólica del VI recientemente reducida, IC clínica o ambas, en quienes una valoración de la EC está indicada para guiar una eventual revascularización.

**Recomendación clase 3 nivel de evidencia A:** no se debe contemplar la ACI para la estratificación del riesgo de for-

ma rutinaria en pacientes sin disfunción sistólica de VI, sin insuficiencia cardíaca, dolor torácico estable refractario al tratamiento médico óptimo y/o pruebas no invasivas sugestivas de enfermedad significativa (>50%) del tronco de Coronaria Izquierda

Cada recomendación debe ser puesta en el contexto de cada centro y disponibilidad de un estudio determinado. En la Argentina existen infinitas realidades asistenciales, casi tantas como su extensa geografía. Se quiere significar con esto, que muchas veces el mejor estudio a realizar para la evaluación de un SCC no es el ideal, sino el posible.

La AngioTC requiere de al menos un tomógrafo de 64 detectores, cuando lo ideal es 128 o más, a fin de obtener imágenes fidedignas y diagnósticas. Condiciones del paciente como obesidad, alta probabilidad de calcificaciones coronarias extensas, puntuaciones de calcio previas > a 1000 unidades Agatston, By pass coronarios o stents que causan artefactos, taquicardia y/o arritmias que dificulten el gatillado con el electrocardiograma, son algunas de las condiciones que no pueden obviarse al momento de indicar un estudio. Se debe tener muy en cuenta que las pruebas funcionales en muchas ocasiones ofrecen mejores respuestas que las exploraciones anatómicas. El punto es entonces la disponibilidad y la oportunidad temporal de realizar una u otra, basando el irremplazable criterio médico en el exacto conocimiento de la clínica del paciente y el contexto asistencial.

### 2.1.6 Bibliografía

- Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, et al. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation* **2016**; 133: 1916 – 1926.
- Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al; Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J* **2022**; 43: 716 - 799.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* **2023**; 44: 3720 - 3826.
- Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* **2010**; 362: 886 - 895.
- Joshi PH, de Lemos JA. Diagnosis and management of stable angina: a review. *JAMA* **2021**; 325: 1765 - 1778.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* **2020**; 41: 407 - 477.
- Gueret P, Deux JF, Bonello L, et al. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the prospective national multicenter multivendor EVASCAN study). *Am J Cardiol* **2013**; 111: 471 – 478.
- Andrea Zito, Galli M, Biondi-Zoccai G, et al. Diagnostic Strategies for the Assessment of Suspected Stable Coronary Artery Disease - A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* **2023**; 176: 817 – 826.
- Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Healthstatus outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med* **2020**; 382: 1408 – 1419.
- Shiomi H, Morimoto T, Kitaguchi S, et al. The ReACT Trial: Randomized valuation of Routine Follow-up Coronary Angiography after Percutaneous Coronary Intervention Trial. *J Am Coll Cardiol Intv* **2017**; 10: 109 – 117.
- Writing Committee Members; Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients with Chronic Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* **2023**; 82: 833 – 955.

### 2.2.1 Utilización de ultrasonido intracoronario

En pacientes con SCC, los resultados de las pruebas invasivas o no invasivas, por sí solas, en muchas ocasiones son insuficientes para estratificar con precisión el riesgo futuro anual de un individuo de muerte cardiovascular o IAM no fatal<sup>1,2,3</sup>. Los médicos deben integrar los resultados de las pruebas cardiovasculares con variables demográficas, sociales y médicas, y utilizar modelos de predicción de riesgo validados, cuando estén disponibles, para estimar el riesgo cardiovascular anual. Aunque múltiples ensayos aleatorios han demostrado que la revascularización de rutina no conduce a una reducción de eventos cardiovasculares, una evaluación integrada de síntomas y riesgos puede ayudar a identificar subconjuntos de pacientes, como aquellos con angina persistente, función reducida del VI o IC, que pueden beneficiarse de la revascularización de rutina<sup>1,2</sup>.

El IVUS (ultrasonido intracoronario) es una modalidad de imagen invasiva y segura que, a través de imágenes ultrasonográficas, permite visualizar la estructura de la pared vascular, identificando con precisión la presencia de enfermedad arterial coronaria en sus diferentes etapas, así como los cambios dinámicos del vaso coronario antes, durante y después de la angioplastia coronaria. También realiza mediciones cuantitativas, como la valoración del tamaño del vaso, el área luminal, el tamaño de la placa, su distribución y, en cierta medida, su composición<sup>3</sup>.

### 2.2.2 Evaluación de la estenosis intermedia

En uno de los estudios pioneros que utilizó IVUS para evaluar lesiones intermedias, Abizaid et al demostraron que, en coronarias nativas con un diámetro de referencia entre 3-3,5 mm, un área luminal mínima  $\geq 4 \text{ mm}^2$  y/o un diámetro luminal mínimo  $>2 \text{ mm}$  se asociarían con supervivencia libre de eventos (muerte, IAM y TLR, revascularización de lesión tratada) superior al 95% en el seguimiento a mediano plazo<sup>4</sup>. Recientemente, una serie de estudios revisó la cuestión de cuál sería el mejor valor de corte de IVUS, incluida la ampliación de la aplicabilidad del método a escenarios no investigados previamente (por ejemplo, vasos finos), con el objetivo de correlacionar la evaluación anatómica con la presencia de isquemia, utilizando métodos de evaluación funcional, especialmente FFR (reserva del flujo fraccional)<sup>5</sup>. Cabe destacar que, incluso cuando los valores de corte del área luminal se adaptan al tamaño del vaso, la correlación con la FFR, así como con la sensibilidad y especificidad del IVUS sigue siendo baja y por debajo de lo deseado<sup>6</sup>. Siempre es importante resaltar que el valor de área luminal  $\geq 4 \text{ mm}^2$  (o cualquiera de los nuevos valores propuestos) puede utilizarse como criterio de seguridad para no indicar intervención. La decisión de intervenir es mucho más compleja e involucra otras variables importantes (cuadro clínico, riesgo/beneficio).

Estudios recientes demuestran que, en comparación con FFR, el IVUS, cuando se utiliza para evaluar lesiones intermedias, resulta en más intervenciones coronarias, sin que esto se traduzca en beneficio clínico a mediano plazo, es

decir, no es un método costo-efectivo para este propósito<sup>7</sup>. En la evaluación de lesiones intermedias/ambiguas en el tronco de coronaria izquierda (TCI), el papel del IVUS está mejor definido. Debido a algunas particularidades de ese segmento coronario (pequeña extensión, dificultad de visualización por la cúspide aórtica, y superposición de ramas en la bifurcación), muchas veces el cardiólogo intervencionista se ve obligado a recomendar procedimientos de revascularización innecesarios, y viceversa. Al evaluar una lesión de TCI, generalmente se considera una lesión significativa con un diámetro luz mínima  $<2 \text{ mm}$  y/o área luminal  $\leq 5,5\text{-}6 \text{ mm}^2$ <sup>8,9</sup>. Más recientemente, Park et al propusieron reducir el valor de corte para detectar lesión significativa en TCI a  $4,5 \text{ mm}^2$ , pero quizás este valor aún merezca una mejor validación en términos de su capacidad para predecir resultados clínicos<sup>10</sup>.

Además, este método de imagen puede ser útil para identificar la extensión de la lesión del TCI y definir si existe afectación de las arterias descendente anterior y circunfleja, especialmente cuando la placa aterosclerótica evaluada se localiza en la porción distal del TCI.

### 2.2.3 Guía de intervenciones coronarias

A partir de estudios utilizando esta modalidad de imagen, fue posible comprender el modo de acción de los stents y, sobre todo, comprender los principales mecanismos relacionados con su fracaso a corto y largo plazo (hipo expansión, cobertura incompleta de la placa, aposición incompleta en la pared arterial).

En cuanto al impacto del uso rutinario de IVUS en la mejoría de los resultados clínicos, existen estudios y meta-análisis que apuntan a un probable beneficio del uso de esta modalidad de imagen para guiar la implantación del stent, especialmente en escenarios más complejos, a pesar de ciertas limitaciones metodológicas, especialmente con respecto a la ausencia de criterios definitivos para la implantación "óptima" de stent mediante IVUS<sup>11</sup>. Recientemente, Witzentichler et al, utilizando un modelo de puntuación de propensión y evaluando a más de 8.000 pacientes incluidos en el *Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents* (ADAPT-DES), demostraron que individuos sometidos a ICP guiada por IVUS (39% de la población total del estudio) tuvieron una reducción del 60% en la aparición de trombosis del stent, del 34% en la aparición de IAM mortal y 30% en la tasa combinada de eventos CV (muerte, IAM no mortal y necesidad de nueva RLT), todos ellos significativos desde el punto de vista estadístico<sup>12</sup>.

Recientemente, también se ha propuesto el uso de IVUS en casos de fracaso de la ICP (re-estenosis/trombosis), donde podría ayudar a identificar la causa del problema (hipoexpansión, cobertura incompleta de la placa), así como guiar en la elección de la mejor opción terapéutica.

### 2.2.4 Evaluación de la enfermedad vascular del injerto

El IVUS también se puede utilizar para detectar tempranamente la presencia de vasculopatía postrasplante. Estudios

angiográficos seriados han demostrado que entre 10-20% de pacientes sometidos a trasplante desarrollan enfermedad coronaria obstructiva dentro del primer año de evolución, y esta tasa puede alcanzar el 50% dentro de los 5 años de seguimiento. La fase inicial de esta enfermedad, marcada por un engrosamiento (> 0,5 mm) de la capa neointima, generalmente no se observa en la angiografía y se puede identificar tempranamente mediante IVUS hasta en el 50% de los casos, dentro del primer año de evolución<sup>13</sup>.

### 2.2.5 Bibliografía

- 1 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503 – 1516.
- 2 Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 1395 – 1407.
- 3 Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and 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 -1492.
- 4 Abizaid AS, Mintz GS, Mehran R, et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty was not performed based on intravascular ultrasound findings: importance of lumen dimensions. *Circulation* 1999; 100: 256 - 261.
- 5 Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve. *Am J Cardiol* 2001; 87: 136 - 141.
- 6 Waksman R, Legutko J, Singh J, et al. FIRST: Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound Relationship Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 917 - 923.
- 7 Nam CW, Yoon HJ, Cho YK, et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention in intermediate coronary artery disease: fractional flow reserve-guided versus intravascular ultrasound-guided. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 812 - 817.
- 8 Abizaid AS, Mintz GS, Abizaid A, et al. One-year follow-up after intravascular ultrasound assessment of moderate left main coronary artery disease in patients with ambiguous angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 707 - 715.
- 9 Jasti V, Ivan E, Yalamanchili V, et al. Correlations between fractional flow reserve and intravascular ultrasound in patients with an ambiguous left main coronary artery stenosis. *Circulation* 2004; 110: 2831 - 2836.
- 10 Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, et al. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 868 - 874.
- 11 Ahn JM, Kang SJ, Yoon SH, et al. Meta-analysis of outcomes after intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided drug-eluting stent implantation in 26,503 patients enrolled in three randomized trials and 14 observational studies. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1338 - 1347.
- 12 Howard-Alpe GM, de Bono J, Hudsmith L, et al. Coronary artery stents and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007; 98: 560 - 574.
- 13 Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1532 - 1537.

## 3- REVASCULARIZACIÓN CON ANGIOPLASTIA / CIRUGÍA

La toma de decisiones a la hora de elegir una estrategia de reperfusión en estos pacientes debe tener en cuenta la evidencia disponible, y una serie de factores de gran importancia en la evaluación de cada caso en particular. Estos son: presencia de síntomas a pesar del tratamiento médico óptimo (TMO), mejoría del pronóstico, evaluación funcional utilizando

pruebas evocadoras de isquemia o métodos invasivos, opinión de un "heart team" y la consideración del paciente.

Las recomendaciones actuales se basan en los resultados de los principales ensayos o meta-análisis, aunque no abordan el tema de manera consistente ni responden todas las preguntas de manera integral. Algunos estudios comienzan con el diagnóstico de enfermedad coronaria comprobada angiográficamente (y la decisión de revascularización ya tomada), mientras que otros comienzan antes en la presentación clínica<sup>1,2</sup>.

Existe suficiente evidencia para reconocer que la revascularización en pacientes con SCC mejora los síntomas, la calidad de vida, la capacidad funcional con menor requerimiento de fármacos en comparación al TMO aislado<sup>3</sup>. La revascularización mediante angioplastia (ICP) o cirugía (CABG) debería intentar eliminar de manera eficaz la isquemia miocárdica y sus manifestaciones clínicas adversas en los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva significativa, además de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, incluidos el infarto de miocardio y la muerte de causa cardiovascular, como lo han demostrado varios estudios clínicos al respecto<sup>4</sup>.

En lo que respecta a la mejora de la supervivencia en SCC, los resultados son más variables, ya que numerosos estudios y meta-análisis han demostrado un efecto nulo de la revascularización sobre la muerte (por todas las causas), teniendo en cuenta que la población analizada presentaba una carga aterosclerótica baja<sup>5,6</sup>. Los predictores de supervivencia incluyen la gravedad anatómica y funcional de la enfermedad, la función del VI, y presencia de comorbilidades como diabetes y disfunción renal. Para pacientes con ECVC y disfunción del VI (particularmente FEVI <35%) y aquellos con enfermedad del tronco común izquierdo, se ha demostrado que la CABG es superior al tratamiento médico solo para mejorar la supervivencia (*Tabla 1*).

El estudio ORBITA, comparó la ICP con placebo (procedimiento simulado) en pacientes con enfermedad coronaria estable de 1 vaso (estenosis >70%) y función del VI conservada, que presentaban por primera vez síntomas moderados de angina (clase II de la Canadian Cardiovascular Society [CCS] en el 59% de los pacientes durante 9 meses). Tras 6 semanas de optimización del tratamiento farmacológico y una prueba de esfuerzo cardiopulmonar basal, se randomizó un total de 200 pacientes (105 asignados a ICP y 95 a placebo). A las 6 semanas la variable principal de incremento del tiempo de ejercicio no fue significativamente diferente, aunque las estimaciones fueron imprecisas (ICP menos placebo: 16,6 seg; IC95%; -8,9 a 42,0; p=0,20)<sup>7</sup>.

Los resultados de este estudio plantean el interrogante de si, el alivio de los síntomas tras la ICP en el contexto específico del SSC de un único vaso está relacionado en parte con el efecto placebo. Las limitaciones del estudio fueron el corto periodo de observación (6 semanas), la inclusión de sujetos con síntomas leves (25% clase 0-I de la CCS), la desigualdad entre ambos grupos en el porcentaje de lesiones ostiales y proximales (el 37 frente al 57%; p=0,005), pérdi-

TABLA 1.

Indicaciones de revascularización en pacientes con síntomas o isquemia

EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD ANATÓMICA O FUNCIONAL	Clase de evidencia	Nivel de evidencia	
POR SINTOMAS	Enfermedad de tronco $\geq 50\%$	I	A
	Estenosis de DA $\geq 70\%$	I	A
	Enfermedad 2-3 vasos con estenosis $\geq 50\%$ y con deterioro de la FSVI ( $\leq 35\%$ )	I	A
	Área de isquemia $>10\%$ o FFR alterado	I	B
	Enfermedad de un vaso $\geq 70\%$	I	C
POR SINTOMAS	Estenosis significativa, en presencia de angina limitante o equivalente con respuesta insuficiente al TMO.	I	A

da en el seguimiento y potencia estadística insuficiente. No obstante, los resultados del estudio muestran la importancia del tratamiento médico óptimo en los SCC.

### 3.1 Revascularización mediante angioplastia

El estudio FAME 2 comparó el TMO versus la revascularización con ICP guiada por FFR ( $<0,80$ ) en al menos un vaso, en pacientes con SCC, mediante la utilización de stents liberadores de drogas de última generación<sup>8</sup>. A los tres años de seguimiento, el punto final combinado (muerte, infarto de miocardio y revascularización urgente) fue significativamente menos frecuente en el grupo intervención guiada (10,1% vs. 22%;  $p<0,001$ ) pero a expensas únicamente de la necesidad de revascularización urgente (4,3% vs. 17,2%;  $p<0,001$ ). La ICP demostró una mejoría de la angina (10,2% vs. 28,5%) al mes y a los 3 meses de seguimiento (5,2% vs. 9,7%) a pesar de observarse una tasa considerable de cross-over en el grupo de TMO.

En pacientes con enfermedad de múltiples vasos, la evaluación de la frecuencia de la angina y la calidad de vida en los estudios SYNTAX, FREEDOM y EXCEL demostraron de manera homogénea una mejoría temprana y mantenida de los síntomas con la ICP (guiada por FFR) y la CABG en el seguimiento a largo plazo<sup>9,10,11</sup>.

En el ensayo REVIVED-BCIS 2, la ICP entre pacientes con FEVI  $<35\%$  no mejoró los eventos cardiovasculares ni la sobrevida, en un seguimiento de 3,4 años<sup>12</sup>.

### 3.2 Revascularización mediante cirugía de revascularización miocárdica

La superioridad de la CABG frente al TMO inicial se estableció en un meta-análisis de 7 estudios, que demostró un beneficio en términos de supervivencia con la CABG para pacientes con SCC y enfermedad significativa de TCI y/o 3 vasos, sobre todo cuando involucraba la arteria descendente anterior<sup>13</sup>.

Un meta-análisis en red que incluyó a 93.553 pacientes de 100 estudios clínicos, comparó una estrategia de TMO inicial frente a revascularización, y demostró mayor supervivencia (RR=0,80; IC95%, 0,63-0,99) y reducción del riesgo

de IAM (RR=0,79; IC95%, 0,83-0,99) en los pacientes sometidos a CABG<sup>14</sup>.

El estudio STICH aleatorizó a 1.212 pacientes con SCC y FEVI  $\leq 35\%$  a TMO vs CABG. Los resultados del seguimiento a 10 años mostraron una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas (59% vs. 66%; HR=0,84; IC95%, 0,73-0,97;  $p=0,02$ ) y cardiovascular (41% vs. 49%; HR=0,79; IC95%, 0,66-0,93;  $p=0,006$ )<sup>15</sup>. Sin embargo, la evidencia de que el cambio en este desenlace fue tan tardío (a partir de los 3 años y medio), y la implicancia de seguimiento de una cohorte por tantos años (sub-estudio STICHES), con posibles co-intervenciones y contaminaciones, han planteado dudas metodológicas y en lo práctico sobre este hallazgo.

Estudios más antiguos sugirieron un beneficio en la mortalidad con la CABG, muchos meta-análisis recientes apuntan a un efecto nulo general de la revascularización sobre la muerte por todas las causas<sup>16,17,18,19</sup>.

Algunas razones que explican estos resultados son los avances en el manejo del tratamiento médico y una menor tasa de mortalidad de los SCC en la era contemporánea. Por ejemplo, la mortalidad anual en el grupo TMO del estudio ACME-2 (ICP vs. TMO en enfermedad de 2 vasos) fue del 4,0%, mientras que resultó del 1% en FAME-2 y del 1,6% en ISCHEMIA<sup>19</sup>. Muchos de estos estudios tuvieron altas tasas de cross-over y muchos pacientes tenían baja complejidad angiográfica. También cabe mencionar que se han desarrollado numerosos avances técnicos en el campo de la revascularización para la CABG e ICP.

Subgrupos con beneficio en mortalidad de la CABG sobre el TMO son los pacientes con enfermedad multivaso, disfunción ventricular izquierda moderada a severa (FEVI  $<35\%$ ) y enfermedad de tronco.

### 3.3 Angioplastia comparada con Cirugía de Revascularización miocárdica

La elección del método de revascularización de estos pacientes, deberá basarse en una serie de factores a tener en cuenta a la hora de la toma de decisiones, entre ellas: características clínicas del paciente, comorbilidades, mortalidad quirúrgica,

TABLA 2.

Recomendaciones sobre el tipo de revascularización para pacientes con enfermedad coronaria estable y anatomía coronaria adecuada

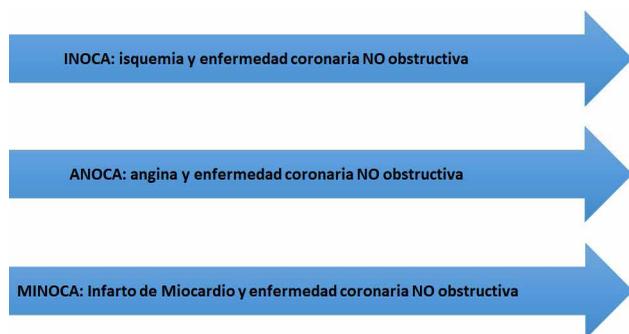
EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD	CABG		ICP	
	Clase de evidencia	Nivel de evidencia	Clase de evidencia	Nivel de evidencia
Enfermedad de un vaso				
Sin estenosis en DA proximal	IIB	C	I	C
Con estenosis en DA proximal	I	A	I	A
Enfermedad de dos vasos				
Sin estenosis en DA proximal	IIB	C	I	C
Con estenosis en DA proximal	I	B	I	C
Enfermedad de tronco				
Syntax bajo (0-22)	I	A	I	A
Syntax intermedio (23-32)	I	A	IIA	A
Syntax alto (>32)	I	A	III	B
Enfermedad de 3 vasos				
Syntax bajo (0-22)	I	A	I	A
Syntax intermedio/alto (≥23)	I	A	III	B
Enfermedad de 3 vasos y diabetes				
Syntax bajo (0-22)	I	A	IIB	A
Syntax intermedio/alto (≥23)	I	A	III	A

fragilidad, complejidad de la anatomía coronaria y la necesidad de lograr una revascularización completa o no<sup>20</sup>.

Los distintos scores de riesgo disponibles, con sus aciertos y limitaciones, siempre deben ser tenidos en cuenta, como una herramienta más a la hora de guiar la toma de conducta. Un equipo multidisciplinario ("heart team"), que incluya a un cardiólogo clínico, un cardiólogo intervencionista, un cirujano cardíaco y otros especialistas cardiovasculares, se ha convertido en un componente crítico a la hora de decidir una estrategia de revascularización. Las situaciones ideales para la consideración del *Heart Team* incluyen pacientes con enfermedad coronaria compleja/enfermedad multivaso, condiciones comórbidas que podrían afectar el éxito de la estrategia de revascularización, y otras situaciones clínicas o sociales que pueden afectar los resultados. Las decisiones de tratamiento deben centrarse en el paciente, incorporar sus preferencias y objetivos e incluir la toma de decisiones compartida entre los médicos y los pacientes. Por ejemplo, puede haber pacientes que prefieran la revascularización incluso si no reciben aún tratamiento médico óptimo (Tabla 2).

### 3.4 Bibliografía

- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 991 - 1001.
- Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation* 2018; 137: 480 - 487.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503 - 1516.
- 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 - 468.
- Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2010; 122: 949 - 957.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283 - 1291.
- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 31 - 40.
- Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Three-Year Follow-Up of the FAME 2 Trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation* 2018; 137: 480 - 487.
- Baron SJ, Chinnakondepalli K, Magnuson EA, et al. Quality-of-Life after Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left-Main Disease: Results from the EXCEL Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 3113 - 3122.
- Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, et al. Quality of Life After Surgery or DES in Patients With 3-Vessel or Left Main Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2039 - 2050.
- Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, et al. Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1581 - 1590.
- Perera D, Clayton T, O'Kane PD, et al., for the REVIVED-BCIS2 Investigators. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1351 - 1360.
- Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, 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 - 570.
- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g3859.
- Chew DS, Cowper PA, Al-Khalidi H, et al. Cost-effectiveness of coronary artery bypass surgery versus medicine in ischemic cardiomyopathy: the STICH randomized clinical trial. *Circulation* 2022; 145: 819 - 828.
- Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2021; 42: 4638 - 4651.
- Laukkanen JA, Kunutsor SK. Revascularization versus medical therapy for the treatment of stable coronary artery disease: a meta-analysis of contemporary randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2021; 324: 13 - 21.

**FIGURA 1.**

Síndromes Coronarios Crónicos con arterias angiográficas normales o lesiones coronarias no significativas

- 18 Hochman JS, Anthopolos R, Reynolds HR, et al. Survival after invasive or conservative management of stable coronary disease. *Circulation* 2023; 147: 8 – 19.
- 19 Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, et al. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Circulation* 2020; 142: 841 – 857.
- 20 Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 964 – 976.

#### 4- ANGINA CON ARTERIAS ANGIOGRÁFICAS NORMALES O LESIONES CORONARIAS NO SIGNIFICATIVAS (INOCA)

La enfermedad coronaria no obstructiva está presente en >50% de pacientes tras someterse a una angiografía coronaria electiva, y se asocia con un mayor riesgo de muerte por todas las causas e infarto. INOCA se refiere a la presencia de isquemia miocárdica causada por disfunción vasomotora coronaria sin obstrucción coronaria, el suministro-demanda de oxígeno del miocardio, puede ser causado por disfunción microvascular, vasoespasmo coronario o ambos<sup>1</sup>. Se denomina ANOCA a la angina sin lesiones coronarias obstructivas, y MINOCA infarto en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva. La angina es la manifestación clínica de la enfermedad coronaria, la disfunción microvascular y angina vasoespástica. Es más común en mujeres. Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología y American Heart Association recomiendan que una estenosis entre 50-70% sean evaluadas mediante pruebas de inducción de isquemia o de reserva de flujo fraccional (FFR), para definir beneficio de revascularización y relación con anomalías en la vasculatura coronaria y/o disfunción de la microcirculación<sup>2</sup>. Las guías de revascularización coronaria del American College of Cardiology (ACC) definen como lesiones significativas estenosis  $\geq 70\%$  de arterias coronarias epicárdicas, y  $\geq 50\%$  a la enfermedad del tronco de coronaria izquierda (Figura 1)<sup>2,3</sup>.

No es sencillo identificar pacientes con INOCA porque existen múltiples causas de dolor torácico e isquemia miocárdica. Por tanto, la anamnesis cuidadosa y detallada, la evaluación de factores de riesgo, y exploración física son requisitos previos para discriminar el origen no cardíaco del dolor

torácico. Su prevalencia fue evaluada en un análisis post hoc del ensayo ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectness With Medical and Invasive Approaches*), el cual informó que era de 13 % con métodos no invasivos. La prevalencia aumentó durante la última década como resultado del creciente reconocimiento de este diagnóstico. Una cohorte retrospectiva de Dinamarca con 11.223 pacientes, mostró que pacientes sintomáticos con arterias coronarias normales tenían 3 veces mayor riesgo de hospitalización y 2,3 veces mayor riesgo de repetir la angiografía. Un meta-análisis reciente informó que aproximadamente la mitad de pacientes con lesiones coronarias no obstructivas tienen enfermedad coronaria microvascular y/o espasmo arterial coronario, lo que indica que un número sustancial de pacientes con INOCA están infradiagnosticados en la clínica diaria<sup>1</sup>.

Respecto al pronóstico, un meta-análisis de 54 estudios con 35.039 pacientes con INOCA informó una incidencia agrupada de muerte por todas las causas e infarto de miocardio no fatal de 0,98 por 100 persona-año<sup>4</sup>.

#### 4.1 Fisiopatología

Los mecanismos que contribuyen al INOCA-MINOCA son multifactoriales y pueden operar solos o combinados. Hay varios subtipos de INOCA, y cada uno de ellos debe tratarse según su mecanismo subyacente específico. La evaluación invasiva es el primer paso en el diagnóstico. Las pruebas de provocación adicionales ayudan a identificar el componente vasoespástico en estos pacientes<sup>5</sup>.

El sistema arterial coronario se compone de 3 compartimentos: arterias coronarias epicárdicas, prearteriolas y arteriolas. Cada compartimento tiene diferentes tamaños y funciones con bordes ininterrumpidos. La isquemia miocárdica puede originarse en cualquier parte de este sistema arterial coronario<sup>1,5,6</sup>.

Se describen diferentes fenotipos de INOCA según su mecanismo fisiopatológico:

- **Enfermedad coronaria microvascular:** anomalías estructurales y/o funcionales en el sistema microvascular. Se produce una limitación en la capacidad vasodilatadora y de conductancia absoluta del sistema microvascular. Asociada a factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, hipertrofia ventricular o miocardiopatías. Está presente en más del 50% de los casos<sup>3</sup>.

- **Angina vasoespástica epicárdica:** respuesta hiperreactiva del segmento de la arteria coronaria epicárdica a los estímulos vasoconstrictores. Caracterizada por dolor torácico en reposo no asociado con una mayor demanda de oxígeno del miocardio, dolor torácico con variación diurna frecuentemente en la noche o temprano a la mañana, y una pronta respuesta a nitroglicerina. Es mayor en países asiáticos. Presente en aproximadamente 20-25 % de los casos, ya sea a nivel epicárdico, microvascular o ambos<sup>3</sup>.

- **Angina vasoespástica microvascular:** espasmo de células musculares lisas vasculares en vasos pre arteriolas y arteriolas. Los mecanismos posibles son un aumento de la

liberación de sustancias vasoconstrictoras, aumento de la susceptibilidad de las células musculares lisas vasculares, o aumento anormal del tono simpático. Pueden ocurrir espasmos epicárdicos y microvasculares simultáneamente<sup>3</sup>.

- **Enfermedad difusa enmascarada:** la angiografía coronaria puede subestimar la aterosclerosis coronaria difusa. La evaluación fisiológica invasiva y/o las imágenes coronarias intravasculares pueden revelar aterosclerosis coronaria oculta<sup>3</sup>.

#### 4.2 Métodos diagnósticos

La angina y enfermedad no obstructiva se asocian con un mayor riesgo de eventos clínicos adversos<sup>1</sup>. El bajo rendimiento diagnóstico de la ACI puede explicarse por la presencia de: a) estenosis con severidad angiográfica leve o moderada, o estrechamiento coronario difuso, con significado funcional subestimado identificado por ICP; b) trastornos afectando el dominio microcirculatorio que escapan a la resolución de técnicas angiográficas; y c) estenosis dinámicas de vasos epicárdicos causadas por espasmo coronario o puentes intramiocárdicos que son evidente durante angio-TAC o ICP<sup>3</sup>. Las mediciones de la presión intracoronaria son útiles para sortear el primero de estos escenarios. Pacientes con angina y/o isquemia miocárdica mostrando estenosis coronarias con valores de FFR o iwFR no isquémicos se puede etiquetar como que tiene enfermedad epicárdica no obstructiva<sup>6,7</sup>.

La presencia de síntomas anginosos claros y pruebas no invasivas anormales en pacientes con vasos epicárdicos no obstruidos debe hacer sospechar una causa no obstructiva de isquemia<sup>4</sup>.

La presencia de isquemia miocárdica se puede evaluar por electrocardiograma de esfuerzo, ecocardiografía en reposo o estrés, imágenes de perfusión miocárdica nuclear y resonancia magnética cardíaca. Debido a que los métodos no invasivos se basan en la detección de grandes diferencias regionales en perfusión miocárdica o pared regional o anomalías del movimiento en el ventrículo izquierdo, estas pruebas se ven obstaculizados en su capacidad para diagnosticar enfermedad coronaria, enfermedad microvascular que puede afectar a todo el miocardio o angina vasoespástica que ocurre en una determinada situación específica. La mayoría de las pruebas funcionales no invasivas no pueden proporcionar información anatómica y excluir las enfermedades obstructivas de las arterias coronarias, necesarias para diagnosticar INOCA<sup>3,8</sup>.

La Angio-TAC es una herramienta diagnóstica no invasiva que puede detectar estenosis significativas de las arterias coronarias y placa aterosclerótica coronaria. Su valor predictivo negativo para excluir placa o estenosis coronaria es muy alto. Sin embargo, la presencia de estenosis significativa en Angio TAC no siempre significa isquemia causante de estenosis. Por lo tanto, se debe reconocer que la presencia de estenosis epicárdica o placa aterosclerótica por este método no excluye la posibilidad de INOCA<sup>2,3</sup>.

La microvasculatura coronaria se puede evaluar mediante técnicas no invasivas como la tomografía por emisión de

positrones (PET) o resonancia magnética cardíaca (RNMC), que miden la reserva de flujo coronario (CFR) como la relación del flujo sanguíneo hiperémico en respuesta a vasoactivos como adenosina, dividida por el flujo sanguíneo en reposo. Otro método no invasivo es la ecocardiografía Doppler transtorácica con la medición de CFR, sin embargo, el estándar de oro para el diagnóstico de fenotipos de INOCA requiere pruebas funcionales invasivas coronarias con la medición de CFR e índice de resistencia microvascular (IMR) después infusión de adenosina. Los valores anormales indicativos de CMD son  $\leq 2$  para CFR y  $\geq 25$  para RNMC, respectivamente. La prueba de vasoreactividad con acetilcolina intracoronaria (ACh) evalúa la disfunción coronaria dependiente del endotelio, y puede identificar vasoespasmo epicárdico, espasmo microvascular, o ambos<sup>2,8</sup>.

#### 4.3 Angina microvascular

Los pacientes con angina microvascular suelen tener problemas relacionados con el ejercicio, con evidencia de isquemia en pruebas no invasivas, y estenosis leves (40-50%), en Angio-TAC o ACI<sup>3</sup>.

La angina microvascular secundaria, en ausencia de obstrucción de arterias epicárdicas, puede resultar de condiciones cardíacas o sistémicas, incluyendo hipertrofia del VI (cardiomiopatía hipertrófica), estenosis aórtica y cardiopatía hipertensiva, o inflamación (miocarditis o vasculitis)<sup>3</sup>.

El síndrome X corresponde a disfunción microvascular coronaria (DMC) causante de angina microvascular. La DMC se clasifica en: tipo 1: ausencia de enfermedad miocárdica y presencia de factores de riesgo; tipo 2: presencia de enfermedad miocárdica; tipo 3: asociada a enfermedad coronaria obstructiva; tipo 4: secundaria a revascularización miocárdica y tipo 5: asociada a trasplante cardíaco. Para el diagnóstico de angina microvascular se requiere: presencia de síntomas isquémicos, documentación objetiva de isquemia, ausencia de enfermedad coronaria obstructiva y reserva de flujo coronario reducida y/o espasmo microvascular inducible (*Figura 2*)<sup>3,9</sup>.

#### 4.4 Disfunción microvascular multiorgánica

Una hipótesis unificadora sugiere que la disfunción microvascular de órganos específicos es una expresión de un problema sistémico que empeora con la edad y se acelera por factores de riesgo vascular<sup>10</sup>.

#### 4.5 Futuras directrices

Teniendo en cuenta los factores mencionados respecto a las definiciones de ANOCA, INOCA y MINOCA, y el creciente número de índices estadísticos que representa; es importante otorgar mayor atención a distintas formas de presentación no tan convencionales de SCA y SCC. Hasta 50% pueden tener lesiones angiográficas no significativas. Es fundamental tener presente la epidemiología, semiología de equivalentes anginosos, estudios complementarios, y concluir en un correcto diagnóstico. El tratamiento sugerido actual no difiere del indicado en el Consenso de SCC. La

DISFUNCION ENDOTELIAL		
Factores de riesgo y Comorbilidades	Disminuir óxido nítrico	Nuevas perspectivas
Dejar de fumar	Reducir el estrés oxidativo Aumentar la síntesis de óxido nítrico	Bajar de peso Estatinas
Control hipertensión	Reducir la inflamación vascular Reducir actividad plaquetaria y trombos	GLP-1Ras SGLT2-is
Control de diabetes	Bajar la angina	Terapias Estatinas ACE ARNI
Bajar de peso	Reducir el estrés oxidativo Aumentar la síntesis de óxido nítrico	
CPAP para apnea sueño	Reducir la inflamación vascular Reducir actividad plaquetaria y trombos	

**FIGURA 2.**  
Angina microvascular

-Los pacientes con INOCA están infradiagnosticados en la práctica diaria.  
 -Su presencia está asociada con resultados clínicos desfavorables.  
 - Es clínicamente importante identificar los mecanismos subyacentes.  
 -La evaluación coronaria invasiva, pruebas de evaluación y provocación son necesarias para su diagnóstico.  
 -La gestión específica del mecanismo puede mejorar el pronóstico.

**FIGURA 3.**  
Conclusiones sobre angina con arterias angiográficas normales o lesiones coronarias no significativas

prevención de factores de riesgo y estilo de vida saludable. Para angina microvascular se recomiendan beta bloqueantes, bloqueantes cálcicos, ranolazine, ivabradine, trimetazidina; en cambio para la angina vasoespástica bloqueantes cálcicos, nitratos de acción prolongada y nicorandil, aspirina, estatinas, IECA/ ARNI, ivabradina, inhibidores SGLT2, trimetazidina, nitratos, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón para grupos selectos de pacientes con enfermedad coronaria crónica (Figura 3)<sup>3,9</sup>.

#### 4.6 Bibliografía

- 1 Mehta P, Huang J, Levitt R, et al. Ischaemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): a narrative review. *Atherosclerosis* **2022**; 363: 8 - 21.
- 2 Pepine CJ. ANOCA/INOCA/MINOCA: Open artery ischemia. *Am Heart J Plus* **2023**: 100260.
- 3 Hwang D, Park SH, Koo BK. Ischemia With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Concept, Assessment, and Management. *J Am Coll Cardiol* **2023**; 18: 169 - 184.
- 4 Avtaar Singh SS, Nappi F. Pathophysiology and Outcomes of Endothelium Function in Coronary Microvascular Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Multicenter Study. *Biomedicines* **2022**; 10: 3010.
- 5 Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, et al: Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovascular Research* **2023**; 20:139-150.
- 6 Hansen B, Holtzman JN, Juszczynski C, et al. Ischemia with No Obstructive Arteries (INOCA): A Review of the Prevalence, Diagnosis and Management. *Curr Probl Cardiol* **2023**; 48: 101420.
- 7 Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **2022**; 145: e18 - e114. Erratum en: *Circulation* **2022**; 145: e772.
- 8 Reynolds HR, Diaz A, Cyr DD, et al. Ischemia with nonobstructive coronary arteries: insights from the ISCHEMIA trial. *J Am Coll Cardiol Img* **2023**; 16: 63 - 74.
- 9 Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Col Cardiol* **2021**; 78: e187 - e285.
- 10 Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2023**: zuad107. Doi: 10.1093/ehjacc/zuad107.



30

SOCIEDADES

5

DELEGACIONES

3

ASOCIACIONES

Somos la Sociedad Científica  
que promueve la Cardiología  
en todo el País.

*Somos FAC*