



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**PRONÓSTICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA ESTABLE EN
PACIENTES AMBULATORIOS DE EDAD MAYOR O IGUAL A 75 AÑOS**

**TESIS DOCTORAL
Cristina Ogáyar Luque**

CÓRDOBA 2014

TITULO: *PRONÓSTICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA
ESTABLE EN PACIENTES AMBULATORIOS MAYORES O IGUALES
A 75 AÑOS*

AUTOR: *Cristina Ogáyar Luque*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2014
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**PRONÓSTICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA ESTABLE EN
PACIENTES AMBULATORIOS DE EDAD MAYOR O IGUAL A 75 AÑOS**

**TESIS DOCTORAL presentada por Cristina Ogáyar Luque, licenciada en
Medicina, para optar al grado de doctor por la Universidad de Córdoba.**

DIRECTORES: Dr. Martín Ruiz Ortiz

Dr. José Suárez de Lezo Cruz-Conde

CÓRDOBA 2014



TÍTULO DE LA TESIS: PRONÓSTICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA ESTABLE EN PACIENTES AMBULATORIOS DE EDAD MAYOR O IGUAL A 75 AÑOS.

DOCTORANDO/A: Cristina Ogáyar Luque.

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(Se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El trabajo titulado “Pronóstico de la cardiopatía isquémica crónica estable en pacientes ambulatorios de edad mayor o igual a 75 años” ha sido realizado de manera satisfactoria por Dña. Cristina Ogáyar Luque bajo nuestra dirección en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, en el periodo correspondiente a los años 2009-2013.

Se trata de un estudio en el que se analiza la importancia pronóstica que una serie de variables, de uso sencillo en la práctica clínica habitual, pueden tener sobre una cohorte mediterránea de pacientes ancianos con enfermedad coronaria estable. Consideramos que dicho trabajo es de gran relevancia ya que en la actualidad no existe información sobre el pronóstico de esta enfermedad en este subgrupo de pacientes. Los resultados obtenidos por tanto aportan una información interesante que puede aplicarse a la práctica clínica habitual y que por tanto puede ayudar a definir el pronóstico de estos pacientes, cuyo número es cada vez mayor en nuestra sociedad. Durante su desarrollo, la doctoranda ha adquirido los conocimientos y habilidades necesarios para alcanzar los objetivos marcados al inicio del proyecto.

En este tiempo, parte de los resultados preliminares han sido presentados públicamente en congresos nacionales e internacionales de la especialidad. Destacar además que este trabajo ha conseguido un nivel científico de suficiente relevancia como para derivar en la publicación de artículos científicos en revistas científicas indexadas con los siguientes criterios bibliométricos de calidad:

- Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Ogayar C, Castillo JC et al. Valor pronóstico de la frecuencia cardiaca en reposo en una población general de pacientes con cardiopatía isquémica crónica: un estudio prospectivo, monocéntrico de cohortes. Rev Esp Cardiol 2010;63:1270–80. Factor de impacto: 3.204.
- Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Ogayar C, Anguita M et al. Prognostic impact of baseline low blood pressure in hypertensive patients with stable coronary artery disease of daily clinical practice. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012;14:537–46. Factor de impacto: 2.364.
- Ruiz Ortiz M, Ogayar C, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, Arizón JM, Suárez de Lezo J. Long term survival in elderly patients with stable coronary disease. Eur J Clin Invest. 2013;43(8):774-82. Factor de impacto: 2.834.

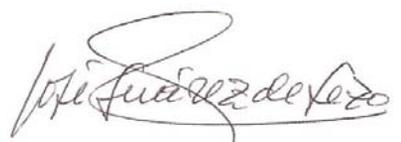
A nuestro juicio reúne los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente y poder optar al grado de Doctor.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 1 de Septiembre de 2014



Fdo.: DR. MARTÍN RUIZ ORTIZ
FEA CARDIOLOGÍA



Fdo.: DR. JOSÉ SUÁREZ DE LEZO CRUZ-CONDE
CATEDRÁTICO DE CARDIOLOGÍA

Agradecimientos

Es enormemente difícil expresar en estas líneas mi agradecimiento al Dr. Martín Ruiz Ortiz, quien a lo largo de estos años, no sólo me ha introducido en el campo de la investigación y me ha transmitido la ilusión y la alegría por cada nuevo hallazgo de este proyecto, y la motivación y las fuerzas para llegar hasta el final, sino que ha sido para mí un ejemplo, tanto desde el punto de vista profesional como personal, apoyándome constantemente en todos los baches que durante este camino nos hemos encontrado. Ha sido un inmenso orgullo haber podido contar con una persona de tan alta calidad humana para realizar mi tesis doctoral.

Al Dr. Suárez de Lezo, por ser referente de trabajo bien hecho, constancia y tenacidad.

A Jose María Bueno, quien fue mi tutor durante mi residencia, por su apoyo y ánimo constantes.

A Salvador Toledano, responsable de la Biblioteca del Hospital Reina Sofía, por su ayuda incondicional y desinteresada.

A la secretaría del Servicio de Cardiología, por su apoyo y ayuda.

A mi padre, con el que comparto profesión, porque durante toda mi vida ha sido ejemplo de constancia y trabajo de alta calidad humana y profesional.

A mi madre, porque siempre que lo he necesitado ha estado ahí para ayudarme, incluso a veces sin darse cuenta, y ha supuesto para mí un gran apoyo y estímulo para darle los empujones que esta tesis necesitaba.

A Jose, al que debo gran parte de lo que ahora soy, porque desde el principio confió en mí y supo que esta tesis llegaría a su fin. Por su apoyo permanente durante todo este tiempo, su ayuda incondicional y su infinita paciencia conmigo. Por estar ahí siempre.

Y a todas aquellas personas, especialmente familia y amigos, que de una manera u otra me han ayudado y apoyado durante la realización de este proyecto.

A JOSE
A MIS HIJOS
A MIS PADRES

I. INDICE

1. INTRODUCCIÓN:	7
1.1. LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA:	9
1.1.1. Concepto, fisiopatología y manifestaciones clínicas:	9
1.1.2. Epidemiología:	13
1.1.3. Factores de riesgo cardiovascular:	18
1.2. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA ESTABLE:	22
1.3. MANEJO DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA:	22
1.3.1. Evaluación clínica:	22
1.3.2. Pruebas de laboratorio:	24
1.3.3. Estudios cardiacos específicos:	27
1.3.3.1. Pruebas diagnósticas no invasivas:	27
1.3.3.2. Técnicas no invasivas para la valoración de la calcificación y la anatomía coronarias:	32
1.3.3.3. Pruebas diagnósticas invasivas:	33
1.3.4. Estrategia de manejo:	34
1.3.5. Estrategia diagnóstica:	35
1.4. PRONÓSTICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA ESTABLE:	38
1.4.1. Datos respecto al pronóstico de la enfermedad coronaria estable en la población general:	38
1.4.2. Datos respecto al pronóstico de la CICE en pacientes ≥ 75 años:	56

1.4.3. En conclusión:.....	59
1.4.4. Factores predictores del pronóstico de la enfermedad coronaria estable:.....	60
1.4.4.1. Factores predictores de pronóstico clínicos:.....	60
1.4.4.2. Factores predictores de pronóstico derivados de exploraciones complementarias:.....	84
1.4.4.3. Otros factores predictores de pronóstico:.....	88
1.5. TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA:.....	90
1.5.1. Manejo general:.....	90
1.5.2. Tratamiento farmacológico:.....	91
1.6. REVASCULARIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA:	98
1.6.1. Cirugía de bypass aortocoronario:.....	98
1.6.2. Injertos arteriales o venosos:.....	99
1.6.3. Cirugía sin circulación extracorpórea:.....	100
1.6.4. Intervención coronaria percutánea:.....	102
1.6.5. Revascularización frente a tratamiento médico:.....	103
1.6.6. Revascularización en pacientes de bajo riesgo:.....	104
1.6.7. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía:.....	108
1.7. SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA:.....	110
2. OBJETIVOS:.....	113
3. MÉTODOS:.....	117
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:	117

3.2.	PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS:	117
3.3.	SEGUIMIENTO:.....	120
3.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	121
4.	RESULTADOS:	125
4.1.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BASALES:	125
4.1.1.	Características generales de la serie:.....	125
4.1.2.	Análisis de subgrupos:.....	125
4.1.2.1.	Características basales de los pacientes por grupos de edad:.....	125
4.1.2.2.	Características basales de los pacientes por sexos:.....	128
4.1.2.3.	Características basales de los pacientes diabéticos frente al resto de la serie:.....	128
4.1.2.4.	Características basales de los pacientes hipertensos frente al resto de la serie:.....	129
4.1.2.5.	Características basales de los pacientes hipercolesterolémicos frente al resto de la serie:	129
4.1.2.6.	Características basales de los pacientes según el hábito tabáquico:.....	130
4.1.2.7.	Características basales de los pacientes según la tensión arterial basal:.....	130
4.1.2.8.	Características basales de los pacientes según su frecuencia cardiaca basal:.....	131
4.2.	DATOS DE SEGUIMIENTO:	154
4.2.1.	Asociaciones univariadas con eventos en el seguimiento:.....	156

4.2.2. Predictores independientes de eventos en los análisis multivariados:.....	181
5. DISCUSIÓN:.....	193
6. CONCLUSIONES:.....	205
7. BIBLIOGRAFÍA.....	209

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN:

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en España¹⁻³. Según las estadísticas provisionales de 2006, ocasionaron 120760 muertes, lo que supone el 32.5% del total (el 28.6% varones y el 36.8% mujeres)⁴.

Se sabe que la mortalidad por causa cardiovascular aumenta exponencialmente con la edad, y representa la causa más frecuente de muerte a partir de los 75 años³.

Desde el año 1996, en España la enfermedad isquémica del corazón es la que ocasiona un mayor número de muertes cardiovasculares (31% en total, un 39% en varones y 25% en mujeres)². De toda la enfermedad isquémica del corazón, el infarto agudo de miocardio (IAM) es la forma más frecuente, con un 61%².

De entre las distintas formas de presentación de la enfermedad coronaria, la cardiopatía isquémica crónica es la que menos atención ha recibido en cuanto al estudio de su pronóstico en nuestro país, de tal modo que, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, no existe ninguna información disponible al respecto. La información sobre dicho pronóstico se extrapola de estudios realizados en otros países⁵⁻¹² donde se han observado tasas de morbilidad y mortalidad por otras formas de enfermedad coronaria distintas a las de nuestro medio. Estos datos hacen plausible la idea de que el pronóstico de la enfermedad coronaria estable no tiene por qué ser similar en una población mediterránea que en otros grupos estudiados.

Por otro lado los pacientes de edad mayor o igual a 75 años con cardiopatía isquémica crónica constituyen un subgrupo infraestudiado tanto en ensayos clínicos¹³⁻¹⁶ como en estudios observacionales^{14,17-19}. Factores pronósticos identificados en población joven como la frecuencia cardíaca²⁰⁻²², la hipertensión²³⁻²⁶, el tabaco²⁷⁻³², la edad^{29,31,32}, el síndrome coronario agudo (SCA) previo^{29,31,32} o la fibrilación auricular³³, han sido pobremente estudiados en este grupo de edad que cada vez está aumentando más en la

población general, y cada vez requieren mayor demanda desde el punto de vista cardiológico.

1.1. LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA:

1.1.1. Concepto, fisiopatología y manifestaciones clínicas:

Se entiende por cardiopatía isquémica la entidad nosológica cuya fisiopatología básica es la isquemia miocárdica causada por la aterosclerosis coronaria³⁴. Entendemos por *isquemia* miocárdica la falta de oxígeno por perfusión insuficiente del miocardio, secundaria a un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno. La causa más frecuente de isquemia miocárdica es la aterosclerosis de las arterias coronarias epicárdicas³⁵.

El aporte de oxígeno al miocardio se determina por la saturación arterial de oxígeno y la extracción de oxígeno por parte del miocardio, que son relativamente fijas bajo circunstancias normales, y por el flujo coronario, que depende de la luz de la arteria coronaria y del tono de la misma. Tanto la luz de la arteria como el tono pueden verse alterados por la presencia de placas ateromatosas en la pared del vaso. Así, cuando aumentan las necesidades del miocardio, como ocurre durante el esfuerzo físico, se produce un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio, dando lugar a un aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad miocárdica y del estrés de la pared del vaso. La isquemia induce la activación del simpático, que a su vez puede empeorar la gravedad de la angina activando una serie de mecanismos, como son el aumento del consumo de oxígeno por parte del miocardio y la vasoconstricción coronaria. La cascada de la isquemia se caracteriza por una secuencia de eventos que dan lugar a anormalidades metabólicas, que pueden provocar alteración de la perfusión miocárdica, disfunción sistólica o diastólica, cambios electrocardiográficos y angina³⁵. La angina puede ser silente, es decir, existir isquemia en ausencia de dolor de pecho. Esta ausencia de dolor puede deberse a duración insuficiente de la isquemia, a daño en

los nervios cardiacos o a inhibidores del dolor de la isquemia cardiaca, tanto a nivel espinal como supraespinal³⁵.

En la mayoría de los pacientes, el sustrato patológico de la angina estable es la aterosclerosis coronaria, que estrecha la luz del vaso (estenosis). Cuando la obstrucción es <40%, se puede mantener el flujo máximo durante el ejercicio. Pero si la estenosis supera el 50% de la luz del vaso, puede producirse isquemia cuando el flujo sea inadecuado para mantener las necesidades metabólicas del miocardio durante el ejercicio o el estrés.

En la angina estable, el umbral de angina puede variar mucho de un día a otro o incluso en el mismo día. La variedad de los síntomas se debe al grado de estenosis y al lugar en el que ésta se produce. Los pacientes con angina estable tienen riesgo de desarrollar un SCA: angina inestable, IAM sin elevación del ST o IAM con elevación del ST. La angina inestable se caracteriza por un empeoramiento brusco de los síntomas anginosos, que se hacen más frecuentes, más graves, con menor umbral o incluso en reposo. El IAM se caracteriza por una angina prolongada (>30 minutos) relacionada con necrosis miocárdica. Tanto si es con elevación del ST o sin ella, ambos se pueden relacionar con un periodo previo de días o incluso semanas de inestabilidad sintomática. El sustrato patológico común del SCA es la erosión, fisura o rotura de la placa de ateroma que junto con la agregación plaquetaria y la trombosis producen la oclusión total o parcial de la luz del vaso. La necrosis miocárdica puede provocar, dependiendo de su extensión, pérdida de masa contráctil, alteraciones segmentarias de la contractilidad, remodelado desfavorable del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica del mismo, que puede dar lugar a insuficiencia cardiaca. Otro posible mecanismo es la insuficiencia mitral provocada por la isquemia o necrosis de los músculos papilares.

La progresión de la enfermedad y la incidencia de eventos agudos no tienen por qué estar necesariamente relacionadas con la gravedad de la estenosis, que podemos observar en la arteriografía. En todos los pacientes están presentes pequeñas placas de ateroma, las cuales tienen una gran posibilidad de romperse. Es por ello que el riesgo de eventos agudos se relaciona con la cantidad total de placas de ateroma que tenga el paciente y la vulnerabilidad de las mismas³⁴.

Otra consecuencia importante de la isquemia es la inestabilidad eléctrica del miocardio, que puede causar taquicardia o fibrilación ventricular. La mayoría de los pacientes que mueren súbitamente por cardiopatía isquémica fallece a consecuencia de arritmias ventriculares malignas inducidas por la isquemia³⁴.

Existen seis formas de presentación clínica de la cardiopatía isquémica: el **IAM**, la **angina estable**, la **angina inestable**, la **isquemia silente**, la **insuficiencia cardíaca** y la **muerte súbita**.

Las molestias torácicas suelen describirse como “dolor de pecho”. La mayoría de los dolores de pecho responden a una causa benigna³⁶. Sin embargo, la gravedad del dolor es un pobre predictor de complicaciones inminentes y graves, como la aparición de un IAM o una parada cardíaca. Esto se debe a que la gravedad de los síntomas que presentan los pacientes no está directamente relacionada con el resultado final. En la práctica clínica habitual es más frecuente que los dolores de pecho se deban a causas músculo esqueléticas que a causa cardíaca (20%)³⁶.

William Heberden fue el primero que introdujo el término de “angina de pecho” en el Royal College of Physicians en 1768, publicada posteriormente en 1772³⁷, en el Medical Transactions of the College. Lo describió como una sensación de

estrangulamiento y ansiedad en el pecho, especialmente asociada al ejercicio. Aunque la etiología patológica no se reconoció hasta varios años después.

La angina de pecho estable es un síndrome clínico frecuente y en ocasiones, incapacitante caracterizado por malestar que se localiza normalmente en el pecho, cerca del esternón, pero se puede sentir en otras partes del cuerpo, desde el epigastrio a la mandíbula inferior o los dientes, entre los omóplatos o en cualquiera de los dos brazos hasta la muñeca y los dedos. El malestar se suele describir como opresión, tensión o pesadez y puede ir acompañado de sensación de constricción o quemazón. La isquemia miocárdica puede inducirse también por miocardiopatía hipertrófica o dilatada, estenosis aórtica u otras enfermedades cardiacas mas raras, en ausencia de enfermedad coronaria ateromatosa obstructiva, que pueden provocar también angina de pecho típica. La angina puede tener una localización atípica y no estar estrictamente relacionada con factores desencadenantes. En la tabla 1 se resumen las definiciones de la angina típica y la angina atípica.

TABLA 1. Clasificación clínica de dolor torácico³⁵

Angina típica (confirmada)	Cumple 3 de las siguientes características:
	1-Malestar retroesternal de duración y tipo característicos
	2-Causado por ejercicio o estrés emocional
	3-Cede con reposo y/o nitroglicerina
Angina atípica (probable)	Cumple 2 de las características citadas
Dolor torácico no cardíaco	Cumple una o ninguna de las características citadas

Una meticulosa elaboración de la historia clínica del paciente sigue siendo la piedra angular en el diagnóstico de la angina de pecho³⁵. En los pacientes con angina

estable resulta muy útil clasificar la severidad de los síntomas utilizando un sistema de gradación como el de la Canadian Cardiovascular Society (tabla 2)³⁸.

TABLA 2. Clasificación de la severidad de la angina según la Canadian Cardiovascular Society³⁸

Clase	Nivel de los síntomas
Clase I	«La actividad normal no causa angina»: Angina secundaria a ejercicio extenuante, rápido o prolongado.
Clase II	«Ligera limitación de la actividad normal»: La angina se presenta al andar o subir escaleras rápidamente, subir cuevas o con el ejercicio después de las comidas, a temperaturas frías, con estrés emocional o sólo durante las primeras horas después de despertarse.
Clase III	«Marcada limitación de la actividad física normal»: La angina se presenta al caminar una o dos manzanas en llano, o un tramo de escaleras a velocidad normal y en condiciones normales*.
Clase IV	«Incapacidad para realizar cualquier actividad física sin malestar» o «angina en reposo»

* Equivalente a 100-200 m

1.1.2. Epidemiología:

Las enfermedades cardiovasculares representan el mayor problema de salud pública a nivel internacional , y a nivel nacional en la población americana³⁹). Se estima que 1 de cada 3 adultos en los Estados Unidos (unos 81 millones de personas) tiene alguna forma de enfermedad cardiovascular, incluyendo 17 millones con enfermedad coronaria y cerca de 10 millones con angina de pecho^{40,41}. Entre las personas de 60-79 años, aproximadamente el 25% de los varones y el 16% de las mujeres tienen enfermedad coronaria y estos datos aumentan a un 37% y 23% entre hombres y mujeres respectivamente a los 80 años⁴¹.

Aunque la tasa de supervivencia de los pacientes con enfermedad coronaria ha ido mejorando constantemente, aún fue responsable de cerca de 380000 muertes en los Estados Unidos durante el año 2010, con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 113 por 100000 habitantes⁴². Aunque se sabe ampliamente que la enfermedad coronaria es la primera causa de muerte en varones, también lo es igualmente para las mujeres, entre las cuales esta enfermedad ocasiona un 27% de las muertes (comparadas con un 22% producidas por el cáncer)⁴³. Además la enfermedad coronaria ocasiona la mayoría de la mortalidad y la morbilidad de la enfermedad cardíaca. Cada año más de 1.5 millones de pacientes tienen un IAM, y muchos más requieren ingreso por angina inestable y para evaluación y tratamiento de su dolor torácico.

Más allá de las necesidades de ingreso hospitalario, muchos pacientes con dolor torácico no pueden llevar a cabo temporalmente actividades habituales durante horas o días, y como consecuencia sufren una disminución de su calidad de vida. Así, en el estudio BARI⁴⁴ (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation), se observó que aproximadamente un 30% de los pacientes nunca volvió a su trabajo después de un intervencionismo coronario, y de un 15%-20% de los pacientes valoraron su propia salud como regular o pobre a pesar de la revascularización.

De forma similar, estudios observacionales sobre pacientes recuperados de un IAM demostraron que 1 de cada 5 pacientes, incluso después de un tratamiento a tiempo de su IAM, aún sufrían episodios de angina 1 año después⁴⁵. Estos datos confirman la impresión clínica ya ampliamente extendida de que la enfermedad coronaria continúa relacionándose con gran morbilidad para los pacientes a pesar de la reducción de las tasas de mortalidad cardiovascular. Los pacientes que han tenido un SCA, como un IAM, tienen riesgo de padecer eventos incluso estando asintomáticos, y se podría considerar que tienen una enfermedad coronaria estable³⁹.

En el 50% de los pacientes, la angina de pecho es la manifestación inicial de la enfermedad coronaria⁴¹. La incidencia de la angina aumenta incesantemente con la edad en las mujeres, mientras que la incidencia de angina en los varones tiene un pico entre los 55-65 años y después disminuye⁴¹. A pesar de la elevada frecuencia y de la importancia de la clínica anginosa, los datos basados en estudios poblacionales son muy limitados, y estos datos infravaloran la verdadera prevalencia de la angina⁴⁶. Las tasas anuales por 1000 habitantes de los nuevos episodios de angina de varones caucásicos son 28.3 para edades entre 65-74 años, 36.3 para 75-84 años y 33 para mayores de 85 años. Para mujeres caucásicas en los mismos grupos de edad, las tasas son 14.1, 20.0 y 22.9 respectivamente. Las tasas para varones y mujeres de raza negra de las mismas edades son de 22.4, 33.8 y 39.5, y 15.3, 23.6 y 35.9 respectivamente⁴³. En un estudio realizado en Finlandia, la incidencia anual ajustada por edad de angina fue de 2.3 en hombres y 1.89 en mujeres por 100 habitantes⁴⁶.

Otras estimaciones de la prevalencia de la enfermedad coronaria crónica sintomática se pueden obtener extrapolando los datos sobre SCA y más específicamente IAM. Aproximadamente la mitad de los pacientes ingresados en el hospital con SCA han tenido previamente angina⁴¹. Una estimación actual es que aproximadamente el 50% de los pacientes que sufren un IAM cada año en los Estados Unidos sobrevive hasta el ingreso⁴¹. Dos estudios sobre población mayor de Olmsted County y Framingham analizaron la tasa de IAM en pacientes con síntomas de angina, y obtuvieron tasas similares de 3-3.5% al año^{47,48}. Sobre esta base podemos estimar que hubo 30 pacientes con angina estable por cada paciente con IAM que tuvo que ser ingresado, lo que representa 16.5 millones de personas con angina en los Estados Unidos. No obstante, desde que los datos aportados por estos estudios fueron recogidos, es probable que el uso de tratamientos médicos mejores y más efectivos, incluyendo la medicación

antianginosa y los procedimientos de revascularización, haya reducido la proporción de pacientes con angina sintomática, aunque aún hay muchos pacientes con síntomas pobremente controlados⁴⁸⁻⁵⁰.

Los costes de los cuidados que requieren los pacientes con enfermedad coronaria son enormes, estimando unos 156 billones de dólares en los Estados Unidos en 2008, tanto directos como indirectos, más de la mitad relacionados con ingresos hospitalarios⁵².

La enfermedad coronaria también es la principal causa de muerte en Europa⁵³⁻⁵⁵ y la primera causa de morbilidad y mortalidad en España^{35,54}. La prevalencia de la angina de pecho en la población europea aumenta marcadamente con la edad, de un 0.1-1% en mujeres de edades comprendidas entre 45 y 54 años a un 10-15% en mujeres de 65-74 años y de un 2-5% en varones de 45-54 años a un 10-20% en varones de 65-74 años. Con base en estos datos se calcula que, en la mayoría de los países europeos, entre 20000 y 40000 individuos por millón de habitantes sufren angina³⁵. Los datos que tenemos sobre la incidencia de la angina de pecho radican de estudios observacionales como el Seven Countries Study^{56,57}, estudios en el Reino Unido^{58,59}, el Israel Ischaemic Heart Disease study⁶⁰, el Honolulu Heart study⁶¹, el Framingham study⁶² y otros⁶³, sugieren que la incidencia de la angina de pecho no complicada es de 0.5% en la población occidental mayor de 40 años, pero con evidentes variaciones geográficas.

Uno de cada 6 hombres y una de cada 7 mujeres morirán en Europa por IAM. La incidencia de ingresos en los hospitales por SCA con elevación del ST varía entre países que pertenecen a la Sociedad Europea de Cardiología⁶⁴. El registro más amplio de SCA con elevación del ST está probablemente en Suecia, donde la incidencia es de 66/100000 habitantes/ año. Datos similares se recogieron en la República Checa⁶⁵, en Bélgica⁶⁴ y en

Estados Unidos⁶⁶ las tasas de incidencia por 100000 habitantes de SCA con elevación del ST descendieron entre 1997 y 2005 de 121 a 77, mientras que las tasas de incidencia del SCA sin elevación del ST aumentaron ligeramente de 126 a 132. Así la incidencia del SCA con elevación del ST está disminuyendo mientras que a su vez de forma concomitante la incidencia del SCA sin elevación del ST está experimentando un incremento⁶⁷. La mortalidad intrahospitalaria de una muestra de pacientes no seleccionada con SCA con elevación del ST en los registros nacionales de varios países de la Sociedad Europea de Cardiología varía entre 6-14%⁶⁸. Varios estudios recientes han resaltado la disminución de la mortalidad a corto y largo plazo del IAM con elevación del ST, paralelamente a un aumento del uso de terapias de reperfusión como cateterismo y trombolisis en primer lugar, y los tratamientos preventivos en segundo lugar^{64,66,69,70}. Sin embargo todavía existe una mortalidad importante de aproximadamente un 12% de pacientes que mueren a los 6 meses⁷¹, aunque las tasas de mortalidad más altas se observan en pacientes de alto riesgo⁷², los cuales justifican continuar con el esfuerzo para mejorar la calidad de los cuidados, la adherencia a las guías clínicas y la investigación.

El diagnóstico del SCA sin elevación del ST es más difícil de establecer que el del SCA con elevación del ST y por lo tanto la prevalencia es más difícil de calcular. Además, en los últimos años se ha introducido una nueva definición de IAM que tiene en cuenta el uso de biomarcadores de daño celular más sensibles y específicos⁷³. En este contexto, la prevalencia del SCA sin elevación del ST, referente al SCA con elevación del ST, se ha determinado por muchos estudios y registros⁷⁴⁻⁸². En general los datos sugieren que la incidencia del SCA sin elevación del ST es más alta que la del SCA con

elevación del ST, como ya se ha comentado anteriormente, y no se encuentra una explicación clara a este cambio^{83,84}.

Hasta la fecha no hay una estimación clara para Europa en su conjunto, debido a la ausencia de un centro común de estadística sanitaria. No obstante la incidencia de la enfermedad es muy variables entre los países de Europa, con un fuerte gradiente oeste-este. Las incidencias más altas y las tasas de mortalidad están sobre todo en centro y este de Europa.

1.1.3. Factores de riesgo cardiovascular:

Los factores de riesgo cardiovascular son un conjunto de variables, como por ejemplo la hipercolesterolemia, relacionadas con el riesgo de sufrir eventos arterioscleróticos³⁴. Representan una serie de circunstancias que se asocian con la mayor aparición de la enfermedad cardiovascular⁹⁰.

Aun cuando se han descrito más de 200 factores de riesgo, sin embargo generalmente se consideran sólo una serie de ellos en la práctica clínica habitual (Tabla 3)⁹⁰. Un hecho importante es la frecuente agrupación y coexistencia de diversos factores de riesgo, cuya coincidencia, en términos de riesgo, no es aditiva, sino casi exponencial, lo que justifica la necesidad de un abordaje global o integral⁹⁰.

En la actualidad, según las Guías de Práctica Clínica los principales factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular radican en los malos hábitos de vida, frecuentes en la población desarrollada, como son el sedentarismo y la comida rica en grasas⁵³.

Fue gracias al Framingham Heart Study⁶² cuando comenzó a realizarse el estudio sistemático de los factores de riesgo en el ser humano, en la primera mitad del siglo XX. El objetivo del mismo era la identificación de los factores o características comunes que contribuían a las enfermedades cardiovasculares, mediante el seguimiento

a largo plazo de un gran número de individuos, grande desde la perspectiva de los años cuarenta. En el momento de su incorporación al estudio todavía no habían manifestado evidencia clínica de la enfermedad. Inicialmente se reclutaron 5209 varones y mujeres con edades comprendidas entre los 30 y 62 años, residentes en Framingham, Massachussets. En 1971, el estudio se enriqueció con la adición de una segunda generación, consistente en 5124 descendientes de la primera generación y sus cónyuges.

TABLA 3: Factores de riesgo usados en la practica clínica habitual⁹⁰

Factores de riesgo mayores e independientes

Tabaquismo
Hipertensión arterial
Concentraciones elevadas de colesterol total y LDL
Concentraciones bajas de HDL
Diabetes mellitus
Edad

Factores de riesgo condicionales

Hipertrigliceridemia
Lipoproteínas de baja densidad pequeñas
Hiperhomocisteinemia
Lipoproteína(a) elevada
Aumento de factores protrombóticos (fibrinógeno)
Marcadores inflamatorios (proteína C reactiva)

Factores de riesgo predisponentes

Obesidad^a
Obesidad abdominal^b
Inactividad física
Historia familiar de enfermedad coronaria prematura
Características étnicas
Factores psicosociales

^aSobrepeso: índice de masa corporal de 25-29 kg/m²; Obesidad: índice de masa corporal > 30 kg/m².

^bCircunferencia de cintura > 102 cm en varones y 88 cm en mujeres.

Durante más de 50 años, el Estudio de Framingham ha contribuido a la identificación de los mayores factores de riesgo cardiovasculares, tales como la hipertensión, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes y el

sedentarismo, así como más recientemente los niveles sanguíneos de triglicéridos, de las HDL, de la lipoproteína (a), de los remanentes de lipoproteínas, de las subfracciones de HDL y LDL y la hiperhomocisteinemia^{62,91}. Estudios similares de observación llevados a cabo en Estados Unidos y otros países aportaron pruebas independientes que respaldaban la idea de “factores de riesgo” relativos a la enfermedad vascular.

El *Seven Countries Study*^{56,57} fue un estudio longitudinal lineal cuyo objetivo se basó en comparar la relación entre el colesterol total en suero y la mortalidad a largo plazo de la enfermedad coronaria en diferentes culturas. Así, midieron el colesterol basal en 12467 hombres entre 40 y 59 años en 16 cohortes localizadas en 7 países diferentes: cinco países europeos, Estados Unidos y Japón. Observaron que en todas las culturas, el colesterol se relaciona de forma lineal con las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria, y el aumento relativo de las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria es el mismo para un aumento del colesterol determinado. Sin embargo hay que tener en cuenta que la edad de los participantes en los estudios no superaba los 60 años^{57,91-93}.

The Cardiovascular Health Study^{19,94} es un amplio estudio observacional longitudinal, sobre enfermedad coronaria e ictus en sujetos mayores de 65 años que estaban libres de enfermedad al iniciar el estudio. El principal objetivo de este estudio fue identificar factores relacionados con la incidencia y el pronóstico de la enfermedad coronaria y cerebrovascular. Se diseñó para determinar la importancia de los factores de riesgo cardiovasculares convencionales en adultos mayores de 65 años, e identificar nuevos factores de riesgo en este grupo de edad, especialmente los que puedan ser protectores o modificables. Se reclutaron 5888 hombres y mujeres en un diseño de base poblacional. Las evaluaciones médicas y de laboratorio se realizaron para identificar la

presencia y severidad de los factores de riesgos tales como la hipertensión, hipercolesterolemia e intolerancia a la glucosa; la enfermedad subclínica como la arterioesclerosis de la carótida, la hipertrofia del ventrículo izquierdo o la isquemia transitoria. Estos análisis permitieron evaluar factores de riesgo en adultos mayores de 65 años, particularmente en grupos infra representados en estudios epidemiológicos previos tales como las mujeres o los muy ancianos.

Una importante aportación al conocimiento de los factores de riesgo cardiovascular la representa el estudio **INTERHEART**⁹⁵. Según dicho estudio, el tabaco, el aumento del cociente Apo B/Apo A1, la hipertensión, la diabetes mellitus, la obesidad abdominal, los factores psicosociales, el bajo consumo de frutas y verduras, el alcohol y la ausencia de una actividad física regular, explican la mayor parte del riesgo de sufrir un IAM a nivel mundial. De entre ellos, el tabaco y la dislipemia representan la mayor parte del riesgo atribuible poblacional.

En nuestro medio destacan varios estudios sobre factores de riesgo, como el estudio **Manresa**⁹⁶, un estudio prospectivo que se inició en 1968, y que mantiene cierto paralelismo en lo que se refiere al diseño y objetivos del estudio con el Framingham Heart Study. Sin embargo, en el estudio de Manresa, la cohorte reclutada fue muy específica, centrada en 1059 varones sanos (o asintomáticos), en el momento de la inclusión en el estudio, con edades comprendidas entre 30 y 59 años. Se observó que en esta cohorte, con tasas relativamente bajas de incidencia y mortalidad coronaria, el consumo de cigarrillos y el valor de colesterol plasmático iniciales se asociaron de manera independiente con la enfermedad coronaria. Y esta relación se mantuvo durante los 28 años de seguimiento.

1.2. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA ESTABLE:

Hablamos de cardiopatía isquémica crónica estable (CICe) o enfermedad coronaria estable cuando un paciente diagnosticado de cardiopatía isquémica, permanece sin cambios clínicos los tres últimos meses, es decir, no presenta eventos coronarios ni cambios en la frecuencia, intensidad, duración o umbral de sus crisis anginosas. Incluye por tanto a pacientes con angina estable y a pacientes que padecieron un SCA o bien fueron revascularizados en el pasado y se encuentran asintomáticos en la actualidad^{36,53,97,98}.

1.3. MANEJO DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA:

El diagnóstico de la CICe es fácil en pacientes con antecedentes de SCA o revascularización previa. Sin embargo en pacientes con dolor torácico y sospecha de enfermedad coronaria es precisa una evaluación diagnóstica más exhaustiva.

El diagnóstico de la angina incluye la valoración clínica, pruebas de laboratorio y estudios cardiacos específicos³⁵ (figura 1).

1.3.1. Evaluación clínica:

a) Dolor torácico:

El examen clínico es el primer paso para evaluar a un paciente con dolor torácico y debería incluirse un análisis detallado de los síntomas, incluidos la calidad, localización, severidad y duración del dolor: irradiación, síntomas asociados, factores desencadenantes y factores aliviadores³⁹.

La angina de pecho causada por isquemia cardiaca dura unos minutos. La localización es normalmente subesternal, y el dolor puede irradiarse al cuello, mandíbula, epigastrio o brazos. El dolor por encima de la mandíbula, por debajo del epigastrio o localizado en otra zona distinta al hemitórax izquierdo raramente es angina. Una vez determinadas las características del dolor hay que determinar la presencia de factores de riesgo cardiovascular: tabaco, hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión, obesidad, síndrome metabólico, sedentarismo o historia familiar de enfermedad coronaria prematura (padre, hermano o hijo antes de los 55 años o madre, hermana o hija antes de los 65 años). Tener historia de enfermedad cerebrovascular o arterial periférica aumenta la probabilidad de enfermedad coronaria.

b) Examen físico:

El examen físico de los pacientes con angina estable es a menudo normal o inespecífico⁹⁹, pero podría revelar otros estados relacionados como insuficiencia cardiaca, enfermedad valvular o miocardiopatía hipertrófica.

c) La radiografía de tórax:

Se utiliza frecuentemente en la valoración de los pacientes con sospecha de enfermedad cardiaca. Sin embargo, en la CICE no ofrece información específica para el diagnóstico o la estratificación del riesgo. Sólo debe solicitarse esta prueba para los pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca, enfermedad valvular o enfermedad pulmonar. Se han relacionado con el pronóstico de la CICE la cardiomegalia, la congestión pulmonar, el crecimiento auricular y las calcificaciones cardiacas³⁵.

d) Diagnóstico diferencial:

En algunos pacientes, los síntomas son muy consistentes, pero en otros la etiología es menos certera y es preciso considerar otros diagnósticos alternativos. Así el dolor de pecho en las mujeres puede relacionarse con disfunción vascular en ausencia de

enfermedad coronaria. La hipertermia¹⁰⁰, el hipertiroidismo y el abuso de cocaína y metanfetaminas producen aumento de la demanda de oxígeno al miocardio. La toxicidad simpaticomimética de la intoxicación por cocaína también induce un vasoespasmo coronario y puede ocasionar un IAM en pacientes jóvenes. El consumo de cocaína a largo plazo puede provocar enfermedad coronaria prematura^{101,102}. Las taquicardias ventriculares y supraventriculares también aumentan la demanda de oxígeno del miocardio, y cuando son paroxísticas dificultan el diagnóstico. El gasto cardiaco aumenta si la hemoglobina es de 9 g/dl, y puede haber cambios en el segmento ST si está en 7 g/dl. La hipoxemia a consecuencia de una enfermedad pulmonar (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, hipertensión pulmonar, fibrosis intersticial...) también puede ocasionar angina.

1.3.2. Pruebas de laboratorio:

La determinación de la hemoglobina y las hormonas tiroideas (cuando hay sospecha de afección del tiroides), proporcionan información relacionada con las posibles causas de la isquemia. El hemograma completo, que incluya recuento total de leucocitos y determinación de hemoglobina, puede proporcionar información pronóstica¹⁰³. La determinación de la creatinina sérica es un método simple aunque elemental para evaluar la función renal, recomendada en la evaluación inicial de todos los pacientes con sospecha de angina. En caso de sospecharse angina inestable, se determinará los marcadores bioquímicos de daño cardíaco como la troponina o la fracción MB de la creatincinasa (CK-MB), medida por CK-MB masa, para excluir daño miocárdico. En todos los pacientes con sospecha de isquemia, incluida la angina estable, se determinará la glucosa plasmática y el perfil lipídico en ayunas, incluido el colesterol total, las lipoproteínas de alta densidad, las lipoproteínas de baja densidad y los

triglicéridos, para evaluar el perfil de riesgo del paciente y determinar la necesidad de tratamiento.

Otras pruebas de laboratorio, incluidas las subfracciones del colesterol (ApoA y ApoB), homocisteína, lipoproteína (a), anomalías hemostáticas¹⁰⁴ y los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva¹⁰⁵, han suscitado gran interés como métodos para mejorar la actual predicción de riesgo^{105,106}. Sin embargo, los marcadores inflamatorios fluctúan en el tiempo y no se pueden considerar predictores fiables de riesgo a largo plazo¹⁰⁷. Recientemente se ha demostrado que la NT-BNP es un importante predictor de la mortalidad a largo plazo, independiente de la edad, la fracción de eyección ventricular y los factores de riesgo convencionales¹⁰⁸. Las sociedades científicas no recomiendan realizar ninguno de estos parámetros rutinariamente¹⁰⁹.

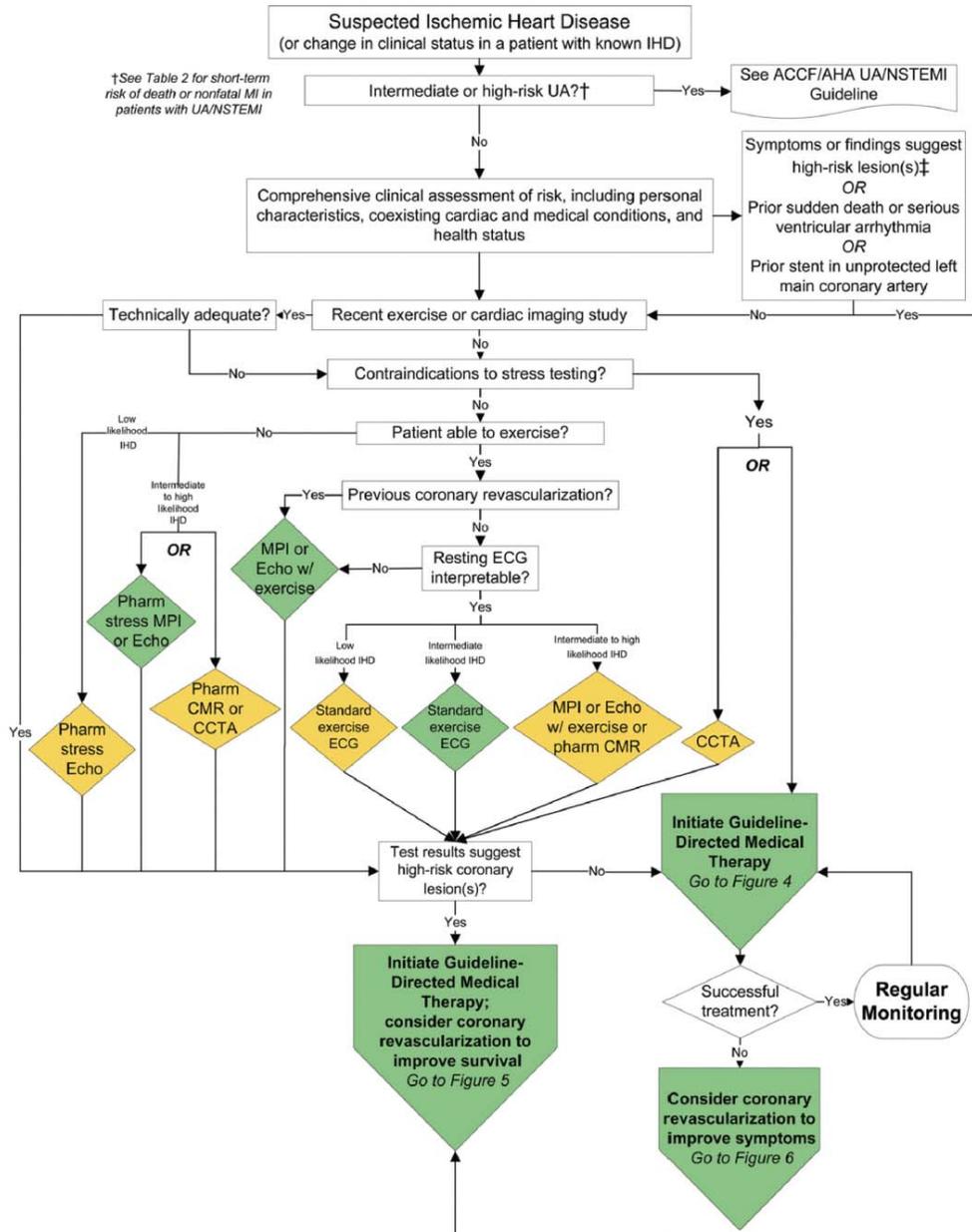


FIGURA 1: Algoritmo de manejo diagnóstico de la enfermedad coronaria. Tomado de las 2012 –AHA/ACC Guidelines for diagnosis and management of stable ischemic heart disease³⁹.

1.3.3. Estudios cardiacos específicos:

1.3.3.1. Pruebas diagnósticas no invasivas:

a) El electrocardiograma en reposo:

En todos los pacientes con sospecha de angina de pecho basada en los síntomas, se debe realizar un electrocardiograma en reposo (12 derivaciones). Es preciso señalar que un electrocardiograma normal en reposo es bastante frecuente, incluso en pacientes con angina severa, y no excluye el diagnóstico de isquemia³⁵. El electrocardiograma en reposo puede mostrar signos de cardiopatía isquémica, como un IAM previo o alteraciones de la repolarización. El electrocardiograma es útil en el diagnóstico diferencial si se realiza durante un episodio de angina, porque permite la detección de cambios dinámicos en el segmento ST y también permite identificar signos de enfermedad pericárdica. El electrocardiograma realizado durante el episodio anginoso es especialmente útil en caso de sospecha de vasoespasma. También puede mostrar otras anomalías, como hipertrofia del ventrículo izquierdo, bloqueo completo de rama izquierda, preexcitación, arritmias o defectos de conducción. Esta información puede ayudar a identificar los mecanismos desencadenantes del dolor torácico, seleccionar las pruebas diagnósticas que se debe realizar y establecer el tratamiento adecuado a cada paciente. El electrocardiograma en reposo tiene también un papel importante en la estratificación del riesgo. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para recomendar la repetición sistemática de esta prueba a intervalos frecuentes, excepto cuando sea posible obtener un electrocardiograma durante un episodio anginoso o si se ha observado cambios en la clase funcional³⁵.

La electrocardiografía ambulatoria (método de Holter) puede revelar evidencia de isquemia miocárdica durante las actividades «diarias» normales¹¹⁰, pero rara vez aporta más información diagnóstica o pronóstica de importancia que la prueba de

esfuerzo en la angina estable crónica^{111,112}. En los pacientes con angina estable y sospecha de arritmias importantes, la monitorización con Holter es un buen método para diagnosticar las arritmias.

b) Electrocardiograma de esfuerzo o ergometría:

Ha sido la prueba más frecuentemente usada para el diagnóstico de la enfermedad coronaria. Numerosos informes y metanálisis muestran la utilización del electrocardiograma de esfuerzo en el diagnóstico de dicha enfermedad¹¹³⁻¹¹⁶. Todas las pruebas funcionales se diseñan para inducir isquemia, bien mediante el ejercicio bien mediante agentes farmacológicos estresantes, que provocan un aumento del gasto cardiaco y de la demanda de oxígeno al corazón, o bien inducen vasodilatación.

La exactitud diagnóstica se representa comúnmente por los términos de sensibilidad y especificidad, que se calculan comparando los resultados de las pruebas con el "gold standard" de los resultados de las pruebas invasivas. Así decimos que la sensibilidad de una prueba no invasiva para el diagnóstico de la enfermedad coronaria estable expresa la probabilidad de que un paciente con enfermedad coronaria comprobada por angiografía tenga un resultado positivo; mientras que la especificidad mide la probabilidad de que un paciente sin enfermedad coronaria comprobada angiográficamente, tenga un resultado negativo.

Cada prueba tiene por tanto un valor predictivo positivo (probabilidad de que un paciente con una prueba positiva realmente tenga la enfermedad), y un valor predictivo negativo (probabilidad de que un paciente con la prueba negativa no tenga la enfermedad)¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Utilizando la depresión del segmento ST durante el ejercicio para definir la positividad de la prueba, se ha demostrado una sensibilidad y una especificidad en la

detección de la enfermedad coronaria de la prueba de esfuerzo del 45-50% y 85-90% respectivamente.

c) Prueba de esfuerzo combinada con técnicas de imagen:

Hasta la fecha, las técnicas de imagen mejor establecidas son la ecocardiografía de estrés y la tomogammagrafía de perfusión miocárdica. Ambas técnicas se pueden utilizar en combinación con la ergometría convencional o con estrés farmacológico, y su uso diagnóstico y pronóstico ha sido estudiado en numerosos ensayos clínicos. Entre las técnicas de imagen más modernas, se encuentra la obtención de imágenes por cardiorresonancia magnética (CRM) que, por limitaciones logísticas, se suele realizar con estrés farmacológico en lugar de estrés por esfuerzo³⁵.

- Ecocardiografía de esfuerzo: técnica alternativa a la ergometría «clásica» y técnica adicional que permite establecer la presencia o la localización y el alcance de la isquemia miocárdica durante el ejercicio³⁵. La sensibilidad y la especificidad para la detección de enfermedad coronaria significativa varían entre el 53 y el 93% y entre el 70 y el 100%, respectivamente. Dependiendo de los metaanálisis consultados, la ecocardiografía de esfuerzo ofrece unas sensibilidad y especificidad del 80-85% y el 84-86%, respectivamente¹²⁰⁻¹²³. Los nuevos avances tecnológicos mejoran la delimitación del borde endocárdico con el uso de agentes de contraste que facilitan la identificación de anomalías en la contractilidad miocárdica regional y con el uso de agentes inyectables para visualizar la perfusión miocárdica¹²⁴. Las técnicas de imagen con Doppler tisular y *strain rate* han mejorado el poder diagnóstico de la ecocardiografía de esfuerzo¹²⁵.

- Prueba de esfuerzo con tomogammagrafía de perfusión miocárdica: los radiofármacos más frecuentemente utilizados como trazadores son el talio-201 y el tecnecio-99m, empleados con tomografía computarizada por emisión de fotón único

(SPECT, *single photon emission computed tomography*), combinada con una prueba de esfuerzo, limitada por los síntomas, en ergómetro de bicicleta o en cinta sin fin. La SPECT miocárdica tiene una sensibilidad del 70 al 98% y una especificidad del 40 al 90%, con valores medios del 85-90% y del 70-75%, dependiendo del metanálisis^{122,123,126,127} y sin realizar ajustes al sesgo en la selección de pacientes introducido por los médicos solicitantes de la prueba.

- Prueba de estrés farmacológico con técnicas de imagen: Combinada con la tomografía de perfusión o con la ecocardiografía, la prueba de estrés farmacológico está indicada en pacientes con limitaciones para el ejercicio físico y también se puede considerar una alternativa a la prueba de esfuerzo. Puede realizarse bien con dobutamina o bien con adenosina o dipiridamol. La ecocardiografía de estrés con dobutamina o con vasodilatadores registra una sensibilidad y una especificidad del 40 al 100% y del 62 al 100% y del 56 al 92% y del 87 al 100%, respectivamente^{122,128}. La sensibilidad y especificidad para la detección de la enfermedad coronaria con SPECT y adenosina varían del 83 al 94% y del 64 al 90%, respectivamente¹²².

- Cardiorresonancia magnética de estrés: Se ha demostrado que, debido a una mejor calidad de imagen, esta técnica es superior a la ecocardiografía de estrés con dobutamina para detectar anomalías de la contractilidad miocárdica¹²⁹.

- Tomografía por emisión de positrones (Positron emisión tomography,PET): la PET es superior a la SPECT en la detección de enfermedad coronaria en términos de calidad de imagen, seguridad en la interpretación y precisión en el diagnóstico¹³⁰. No obstante, los escáner y los radiotrazadores de la SPECT están mucho más disponibles y son más baratos que los escáner y los radiotrazadores de la PET (Rb¹³⁰, N-ammonia^{132,133}). Por lo tanto, si la comparamos con las otras técnicas de imagen, la PET se usa menos frecuentemente para el diagnóstico de la enfermedad coronaria. Sin

embargo, la PET tiene la posibilidad única de cuantificar el flujo de sangre en ml/min/g, lo que permite detectar la enfermedad microvascular¹³⁴.

d) Ecocardiografía en reposo:

La ecocardiografía bidimensional y por Doppler en reposo es útil para detectar o descartar la posibilidad de otras enfermedades, como las valvulopatías¹³⁵ o la miocardiopatía hipertrófica¹³⁶, como causa de los síntomas y para evaluar la función ventricular¹²².

e) Resonancia magnética en reposo:

Podría usarse para definir las anomalías estructurales cardíacas y evaluar la función ventricular¹³⁷. Su uso se recomienda en pacientes en los que la ecocardiografía transtorácica (incluso con agentes de contraste ecocardiográfico), no permite responder a las dudas clínicas (normalmente por limitaciones de la ventana acústica) y en los que no hay contraindicación para resonancia magnética.

f) Técnicas híbridas:

Las imágenes híbridas con SPECT/TC (tomografía computarizada), PET/TC Y PET/CRM ahora sólo están disponibles en unos pocos centros seleccionados¹⁰⁹. La imagen híbrida es una técnica nueva que combina aspectos funcionales y anatómicos, que promete una aplicación futura. Su principal limitación es la escasa disponibilidad actual, pero suponen una mayor precisión diagnóstica comparada con las técnicas solas (por separado, no híbridas)¹³⁸. Los primeros artículos ya apuntan el valor pronóstico de las imágenes híbridas.

1.3.3.2. Técnicas no invasivas para la valoración de la calcificación y la anatomía coronarias:

a) *Tomografía computarizada:*

La resolución temporal y espacial, así como la cobertura del moderno sistema multidetector de TC son suficientes para permitir imágenes sólidas de las arterias coronarias en muchos pacientes¹³⁹. La dosis de radiación es un tema que preocupa bastante, y requiere de medidas especiales para evitar dosis altas de radiación innecesaria cuando la tomografía computarizada se usa para imágenes de arterias coronarias¹⁴⁰. Las imágenes de tomografía computarizada de las arterias coronarias se pueden llevar a cabo sin contraste (*score* del calcio coronario) o después de la inyección intravenosa de contraste yodado.

- *Score de calcio coronario:* la tomografía computarizada multicorte permite detectar la calcificación de las arterias coronarias en estudios sin contraste. Por consenso, los píxeles por encima de un umbral de 130 unidades Hounsfield se definen como la presencia de calcio coronario. Las lesiones calcificadas suelen ser cuantificadas usando el 'score Agatston'¹⁴¹.

- *Tomografía angiográfica computarizada coronaria:* tras la inyección intravenosa del contraste, la TC puede visualizar la luz de las arterias coronarias. Es preciso una adecuada tecnología (al menos 60 cortes de tomografía computarizada), y la selección de pacientes, así como una preparación cuidadosa de los mismos. De acuerdo al consenso de expertos, sólo los pacientes con una adecuada capacidad pulmonar, sin obesidad grave, con una distribución y un score de calcio adecuados (score de Agatston < 400), en ritmo sinusal, y con una frecuencia cardíaca de 65 latidos por minuto o menos (preferiblemente, 60 o menos) se podrían someter a una tomografía angiográfica computarizada¹⁴².

En los pacientes con sospecha de enfermedad coronaria, los estudios multicéntricos que usan la tomografía computarizada de 64 cortes han demostrado una sensibilidad del 95-99% y una especificidad del 64-83%, así como un valor predictivo negativo del 97-99% para identificar a individuos con estenosis de al menos una arteria coronaria por angiografía coronaria invasiva^{143,144}.

b) *Resonancia magnética angiográfica coronaria:*

Permite visualizar las arterias coronarias sin exponer al paciente a radiaciones ionizantes. Un pequeño estudio reciente, multicéntrico, mostró la sensibilidad y la especificidad y el valor predictivo y negativo de 88, 72, 71 y 88% respectivamente¹⁴⁵. Las ventajas de la técnica incluyen la evaluación de toda la anatomía y la función cardíaca en la misma prueba. No obstante, en la actualidad, la resonancia magnética angiográfica coronaria debería considerarse en primer lugar como un instrumento de investigación, pero no se recomienda en la práctica clínica diaria para el diagnóstico de la CICE.

1.3.3.3. Pruebas diagnósticas invasivas:

Angiografía coronaria invasiva: las pruebas no invasivas pueden establecer la probabilidad de enfermedad obstructiva coronaria con un grado aceptable de seguridad. Por lo tanto, la angiografía coronaria invasiva raramente es necesaria en pacientes estables con sospecha de enfermedad coronaria, con el único propósito de establecer o excluir el diagnóstico. Tales situaciones podrían presentarse en pacientes que no puedan someterse a técnicas de imagen de estrés¹⁴⁶, en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 50% y angina típica, o aquellos pacientes con profesiones especiales, como los pilotos, por motivos legales.

Los métodos usados para llevar a cabo la angiografía coronaria invasiva han mejorado sustancialmente, lo que ha supuesto una reducción de la tasa de complicaciones. Sobre todo cuando se realiza se utiliza la vía radial. La tasa combinada de complicaciones mayores relacionada con el cateterismo diagnóstico por vía femoral (principalmente, hemorragias con necesidad de transfusión sanguínea) está aún entre 0.5-2%¹⁴⁷. La tasa combinada de mortalidad, infarto de miocardio o ictus está entre 0.1-0.2%¹⁴⁸.

La angiografía coronaria invasiva no debería llevarse a cabo en aquellos pacientes que rechazan procedimientos invasivos, que prefieren evitar revascularización, que no son candidatos para intervención coronaria percutánea o para cirugía cardíaca, o en los que tras la revascularización no se espera que mejore la función cardíaca o la calidad de vida.

1.3.4. Estrategia de manejo:

Las últimas guías clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁰⁹ recomiendan una serie de pasos para aproximarse a la decisión que hay que tomar en los pacientes con sospecha de CICE. El primer paso consiste en evaluar la probabilidad de que la CICE esté presente en cada paciente en particular (determinación de la probabilidad pretest).

El segundo paso radica en la realización de pruebas no invasivas para establecer el diagnóstico de la CICE o de arteriosclerosis no obstructiva en pacientes con una probabilidad intermedia de enfermedad. Una vez que el diagnóstico de la CICE se ha hecho, se instaura el tratamiento médico óptimo y se estratifica el riesgo de sufrir eventos (tercer paso), normalmente basándose en pruebas no invasivas disponibles, con el fin de seleccionar los pacientes que puedan beneficiarse de una investigación invasiva y un procedimiento de revascularización. Dependiendo de la gravedad de los síntomas,

se puede llevar a cabo una angiografía coronaria invasiva temprana que confirme la gravedad de la estenosis (reserva fraccional de flujo) y una revascularización posterior, sin necesidad de realizar las pruebas no invasivas de los pasos 2 y 3.

1.3.5. Estrategia diagnóstica.

La interpretación de las pruebas cardiacas no invasivas requiere una aproximación Bayesiana al diagnóstico. Esta aproximación se usa como la estimación clínica “pre-test” (denominada probabilidad pre-test) junto con los resultados de las pruebas diagnósticas, para generar así una probabilidad post-test para cada paciente. La probabilidad pre-test está influenciada por la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada, así como los síntomas de un individuo (incluyendo la presencia de factores de riesgo cardiovascular)¹⁴⁹. Los determinantes mayores de la probabilidad pre-test son la edad, el sexo y la naturaleza de los síntomas¹⁴⁹. A menudo se usan la sensibilidad y la especificidad para describir la seguridad de un método diagnóstico dado, pero describen de manera incompleta cómo se lleva a cabo una prueba en la práctica clínica diaria. En primer lugar, algunos métodos diagnósticos se llevan a cabo mejor en algunos pacientes que en otros, como la TC coronaria, la cual es sensible a la frecuencia cardiaca, al peso corporal y a la presencia de calcificación. Y en segundo lugar, aunque la sensibilidad y la especificidad son independientes matemáticamente de la probabilidad pre-test, en la práctica clínica muchas pruebas se llevan a cabo mejor en poblaciones de bajo riesgo. Así por ejemplo, la tomografía computarizada coronaria tendrá mayor exactitud diagnóstica en poblaciones de baja probabilidad (que son más jóvenes y tienen menos calcificación coronaria). Debido a la interdependencia de la probabilidad pre-test (la probabilidad clínica de que un paciente dado tenga enfermedad coronaria) y el rendimiento del método diagnóstico disponible (probabilidad de que este

paciente tenga la enfermedad si el test es positivo, o de que no la tenga si el test es negativo), las recomendaciones para las pruebas diagnósticas necesitan tener en cuenta la probabilidad pre-test.

Las pruebas pueden ser perjudiciales si el número de resultados falsos es mayor que el número de resultados correctos. Los métodos no invasivos y las pruebas de diagnóstico por imagen para la enfermedad coronaria tienen aproximadamente una sensibilidad y especificidad típicas de 85%. Por consiguiente, el 15% de todos los resultados diagnósticos serán falsos, y como consecuencia, no realizar la prueba a todos proporcionará menos diagnósticos incorrectos en los pacientes con una probabilidad pre-test por debajo del 15% (asumiendo que todos los pacientes están sanos), o una probabilidad pre-test por encima del 85% (asumiendo que todos los pacientes están enfermos). En estas situaciones, las pruebas sólo deberían hacerse por razones convincentes. Por esta razón, las nuevas guías¹⁰⁹ recomiendan no realizar pruebas a pacientes con una probabilidad pre-test $<15\%$ o $>85\%$. En estos pacientes es más seguro asumir que no tienen enfermedad coronaria obstructiva y que sí la tienen, respectivamente.

La baja sensibilidad del electrocardiograma de esfuerzo (solamente un 50%, a pesar de la excelente especificidad, del 90%¹⁰⁰), es la razón por la que el número de resultados falsos llegan a ser más elevados que el número de resultados correctos en poblaciones con probabilidad pre-test $>65\%$ ¹⁵⁰. No se recomienda realizar pruebas de esfuerzo en poblaciones de alto riesgo por razones diagnósticas. En las últimas guías se da más peso a las pruebas basadas sistemáticamente en las consideraciones de las probabilidades pre-test¹⁵¹.

Los pacientes con sospecha de enfermedad coronaria en los que las comorbilidades hacen inviable un procedimiento de revascularización, deberían tratarse

médicamente, pero las pruebas de imagen de estrés farmacológico podrían ser una opción si aparece la necesidad de verificar el diagnóstico. Los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (<50%), y angina típica tienen alto riesgo de eventos cardiovasculares y se les debería ofrecer cateterismo diagnóstico sin una prueba no invasiva previa.

En los pacientes en los que el dolor anginoso puede estar presente pero tienen baja probabilidad de CIC significativa, <15%, debería excluirse otras causas posibles de dolor torácico, y tratar sus factores de riesgo cardiovascular, de acuerdo con su score de riesgo¹⁵². No deberían llevarse a cabo pruebas de estrés no invasivas específicas¹⁵⁰.

En pacientes con ataques de dolor torácico repetidos y no provocados, en reposo, debería considerarse la angina vasoespástica, y tratarla si es diagnosticada. Los pacientes con una probabilidad pre-test de 15-85% deberían someterse a pruebas no invasivas. En los pacientes con una probabilidad pre-test clínica >85%, el diagnóstico de la enfermedad coronaria debería hacerse clínicamente. Sin embargo los test no invasivos pueden ser útiles para estratificar el riesgo de eventos, sobre todo si el control de los síntomas es satisfactorio con el tratamiento médico inicial. En los pacientes con angina grave a un bajo umbral de ejercicio, y aquellos en los que la clínica indica un riesgo de eventos elevado¹⁵³, realizar directamente una angiografía coronaria invasiva es una opción razonable. Bajo tales circunstancias, la indicación de revascularización debería depender del resultado de la reserva fraccional del flujo¹⁵⁴. El alto valor predictivo negativo de una tomografía angiográfica computarizada coronaria que no muestra estenosis, puede tranquilizar a los pacientes y a sus médicos para instaurar el tratamiento médico adecuado, sin necesidad de realizar más pruebas o tratamientos invasivos.

Una cosa que hay que recordar es que podría existir un sobrediagnóstico de estenosis en pacientes con scores de Agatston >400^{155,156}, y parece prudente considerar

a una TC coronaria no clara si varios focos o calcificaciones difusas impiden una identificación inequívoca de la luz del vaso. Por ello se han publicado unos criterios que deberían cumplirse meticulosamente¹⁴⁵. Teniendo en cuenta estas limitaciones, la tomografía computarizada coronaria podría considerarse una alternativa a las pruebas de isquemia, especialmente en los pacientes con dolor torácico sintomático y probabilidad pre-test intermedia o más baja de 50%¹⁵⁷.

1.4. PRONÓSTICO DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA ESTABLE:

La información que hasta el momento tenemos sobre el pronóstico de esta enfermedad deriva de estudios prospectivos a largo plazo, de estudios observacionales, de ensayos clínicos sobre terapia antianginosa y de metaanálisis, realizados en otros países³⁵. Sin embargo, no encontramos en la literatura datos sobre el pronóstico de esta enfermedad en nuestro país. Los estudios observacionales y registros que encontramos en nuestro medio se ocupan del infarto de miocardio¹⁵⁸, la angina inestable¹⁵⁹, los pacientes revascularizados de forma percutánea o quirúrgica... Sin embargo, en nuestro medio carecemos de estudios prospectivos que investiguen el pronóstico de la cardiopatía isquémica crónica en pacientes de edad mayor o igual a 75 años.

1.4.1. Datos respecto al pronóstico de la enfermedad coronaria estable en la población general:

Los principales estudios que aportan información relevante acerca del pronóstico de la CICE en la población general son los siguientes:

a) Ensayos clínicos:

De obligada mención en este apartado son los estudios EUROPA⁶, PEACE⁹, COURAGE¹⁶⁰, BEAUTIFUL⁵, INVEST^{161,162}, TNT²⁴, ACTION²⁹ e IONA³² entre otros.

La importancia del estudio **EUROPA** radica en que trabajó con una población de 12218 pacientes con CICE. Numerosos estudios se han basado en la población del estudio EUROPA^{31,163-167}. Se trataba de una cohorte de pacientes con una media de edad de 60±9 años, la mayoría eran varones, más de la mitad eran hipercolesterolémicos y tenían historia de SCA previo al estudio (tabla 4).

Se sabe que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina reducen la tasa de eventos cardiovasculares en los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo y alto riesgo de eventos⁶. Los investigadores del estudio EUROPA quisieron demostrar si en una población de bajo riesgo con CICE y sin evidencia de insuficiencia cardiaca, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina perindoprilolil consigue disminuir el riesgo cardiovascular. Tras un seguimiento de 4.2 años el tratamiento con perindoprilolil redujo la mortalidad cardiovascular por IAM o parada cardiaca, con una reducción del riesgo relativo del 20%. También disminuyeron los IAM no fatales, el evento combinado de mortalidad total, IAM no fatal, angina inestable o parada cardiaca. La tasa de mortalidad anual fue de 1.55% (tabla 5), similar a la de estudios como el PEACE¹⁶⁸ y el COURAGE¹⁶⁰, pero mucho menor que otros estudios como el BEAUTIFUL⁵ o el IONA³².

Razones que pueden explicar estos resultados son que el perindoprilolil, y en general, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son agentes con efectos tisulares que pueden contrarrestar el efecto de la angiotensina II, mejorando la función del endotelio y dificultando el desarrollo de arteriosclerosis y trombosis¹⁶⁵, por lo que tienen un efecto cardioprotector importante¹⁶⁷. Subestudios publicados

posteriormente confirmaron el beneficio del perindopril en CICE en distintos estratos de riesgo³¹ y en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada¹⁶⁶.

En el primero de estos análisis³¹ los investigadores evaluaron si el beneficio de la administración a largo plazo del perindopril en la cohorte del EUROPA se modificaba con el nivel de riesgo de estos pacientes. Para ello desarrollaron un modelo de riesgo cuyos factores fueron la edad mayor de 65 años, el sexo masculino [Hazard Ratio (HR) 1.2], IAM previo (HR1.5), ictus previo y/o enfermedad arterial periférica (HR 1.7), diabetes (HR 1.5), tabaco (HR 1.5), angina (HR 1.5), y niveles altos de colesterol y tensión arterial sistólica. Aunque el beneficio del tratamiento con perindopril fue similar entre los pacientes de riesgo alto, medio y bajo (HRs 0.88, 0.68, y 0.83, respectivamente), fue mayor, en términos absolutos, en los pacientes de riesgo cardiovascular elevado, mientras que no se apreció tan claro en los pacientes de bajo riesgo. Factores de riesgo como la edad (mayores de 65 años), el sexo masculino, el tabaco, la hiperlipemia y la hipertensión siguen jugando un importante papel en las secuelas de estos pacientes.

Sin embargo con el estudio **PEACE**^{168,169} se planteó una controversia a este respecto. En este estudio se investigó con pacientes con CICE de edad media 64±8 años, con función del ventrículo izquierdo conservada (tabla 4). Trabajaron con otro tipo de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, el trandolapril, para comprobar si aportaba beneficio al pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, no hallaron diferencias estadísticamente significativas con relación al placebo. En este estudio, la tasa de mortalidad anual fue de 1.59%, similar a la del estudio EUROPA (tabla 5).

Por otro lado, sabemos que los pacientes con función renal disminuida tienen mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (VALIANT¹⁷⁰). Los investigadores del

PEACE realizaron un subanálisis sobre la influencia de la función renal en la aparición de eventos cardiovasculares¹⁶⁹. Para medir la función renal utilizaron la tasa estimada de filtrado glomerular. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 4.8 años. Esta vez sí se observó una importante relación entre la tasa estimada de filtrado glomerular y el tratamiento con trandolapril en pacientes con CICE. En los pacientes con una tasa estimada de filtrado glomerular disminuida el tratamiento con trandolapril supuso una disminución del riesgo cardiovascular del 27%. Además, la efectividad del trandolapril aumentó conforme disminuía la tasa estimada de filtrado glomerular. Estos datos pueden explicar la falta de beneficio que se observó por parte de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en el PEACE en el que la mayoría de los pacientes tenían una tasa estimada de filtrado glomerular elevada. Concluyeron por tanto que, aunque el trandolapril no mejora la supervivencia de los pacientes con función renal poco alterada (con medidas de la tasa estimada de filtrado glomerular altas), sí que reduce la mortalidad en los pacientes con tasa estimada de filtrado glomerular reducida (HR ajustada 0.73; IC95% 0.54-1.00). En los pacientes con función renal conservada no aporta beneficios en esta línea (HR ajustada 0.94; IC95% 0.78-1.13).

En el estudio **COURAGE**^{7,8,160,171,172} se trabajó sobre 2287 pacientes con CICE. En conjunto, una población con un alta prevalencia de factores de riesgo (tabla 4). Se intentó comparar si la realización de una revascularización coronaria percutánea junto a un tratamiento médico óptimo, consistente en terapia farmacológica intensiva y actuación sobre los estilos de vida, es mejor que aplicar únicamente un tratamiento médico óptimo para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. Tras un seguimiento medio de 4.6 años solo hallaron diferencias estadísticamente significativas en la necesidad de una nueva revascularización por parte del grupo que recibió tratamiento médico

óptimo comparada con el grupo de tratamiento invasivo. Aunque añadir la revascularización redujo la prevalencia de angina, no se redujeron a largo plazo las tasas de mortalidad, ictus, IAM no fatal e ingresos por SCA (tabla 5).

Más recientemente se volvió a plantear la controversia con el estudio **FAME II**¹⁷³, que trabajó con una cohorte de 332 pacientes con CICE, con un objetivo similar al del estudio COURAGE. Investigaron si realizar una intervención coronaria percutánea en pacientes con estenosis funcionalmente significativas, determinadas mediante la medida de la reserva fraccional de flujo, junto con el mejor tratamiento médico disponible, es mejor frente a administrar únicamente el mejor tratamiento médico disponible. El objetivo primario, que fue el combinado de mortalidad, IAM o revascularización urgente, se observó en 4.3% de los pacientes en el grupo de cateterismo frente a un 12.7% en el grupo de tratamiento médico exclusivo (HR 0.32; IC95% 0.19-0.53, $p < 0.001$). También analizaron el evento combinado de IAM y muerte (HR 0.61, IC 95% 0.28-1.35, $p = 0.22$), mortalidad cardiaca (HR 0.96, IC95% 0.06-15.17, $p = 0.98$), ninguna revascularización (HR 0.14, IC95% 0.08-0.26, $p < 0.001$), revascularización no urgente (HR 0.17, IC95% 0.08-0.39, $p < 0.001$), ictus (HR 0.49, IC95% 0.04-5.50, $p = 0.56$) y trombosis definitiva o probable del stent (HR 4.98, IC95% 0.59-42.25, $p = 0.10$). Con estos resultados, los investigadores del FAME II concluyeron que realizar una intervención percutánea junto con el mejor tratamiento médico disponible, reduce la necesidad de revascularización urgente, frente a tomar únicamente un tratamiento médico óptimo en pacientes con estenosis funcionalmente significativas.

El estudio **BEAUTIFUL**⁵ investigó si la ivabradina mejora el pronóstico de pacientes con CICE y disfunción del ventrículo izquierdo. La ivabradina es un fármaco

que disminuye la frecuencia cardiaca actuando sobre el nodo sinusal, sin afectar a otros aspectos de la función cardiaca, como la presión sanguínea, la contractilidad del miocardio, la conducción intracardiaca o la repolarización ventricular. Es un agente que previene la isquemia miocárdica y trata los síntomas en pacientes con enfermedad coronaria crónica estable⁵.

La población de estudio BEAUTIFUL estaba compuesta por 10917 pacientes, con una media de edad de 65 años, y una presencia marcada de factores de riesgo cardiovascular (tabla 4). La ivabradina consiguió disminuir la frecuencia cardiaca en 6 latidos por minuto en los pacientes que la recibieron, pero no mejoró, en comparación con placebo, la mortalidad cardiovascular, los ingresos hospitalarios por IAM o por insuficiencia cardiaca descompensada (tabla 5). Sin embargo se analizó también un subgrupo de pacientes cuya frecuencia cardiaca era de 70 latidos por minuto o más. En este subgrupo sí que se encontraron beneficios por parte de la ivabradina sobre la enfermedad coronaria. Se redujeron los ingresos por IAM tanto fatal como no fatal, por angina inestable, y las revascularizaciones.

El ensayo clínico **ACTION**^{29,174} investigó el efecto del antagonista del calcio nifedipino sobre los eventos a largo plazo en pacientes con CICE. Sobre una población de 3825 pacientes con CICE (tabla 4), tras una media de seguimiento de 4.9 años, el nifedipino no modificó el objetivo principal del estudio, un combinado de muerte, infarto, angina refractaria, insuficiencia cardiaca, ictus y revascularización periférica. Sin embargo las tasas de mortalidad y de eventos cardiovasculares o de intervencionismo fueron de 9.32% pacientes-año para el grupo que tomó nifedipino, frente a 10.5% pacientes-año para el grupo placebo (HR 0.89, IC95% 0.83-0.95, p=0.0012) (tabla 5), fundamentalmente por una menor necesidad de intervencionismo en

el grupo asignado a nifedipino. Concluyeron que añadir nifedipino al tratamiento convencional de los pacientes con CICE no tiene efecto sobre los eventos cardiovasculares mayores, aunque reduce la necesidad de revascularización.

Los investigadores del estudio **IONA**³² estudiaron si el nicorandil, que además de sus efectos antianginosos tiene propiedades cardioprotectoras, reduce la frecuencia de eventos coronarios en hombres y mujeres con CICE. Se aleatorizaron 5126 pacientes con antecedentes de SCA previo más de la mitad de ellos (tabla 4) y tuvieron una media de seguimiento de 1.6 años. El objetivo primario fue muerte por causa coronaria, ingreso hospitalario por angina de pecho e IAM no fatal. El objetivo secundario fue el evento combinado de muerte cardiovascular o IAM no fatal. También se recogieron datos de otros eventos como mortalidad por todas las causas, todos los eventos cardiovasculares y SCA (tabla 5). Se observó una mejora significativa y una reducción de los eventos coronarios mayores en los pacientes que fueron tratados con nicorandil.

El **Treating to New Targets (TNT)**^{175,176} es un estudio que aleatorizó a 10001 pacientes con CICE de 14 países, a doble ciego, tratados con atorvastatina 10 u 80mg, con el objetivo de determinar si la reducción intensiva de las lipoproteínas de baja densidad aporta un beneficio clínico adicional a los pacientes. La mayoría eran varones, más de la mitad eran hipertensos y habían tenido un IAM previo (tabla 4). Después de una mediana de seguimiento de 4.9 años, se observó una tasa de mortalidad anual del 1.13%, muy similar a la del EUROPA⁶ y el PEACE⁹. El objetivo primario fue la aparición de un primer evento cardiovascular mayor, definido como muerte por causa cardiovascular, IAM no fatal no relacionado con procedimiento, parada cardíaca resucitada o ictus fatal o no fatal. Una muestra amplia y un tiempo de seguimiento largo

dieron más consistencia a los resultados del estudio. Concluyeron que la reducción de las lipoproteínas de baja densidad sí aporta un beneficio clínico adicional a estos pacientes

El ensayo clínico **INVEST**¹⁶² analizó la mortalidad y morbilidad de pacientes con CICE tratados con agentes antagonistas del calcio y no antagonistas del calcio. Se aleatorizaron 22576 pacientes hipertensos con enfermedad coronaria de 50 años o más (tabla 4), para recibir verapamilo o atenolol. El objetivo primario fue analizar la mortalidad total, IAM no fatal e ictus no fatal. Los otros eventos que se midieron fueron la mortalidad cardiovascular, angina, experiencias adversas, ingresos y control de la tensión arterial durante 24 meses (tabla 5). Los resultados obtenidos llevaron a los investigadores a la conclusión de que tanto la estrategia de tratamiento con verapamilo como la estrategia de tratamiento con atenolol eran efectivas en pacientes con CI

TABLA 4: Características basales de los pacientes de los principales ensayos clínicos sobre cardiopatía isquémica crónica estable

<i>Variable</i>	EUROPA ^{6,31} n=12218	PEACE ⁹ n=8290	COURAGE ¹⁶⁵ n=2287	BEAUTIFUL ⁵ n=10917	ACTION ¹⁷⁹ n=7665	IONA ³² n=5126	INVEST ¹⁶⁷ n=22576	TNT ¹⁸⁰ n=10001	TIME ¹⁵ n=301	SAGE ¹³ n=891
Edad(años)	60±9	64±8	62±9	65±8	63±9	67±8	66±10	61±9	80±4	73±5
Sexo varón	86%	82%	85%	83%	79%	76%	48%	81%	56%	70%
HTA	27%	46%	67%	71%	52%	46%	100%	81%	61%	65%
DM	12%	17%	34%	37%	15%	9%	28%	15%	23%	23%
Dislipemia	63%	NC	NC	79%	63%	NC	56%	NC	48%	NC
Tabaco ^β	15% ³¹	15%	23%	15%	18%	17%	13%	13%	34%	6%
- exfum	NC	NC	NC	NC	NC	NC	34%	63%	NC	53%
- nofum	NC	NC	NC	NC	NC	NC	53%	24%	NC	41%
H ^a familiar	27% ³¹	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
SCAp	65%	55%	39%	89%	51%	66%	32%	58%	47%	46%
Rev ^α		72%		52%	45%		27%			
-Qx	29%	39%	11%			23%	16%	47%	11%	30%
-PCI	29%	42%	16%			15%	15%	54%	8%	30%
CF I	NC	NC	30%	15%	NC	27%	NC	NC	0%	NC

TABLA 4: Características basales de los pacientes de los principales ensayos clínicos sobre cardiopatía isquémica crónica estable (continuación)

<i>Variable</i>	EUROPA ^{6,31} n=12218	PEACE ⁹ n=8290	COURAGE ¹⁶⁵ n=2287	BEAUTIFUL ⁵ n=10917	ACTION ¹⁷⁹ n=7665	IONA ³² n=5126	INVEST ¹⁶⁷ n=22576	TNT ¹⁸⁰ n=10001	TIME ¹⁵ n=301	SAGE ¹³ n=891
FCr [∞]	68±10	NC	NC	72±10	64±10	67±12	76±10	NC	69±13	NC
TAs ^μ	137±15	134±17	130	128	137±19	138±19	150±20	131±17	137±23	NC
TAd [£]	82±8	78±10	74	78	80±9	79±10	86±12	78±10	76±12	NC
Ritmo										
- RS	NC	NC	NC	100%	NC	NC	92%	82%	NC	NC
- FA	NC	NC	NC	0%	NC	NC	NC	NC	NC	NC
FEVI	NC	58%	61%	32%	48±6%	NC	NC	NC	52±12%	NC
CoIT	209±43	192±40	175	NC	NC	NC	NC	175±24	NC	224±36
- HDL	NC	NC	39	NC	NC	NC	NC	47±11	NC	46±11
- LDL	NC	NC	101	NC	NC	NC	NC	98±18	NC	146±31
- TG	NC	NC	146	NC	NC	NC	NC	151±71	NC	161±75

Abreviaturas: CF I: Clase funcional I. CoIT. Colesterol total en mg/dl. DM. Diabetes Mellitus. Exfum: exfumador. FA: fibrilación auricular. FCr[∞]: Frecuencia cardíaca en reposo en latidos por minuto. FE VI. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. H^afamiliar: Historia familiar de enfermedad coronaria precoz, definida como familiar de primer grado con diagnóstico definitivo de enfermedad coronaria antes de los 55 años (varones) o 65 años (mujeres). HDL: lipoproteínas de alta densidad en mg/dl. HTA: Hipertensión arterial. LDL: lipoproteínas de baja densidad en mg/dl. NC: no consta. Nofum: no fumador. PCI: procedimiento de revascularización previa percutánea. Qx: procedimiento de revascularización previa quirúrgica. Revp^α: procedimiento de revascularización previa, tanto quirúrgica como percutánea. RS: Ritmo sinusal. SCAp: Síndrome Coronario Agudo previo. Tabaco^β: fumador activo. TAs^μ: tensión arterial sistólica basal en mmHg. TAd[£]: tensión arterial diastólica basal en mmHg. TG. Triglicéridos.

TABLA 5: Principales eventos cardiovasculares de los ensayos clínicos más relevantes sobre cardiopatía isquémica crónica estable

<i>Variable</i>	EUROPA ⁶ n=12218	PEACE ⁹ n=8290	COURAGE ¹⁶⁵ n=2287	BEAUTIFUL ⁵ n=10917	ACTION ¹⁷⁹ n=7665	IONA ³² n=5126	INVEST ¹⁶⁷ n=22576	TNT ¹⁸⁰ n=10001	TIME ¹⁴ n=276	SAGE ¹³ n=891
T° seg.	4.2	4.8	4.6	1.58	4.9	1.6	2.7	4.9	4.1	1
Mort. T	1.55%	1.59%	1.71%	6.49%	1.60%	2.93%	2.90%	1.15%	6.89%	2.69%
Mort. CV	0.90%	0.75%	0.46%	5.27%	NC	1.62%	1.41%	0.47%	5.03%	1,57%
Muerte oc/d	0.65%	0.84%	1.25%	1.25%	NC	1.31%	1.48%	0.69%	1.86%	1.12%
IAM:	1.44%	NC	NC	5.68%	1.64%	NC	NC	NC	NC	NC
- IAM no f.	NC	1.11%	2.58%	NC	NC	1.56%	0.50%	1.12%	0.82%	3.59%
Angina ine.	1.38%	NC	NC	NC	0.96%	1.57%	0.42%	NC	NC	4.04%
Ictus	0.39%	0.41%	0.34%	NC	0.51%	0.94%	0.46%	0.56%	NC	0.45%
Ing. ICC	0.32%	0.60%	NC	4.95%	0.73%	NC	0.59%	0.58%	NC	NC
PCR	0.03%	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.10%	NC	0.11%

Abreviaturas: Angina ine: angina inestable. IAM: Infarto agudo de miocardio, suma total tanto de IAM fatal como no fatal. IAM no f.: Infarto agudo de miocardio no fatal. Ing. ICC: ingreso por insuficiencia cardiaca congestiva. Mort. T: mortalidad total. Mort. CV: mortalidad cardiovascular. Muerte oc/d: muerte por otras causas o por causa desconocida. PCR: parada cardiorrespiratoria. T° seg.: tiempo de seguimiento. NOTA: Todos los eventos están expresados en tasa anual.

b) Estudios observacionales:

El **CLARIFY**¹⁷⁷ es un amplio registro observacional sobre pacientes contemporáneos con CICE. Sus investigadores analizaron 30977 pacientes, de los que el 77% fueron varones y el 23% mujeres, para comparar la aparición de eventos cardiovasculares entre hombres y mujeres. Los pacientes tenían angina estable definida por al menos uno de los siguientes criterios: IAM documentado 3 meses antes de la inclusión en el estudio; estenosis coronaria de al menos el 50% demostrada por angiografía; dolor precordial con evidencia de isquemia miocárdica (electrocardiograma de estrés); o haber recibido un procedimiento de revascularización percutáneo o quirúrgico 3 meses antes de la inclusión. La media de edad de los pacientes fue de 64±11 años, con una mayoría de hipertensos e hipercolesterolémicos y más de la mitad habían tenido SCA previo (tabla 6). Concluyeron que, aunque el perfil de riesgo de los hombres y las mujeres difiere sustancialmente, los eventos al año de seguimiento fueron similares en ambos sexos.

El **REACH Registry**¹⁷⁸⁻¹⁸⁰ es un amplísimo estudio internacional, realizado sobre 44 países, que analizó la prevalencia de factores de riesgo aterotrombóticos a nivel mundial y el tratamiento aplicado para prevenirlos, entre otras medidas. Este registro incluyó pacientes con CICE, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica o bien al menos la presencia de tres factores de riesgo cardiovascular. Aunque no se han descrito por separado las características y evolución de los 40258 pacientes con CICE incluidos en el estudio, podemos extraer estos datos de algunos de los artículos publicados sobre esta cohorte.

Así, en un subanálisis¹⁷⁸, el grupo de población con CICE tenían una media de edad de 63±10 años, en la que el 70% eran varones, la mayoría eran hipertensos y

dislipémicos, y un 38% eran diabéticos (tabla 6). Se observó una tasa anual de mortalidad de 2.81%, de la que casi un 2% fue de causa cardiovascular. Presentaron episodios frecuentes de agina inestable e ingresos por insuficiencia cardíaca, observándose con menos frecuencia ictus e IAM no fatales (tabla 7).

Un subestudio del **Euro Heart Survey**¹⁸¹ analizó la relación entre la frecuencia cardíaca en reposo y la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos. Se reclutaron 2608 pacientes con CICE. La presencia de diabetes mellitus conocida se registró si el diagnóstico se había hecho previo a la inclusión en el estudio, tomado de la historia clínica, declarado directamente por el paciente o revelado por el uso de antidiabéticos orales. La frecuencia cardíaca fue registrada como la media de 2 medidas tomadas tras 5 minutos de reposo del paciente.

Más del 70% de la población eran varones y dislipémicos, el 30% eran diabéticos y más de la mitad hipertensos (tabla 6). Con una media de edad de 66 años, más de la mitad había tenido un procedimiento de revascularización percutánea y poco más de un 30% lo habían tenido de forma quirúrgica. Los pacientes fueron seguidos durante un año para los eventos mayores mortalidad total, IAM no fatal e ictus. Observaron que existe una relación entre la frecuencia cardíaca en reposo y el pronóstico en los pacientes diabéticos con CICE, no observándose esta relación en pacientes no diabéticos.

*Jabbour S et al*¹⁸² investigaron si el manejo óptimo del tratamiento médico de pacientes con CICE, además de la modificación de los estilos de vida para modificar los factores de riesgo, podía ofrecer un buen pronóstico a estos pacientes. La población de estudio estaba compuesta por pacientes con CICE mayores de 67 años, donde la mayoría eran varones e hipertensos (tabla 6). Midieron los eventos cardiovasculares (IAM no

fatal, mortalidad por todas las causas, evento combinado de mortalidad o IAM no fatal, mortalidad cardiovascular, angina inestable, insuficiencia cardiaca y revascularización, tanto quirúrgica como percutánea) durante los 4.7 años de seguimiento (tabla 7). Observaron que un tratamiento médico intensivo junto a una modificación de los estilos de vida se relaciona con buenos resultados al largo plazo.

Con un objetivo similar al del estudio COURAGE⁸, se recogió una muestra seleccionada de pacientes con CICE de Nueva York¹⁸³, para comparar los eventos ocurridos tras recibir una intervención coronaria percutánea junto con tratamiento médico habitual, frente a recibir únicamente tratamiento médico. La muestra estaba formada por 9586 pacientes con una media de edad de 65±11 años, en la que más de la mitad eran varones, poco más del 30% eran diabéticos y un 13% había tenido un SCA previo (tabla 6). Se siguieron para los eventos mortalidad, IAM, evento combinado de mortalidad e IAM, y tasas de revascularizaciones posteriores. A los 4 años los pacientes del grupo que recibió una intervención coronaria percutánea y tratamiento médico, comparados con los que sólo recibieron tratamiento médico, tuvieron menores tasas del evento combinado IAM y mortalidad (16.5% frente a 21.2%; p=0.003), menor mortalidad total (10.2% frente a 14.5%; p=0.02), menor tasa de IAM (8.0% frente a 11.3%; p=0.007) y menos revascularizaciones posteriores (24.1% frente a 29.1%; p=0.005). Tras el análisis ajustado, se siguieron observando menores tasas de eventos en el grupo que recibió una intervención coronaria percutánea junto con tratamiento médico, comparado con el grupo que recibió tratamiento médico sólo: 20.5% frente a 15.4% para el evento combinado de mortalidad e IAM (HR 1.47; IC95% 1.10-1.95; p=0.01); 13.5% frente a 10.1% (HR 1.37; IC95% 1.01-1.85; p=0.01) para la mortalidad total; 10.9% frente a 7.1% (HR 1.73; IC95% 1.15-2.59; p=0.01) para el IAM; y 28.7%

frente a 23.8% (HR 1.39; IC95% 1.10-1.75; $p=0.005$) para las revascularizaciones posteriores.

Con estos hallazgos se concluyó que los pacientes que fueron sometidos a una intervención coronaria percutánea tuvieron menores tasas de mortalidad total, revascularizaciones posteriores y del evento combinado de mortalidad e infarto. Para comprender mejor estos hallazgos hay que tener en cuenta que los pacientes en general tenían adherencia subóptima al tratamiento médico.

Recientemente se ha publicado un estudio observacional amplísimo¹⁸⁴, basado en una muestra de 102023 pacientes con CICE, con la finalidad de desarrollar y validar modelos pronósticos para los dos objetivos que se plantearon: mortalidad total y el combinado de mortalidad cardiovascular o IAM no fatal. Los factores predictores en los modelos fueron edad, sexo, deprivación social, diagnóstico de CICE, tabaco, hipertensión, diabetes, lipidemia, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular, ictus, hepatopatía crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, cáncer, depresión, ansiedad, frecuencia cardíaca, creatinina, leucocitos y hemoglobina. Así sus autores mostraron que estos modelos pueden aportar una información pronóstica muy relevante en una cohorte de pacientes con CICE no seleccionada, ya que permiten estimar el riesgo de mortalidad por todas las causas y de eventos coronarios (mortalidad coronaria e IAM no fatal). Concluyeron que estos modelos pronósticos validados se pueden usar en la práctica clínica habitual para apoyar las estratificaciones de riesgo que ya recomiendan las guías de práctica clínica^{35,39}.

TABLA 6. Características basales de los pacientes de los principales estudios obsevacionales sobre cardiopatía isquémica crónica estable

<i>Variable</i>	CLARIFY ¹⁸² n=30977	REACH ¹⁸³ n=40258	E.H.SURVEY ¹⁸⁶ n=2608	CIRCULATION ¹⁸⁸ n=9586	JABBOUR ¹⁸⁷ n=693	M.CALIBER ¹⁸⁹ n=102023
Edad (años)	64±11	63±10	66	65±11	68	68.9±13
Sexo varón	77%	70%	72%	66%	82%	56%
HTA	71%	80%	67%	NC	54%	74%
DM	29%	38%	30%	33%	16%	14%
Dislipemia	75%	77%	73%	NC	NC	NC
Tabaco:						
- Activo	13%	13%	16%	NC	6%	32%
- Exfumador	46%	47%	NC	NC	30%	35%
- no fumador	42%	40%	NC	NC	64%	33%
Hª familiar	29%	NC	NC	NC	NC	NC
SCA previo	60%	NC	NC	13%	42%	20%
Revasc. Previa:						
- quirúrgica	23%	NC	32%	13%	0%	5%
- percutánea	58%	NC	56%	25%	0%	10%

TABLA 6. Características basales de los pacientes de los principales estudios observacionales sobre cardiopatía isquémica crónica estable (continuación)

<i>Variable</i>	CLARIFY ¹⁸² n=30977	REACH ¹⁸³ n=40258	E.H.SURVEY ¹⁸⁶ n=2608	CIRCULATION ¹⁸⁸ n=9586	JABBOUR ¹⁸⁷ n=693	M.CALIBER ¹⁸⁹ n=102023
Clase Funcional I	85%	NC	NC	16%	62%	NC
TAs	131±17	NC	NC	NC	NC	140±22
TAd	77±10	NC	NC	NC	NC	79±12
FCr	67±11	NC	70(62-78)	NC	NC	72±15
FEVI	56%	NC	NC	NC	59%	NC

Abreviaturas: DM: Diabetes Mellitus. FCr: Frecuencia cardiaca en reposo en latidos por minuto. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. H^afamiliar: Historia familiar de enfermedad coronaria precoz. HTA: Hipertensión arterial. NC: no consta. Revasc. previa: procedimiento de revascularización previa. SCA previo: Síndrome Coronario Agudo previo. TAs: tensión arterial sistólica basal en mmHg. TAd: tensión arterial diastólica basal en mmHg.

TABLA 7. Principales eventos cardiovasculares de los estudios observacionales más relevantes sobre cardiopatía isquémica crónica estable

<i>Variable</i>	CLARIFY ¹⁸² n=30977	REACH ¹⁸⁵ n=38602	E. H. SURVEY ¹⁸⁶ n=2608	CIRCULATION ¹⁸⁸ n=9586	JABBOUR ¹⁸⁷ n=693	M.CALIBER ¹⁸⁹ n=102023
Seguimiento (años)	1	1	1	2.87	4.6	4.4
Mortalidad total	1.46%	2.89%	3.14%	2.18%	1.4%	NC
Mortalidad cardiovascular	NC	1.93%	NC	NC	0.8%	NC
Muerte por otras causas/ desconocidas	NC	0.88%	NC	NC	0.6%	NC
IAM:	0.96%	NC	NC	NC	NC	NC
- IAM no fatal	NC	1.44%	NC	2.29%	2.2%	NC
Angina inestable	3.99%	6.44%	NC	NC	6.8%	NC
Ictus	NC	1.38%	NC	NC	NC	NC
Ingresos por ICC	NC	4.64%	NC	NC	1.8%	NC
Parada cardiaca	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Abreviaturas y unidades: IAM: Infarto agudo de miocardio, suma total tanto de IAM fatal como no fatal. NC: no consta. Seguimiento: en años.
NOTA: todos los eventos están expresados en tasa anual.

1.4.2. Datos respecto al pronóstico de la CICE en pacientes ≥ 75 años:

No existen en la literatura estudios observacionales acerca de la CICE en pacientes mayores de 75 años. Tan sólo hay unos pocos ensayos clínicos que versan sobre el pronóstico de esta enfermedad en dicho grupo de pacientes.

Uno de los principales estudios que interesa destacar es el **TIME**^{14,15} que investigó el impacto que puede tener una estrategia invasiva frente a un tratamiento conservador, en un grupo de pacientes de 75 años o más, con enfermedad coronaria. La media de edad de los pacientes fue de 80 ± 3.7 años y poco más de la mitad eran varones y tenían un perfil de alto riesgo coronario (tabla 4). Más de la mitad tenían comorbilidades. Tres cuartas partes de los pacientes presentaron angina a pesar de tener prescritas una media de 2.5 drogas. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que habían sufrido un IAM en los 10 días previos al estudio, los que tenían enfermedad valvular o cualquier otra enfermedad cardíaca concomitante, la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva y la presencia de otras comorbilidades como cáncer, insuficiencia renal severa, la negativa del paciente a someterse a un proceso de revascularización o la imposibilidad de hacerlo y la imposibilidad de aumentar el tratamiento médico. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir bien procedimiento de revascularización bien tratamiento médico. El objetivo primario fue medir la calidad de vida de los pacientes a los 6 meses, que se midió con un cuestionario, y la presencia de eventos cardiovasculares mayores (mortalidad total, IAM no fatal, ingreso hospitalario por SCA, con o sin necesidad de revascularización). Tras un seguimiento de 184.4 (DE 14 ± 4) días, se observaron la aparición de eventos mayores en 49% de los pacientes en el grupo que recibió tratamiento médico, y en 19% en el grupo que recibió tratamiento invasivo ($p < 0.0001$). Hubo mayor número de ingresos hospitalarios por SCA e IAM no fatales en el grupo que recibió tratamiento conservador. Sin embargo la

tasa de mortalidad total a los 6 meses fue baja (6%, $p=0.15$), aunque dos veces más alta en el grupo invasivo que en el grupo conservador, sin embargo los resultados no fueron significativos (tabla 5). Con estos hallazgos los investigadores del estudio TIME concluyeron que los pacientes de 75 años o más se benefician más de un tratamiento invasivo que de un tratamiento conservador pero sólo en términos de sintomatología y de calidad de vida.

Posteriormente el estudio **SAGE**¹³ se planteó como objetivo medir si un tratamiento intensivo con estatinas consigue reducir la isquemia en pacientes mayores con CICE, comparado con un tratamiento moderado. La población de estudio estaba compuesta por pacientes con enfermedad coronaria estable con una media de edad de 73 años, de los que un 30% eran mujeres, más de la mitad eran hipertensos y casi la mitad habían tenido un SCA previo (tabla 4). Tras un seguimiento de 12 meses se observó una reducción significativa de la isquemia en ambos grupos de pacientes. Por otro lado se observó una tendencia a la disminución de eventos cardiovasculares mayores en el grupo que recibió tratamiento intensivo con estatinas, que en el grupo que recibió tratamiento moderado, aunque esta tendencia no fue significativa (HR 0.71; IC95%, 0.46-1.09; $p=0.114$). La mayoría de los eventos cardiovasculares mayores fueron revascularizaciones urgentes. No se observó relación entre los eventos cardiovasculares y los cambios en la isquemia. Se observó una reducción significativa del 77% de la mortalidad total en el grupo que recibió tratamiento intensivo, comparado con el que recibió tratamiento moderado (HR 0.33; IC95%, 0.13-0.83; $p=0.014$). Las causas más frecuentes de muerte fueron la mortalidad coronaria (0.4% grupo intensivo frente a 1.3% grupo moderado), y otras causas de muerte no vascular (0.4% y 1.3% en el grupo intensivo y en el grupo moderado respectivamente). La muerte por cáncer fue rara

(0.2%). Estos hallazgos sugieren que los pacientes mayores de 65 años con CICE se benefician de un tratamiento intensivo con estatinas.

Los investigadores del **COURAGE** realizaron un subestudio¹⁶ sobre una muestra seleccionada de pacientes mayores de 65 años. El objetivo fue el mismo que ya plantearon en el estudio original, es decir, valorar si es más eficaz aplicar un tratamiento médico óptimo únicamente o añadir revascularización al tratamiento médico óptimo, en el manejo de estos pacientes, a la hora de mejorar su pronóstico. Dado que los pacientes mayores con CICE tienen mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares comparados con los más jóvenes, resultó interesante comprobar si, añadir revascularización a su tratamiento médico óptimo podría reducir ese riesgo. La media de edad de esta muestra seleccionada fue de 72 ± 5 años, la mayoría eran varones (83%), con un elevado porcentaje de factores de riesgo (35% diabéticos, 71% hipertensos, 12% fumadores activos y 41% con historia familiar de enfermedad coronaria). Un 37% habían tenido un IAM previo, y el 31% habían sido revascularizados previamente (16% de forma percutánea, 15% de forma quirúrgica). Sólo un 6% tenían además insuficiencia cardíaca. Tras una media de seguimiento de 4.6 años, se produjeron un 13% de IAM, un 10% tuvo un SCA, el evento combinado de mortalidad e IAM se observó en el 22% de los pacientes, y el evento combinado de mortalidad, IAM e ictus en el 23%. Todos los eventos observados fueron similares en ambos grupos de tratamiento, así como la mortalidad total que fue del 12% en ambos grupos.

Estos resultados muestran que añadir intervencionismo coronario al tratamiento médico óptimo no reduce el riesgo de presentar eventos en pacientes mayores de 65 años con CICE por lo que apoyan lo que ya dicen las Guías de práctica clínica de la American College of Cardiology/ American Heart Association³⁹, que abogan por un

tratamiento médico óptimo como estrategia inicial de manejo más apropiada para los pacientes con enfermedad coronaria estable, a pesar de la edad.

1.4.3. En conclusión:

Las tasas anuales de mortalidad de los estudios más relevantes, como el EUROPA, PEACE, COURAGE Y TNT, son más o menos similares entre sí, oscilando entre valores del 1 al 1.6%. Una excepción son los estudios BEAUTIFUL (6.49%) y TIME (6.89%), pero hay que tener en cuenta que la población del estudio TIME era muy anciana, y en el caso del BEAUTIFUL, aunque presentaba una media de edad similar al resto de estudios, todos los pacientes tenían un función sistólica ventricular izquierda deprimida.

Las tasas anuales de mortalidad cardiovascular varían más de unos estudios a otros, rondando valores entre el 0.46% y el 1.62% para la mayoría de los estudios, y del 5.03% al 5.27% para aquellos de mayor riesgo (TIME y BEAUTIFUL). Respecto al porcentaje de eventos, se observó mayor tasa de IAM no fatales en el COURAGE (2.58%) y SAGE (3.59%). En el resto de estudios en los que contamos con este dato, la tasa anual de IAM no fatales ronda del 1 al 1.5%, a excepción del INVEST y el TIME que presentaron tasas menores (0.5% y 0.82% respectivamente). El porcentaje más elevado de ictus se observó en el IONA (0.94%) siendo menor en el resto de estudios. Los ingresos por insuficiencia cardiaca fueron más elevados en el estudio BEATIFUL (4.95%), donde los pacientes presentaban disfunción del ventrículo izquierdo. En el resto de estudios la tasa anual de ingresos por insuficiencia cardiaca fue menor del 1%.

Así, dentro de la población con angina de pecho estable, el pronóstico de cada individuo puede variar considerablemente. Depende tanto de la clínica basal, como de factores anatómicos y funcionales³⁵. Por dicha razón, medir el pronóstico es una parte

elemental del manejo de los pacientes con CICE. Por un lado es importante seleccionar a estos pacientes con formas más graves de enfermedad y candidatos a la revascularización. Y por otro lado es crucial identificar a los pacientes con formas menos graves de enfermedad, con buenos resultados y evitando procedimientos mas o menos invasivos que entrañan riesgos para el paciente y costes inapropiados para el sistema sanitario.

1.4.4. Factores predictores del pronóstico de la enfermedad coronaria estable:

1.4.4.1. Factores predictores de pronóstico clínicos:

- **Edad:** la mayor edad es la variable clínica que se asocia de forma más consistente en la literatura con un pronóstico adverso en la CICE. En un subestudio del Cardiovascular Heart study¹⁹ se analizó la tasa de mortalidad de los eventos coronarios y los factores predictores de la misma, en 5888 sujetos de edad mayor o igual a 65 años. Después de una media de seguimiento de 8.2 años, ocurrieron 985 eventos coronarios, de los que el 30% fueron fatales. La mortalidad de los eventos coronarios disminuyó discretamente con el tiempo, variando de un 28-30% al año a principios de los 90 frente a un 23% en 2000-2001; tras ajustar por edad en el momento del IAM y sexo, se observó una disminución de la probabilidad de mortalidad de un 6% por cada año sucesivo (HR 0.94, IC95% 0.90-0.98). Los casos fatales fueron similares por raza y sexo a los no fatales, pero fueron más elevados con la edad y la enfermedad coronaria previa (IAM, angina o revascularización). La edad resultó ser un predictor independiente de mortalidad en el análisis multivariable (HR 1.21 por cada 5 años; IC95% 1.07-1.37). Además también lo fueron otros factores como la insuficiencia cardiaca congestiva (HR 3.20, IC95% 2.32-4.41), la historia de enfermedad coronaria previa, más que solamente

la historia de IAM (HR 2.51, IC95% 1.84-3.43) y la diabetes (HR 1.66, IC95% 1.10-2.31). La insuficiencia cardiaca congestiva previa, independientemente de la función sistólica ventricular izquierda, la edad, el sexo o la historia de enfermedad coronaria, estuvo asociada a un riesgo ≥ 3 de mortalidad en casi todos los subgrupos.

Un subestudio del TIME¹⁴ investigó la supervivencia a largo plazo de los pacientes participantes en el estudio original y analizaron la aparición de eventos durante 4 años de seguimiento (tabla 5). La edad mayor de 80 años resultó predictora univariada de mortalidad total, junto con la angina en clase funcional IV en la presentación inicial, la diabetes, tener dos o más comorbilidades, la insuficiencia cardiaca previa, la fracción de eyección $<45\%$, no estar revascularizados dentro del primer año, el sexo femenino, y no tener pautados betabloqueantes, pero sí diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Los mismos parámetros fueron predictores univariados de mortalidad cardiovascular, excepto el sexo femenino. Tras ajustar por los factores basales, la edad mayor de 80 años resultó predictora independiente de mortalidad cardiaca en el análisis multivariado, junto con la insuficiencia cardiaca previa, la fracción de eyección ventricular izquierda $<45\%$, tener 2 o más comorbilidades y no estar revascularizados dentro del primer año del estudio.

Un subestudio del EUROPA³¹ observó que los pacientes con mayor edad tenían mayor riesgo de eventos. Además, la edad resultó un factor predictor de pronóstico, tanto en el análisis univariado como en el multivariado (HR 1.08, IC95% 1.06-1.09 y HR 1.07, IC95% 1.05-1.09 respectivamente). También resultaron predictores pronósticos tener IAM previo, angina de pecho y la hipertensión. Los datos de este estudio confirman que factores de riesgo tradicionales como son la edad, el sexo, el

tabaco, el colesterol y la hipertensión continúan jugando un papel muy importante sobre las secuelas clínicas de la enfermedad coronaria establecida^{29,185}.

El estudio IONA³² demostró que la edad se relaciona de forma independiente en el análisis multivariado con el aumento de riesgo de eventos (HR 1.06 por cada 5 años; IC95% 1.01-1.10, p=0.019 para el evento combinado de muerte coronaria, IAM no fatal u hospitalización imprevista por angina de pecho; y HR 1.23 por cada 5 años; IC95% 1.13-1.33, p<0.001 para el combinado de muerte por enfermedad coronaria o IAM no fatal). Otros factores predictores independientes de eventos fueron la clase funcional para angina, el tabaquismo, el infarto previo, la revascularización previa, la frecuencia cardíaca y la hipertrofia ventricular izquierda en el electrocardiograma.

En un estudio observacional publicado recientemente¹⁸⁴, Rapsomaniki E. et al, observaron que en sus modelos pronósticos la edad actuaba también como factor pronóstico, tanto para la mortalidad total (HR 1.07, IC95% 1.06-1.07) para hombres, y HR 1.081, IC95% (1.078–1.083) para mujeres] como para el objetivo combinado de mortalidad coronaria e infarto no fatal [HR 1.05, IC95% (1.04–1.05) para hombres y HR 1.07, IC95% (1.06–1.07) para mujeres], que fueron los objetivos que se plantearon en el estudio.

- **Sexo varón:** los principales estudios sobre CICE presentan una tasa mayor de pacientes varones que de pacientes mujeres. Así, en el Estudio PEACE¹⁶⁸ tan sólo el 18% de los pacientes eran mujeres, en el HOPE¹⁸⁶ el 85% eran varones, en el EUROPA⁶ eran mujeres un 15% y en el BEUTIFUL⁵ eran varones un 83% del total de pacientes. La población del estudio COURAGE¹⁶ tenía un 85% de varones, con una media de edad de 62±10 años. Entre los estudios más importantes sobre CICE en mayores de 75 años o más, el estudio TIME^{14,15} trabajó con una población en la que el 57.5% eran varones y el estudio SAGE¹³ contaba con un 68.8% de varones.

Sin embargo, a pesar de una mayor prevalencia de enfermedad coronaria en varones, y de diferentes características clínicas, el pronóstico es similar en ambos sexos en los estudios más recientes¹⁷⁷.

Así, en el registro CLARIFY¹⁷⁷, un amplio registro sobre pacientes contemporáneos con CICE, la frecuencia de eventos clínicos cardiovasculares fue similar entre varones y mujeres. En la población del registro CLARIFY, las mujeres fueron en general más mayores que los varones (66.5±9.9 frente a 63.4±10.5 años, p<0.0001), tenían más diabetes (32.7 frente a 28.0%, p<0.0001) e hipertensión tratada (78.5 frente a 68.9%, p<0.0001). Hubo más mujeres que no hacían actividad física (22.6 frente a 13.9%, p<0.0001) y menos fumadoras (7.2 frente a 14.1%, p<0.0001). También presentaron frecuencias cardíacas un poco más elevadas que los varones (69.6±10.5 frente a 67.9±10.6 latidos por minuto, p<0.0001) al igual que las cifras de tensión arterial sistólica (133.3±17.5 frente a 130.4±16.3 mmHg. p<0.0001). La fracción de eyección fue un poco más elevada en las mujeres que en los varones (58.0±10.6 frente a 55.6%±11.1%, p<0.0001). Las mujeres tuvieron menos frecuentemente historia de IAM previo que los varones (51.1 frente a 62.1%, p<0.0001), de cateterismo previo (54.8 frente a 59.5%, p<0.0001), y de cirugía cardíaca (17.5 frente a 25.1%, p<0.0001). Más mujeres que varones tuvieron síntomas de angina (28.6 frente a 20.9% en varones, p<0.0001) y los síntomas fueron más graves. Por otro lado los hombres tuvieron más frecuentemente enfermedad multivaso que las mujeres (57.3 frente a 47.3). El uso de fármacos basados en la evidencia para prevenir la enfermedad coronaria fue alto en la población de CLARIFY. La gran mayoría de pacientes de ambos sexos recibía hipolipemiantes (92.2%) y aspirina (87.7%), y tres cuartos recibían algún inhibidor de la enzima convertora de angiotensina o algún antagonista de los receptores de angiotensina-II (76.0%) y betabloqueantes (75.2%).

Después de ajustar por las diferentes características basales, la frecuencia de eventos fue similar en mujeres y hombres para el objetivo compuesto por: mortalidad cardiovascular, IAM no fatal o ictus no fatal [407 (1.7%) frente a 122 (1.8%), HR 0.93, IC95% 0.75-1.15, $p=0.50$]. De igual manera no hubo diferencias entre la frecuencia de eventos clínicos como mortalidad total ($p=0.39$), IAM fatal y no fatal ($p=0.15$), mortalidad cardiovascular o IAM no fatal ($p=0.33$), angina inestable ($p=0.23$), y el objetivo compuesto de eventos coronarios totales ($p=0.67$). Curiosamente se observó que las mujeres más jóvenes (en el tercil de edad más bajo), y las mujeres sin historia de IAM o revascularización, tuvieron un mejor pronóstico que los varones con un perfil similar.

Estos resultados sugieren que no hay diferencias de eventos cardiovasculares en mujeres con enfermedad coronaria comparados con los varones. Los datos de ensayos clínicos relacionados deben interpretarse cuidadosamente ya que a menudo representan poblaciones altamente seleccionadas con una infra-representación de las mujeres¹⁸⁷. Las diferencias de sexo en el perfil de riesgo se han mencionado en pacientes con angina y SCA¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ y las mujeres parecen tener más probabilidades que los varones de tener una carga mayor de factores de riesgo.

La enfermedad coronaria tiende a manifestarse más tarde en las mujeres, con mayor edad. Esto podría relacionarse con un efecto cardioprotector de los estrógenos¹⁹¹ aunque esta idea ha sido debatida por otros¹⁹¹.

A pesar de que en las guías clínicas internacionales no se especifica que tenga que tratarse de forma diferente a los pacientes según el sexo, las mujeres con CICE tienden a tener menos acceso a investigaciones invasivas y no invasivas y reciben menos tratamiento médico intensivo así como revascularización^{188,189,192,193}. Las razones de estas diferencias no están claras, aunque es posible que el sustrato fisiopatológico de la

enfermedad coronaria sea diferente en hombres y en mujeres^{190,194}. Las mujeres tienen menos probabilidad de someterse a una angiografía que los hombres (como pudo observarse en el registro CLARIFY, tras 1 año de seguimiento), y si esto es así, tienen menos frecuencia de enfermedad coronaria obstructiva¹⁸⁹, teniendo en cuenta que la población femenina del registro CLARIFY tenía menos frecuencia de revascularización y menor gravedad de enfermedad.

La enfermedad microvascular es más frecuente en mujeres^{190,195}. Las mujeres de mayor edad tienen menos placas de ateroma que los hombres, placas más pequeñas y menos probabilidad de calcificación y ruptura^{190,196}. No obstante, en las mujeres jóvenes la prevalencia de lesiones coronarias es similar comparada con los varones¹⁹⁷.

En el estudio TIME¹⁴, que trabajó con pacientes mayores de 75 años, el sexo femenino resultó ser un factor predictor de mortalidad total en el análisis univariado, pero no resultó predictor independiente tras ajustar por características basales.

Y en un amplio registro observacional de reciente publicación¹⁸⁴, ser mujer frente a ser varón resultó un factor protector, para los objetivos que se plantearon en el estudio de mortalidad total (HR 0.20, IC95% 0.16-0.26) y el combinado de infarto no fatal y mortalidad coronaria (HR 0.16, IC95% 0.11-0.22).

• **Frecuencia cardíaca:** el número de latidos por minuto tiene una relación inversamente proporcional con la esperanza de vida en diversas especies animales¹⁹⁸. Numerosos estudios en los últimos años han demostrado que la frecuencia cardíaca en reposo es un factor pronóstico adverso en distintos grupos poblacionales: hipertensos¹⁹⁹, diabéticos¹⁹⁹, dislipémicos²⁰⁰, pacientes tras IAM²⁰¹, con insuficiencia cardíaca²⁰² e incluso población general²⁰³. En pacientes con cardiopatía isquémica crónica, la

información sobre el valor predictor de eventos de la frecuencia cardiaca en reposo descansa principalmente en tres amplios estudios.

Un análisis del registro CASS²⁰, que incluyó a 24913 pacientes con sospecha de enfermedad coronaria referidos para coronariografía hace más de 30 años, en el cual, la media de edad fue de 53 años, había escasa proporción de diabéticos y bajo empleo de medicación con influencia pronóstica. Después de una media de seguimiento de 14.7 años, la mortalidad total y cardiovascular y los reingresos por causa cardiovascular se incrementaron a medida que aumentaba la frecuencia cardiaca ($p=0.0001$). Los pacientes con frecuencia cardiaca de ≥ 83 latidos por minuto en reposo tuvieron aumento del riesgo de forma significativa para la mortalidad total (HR 1.32, IC95% 1.19-1.47, $p=0.0001$) y para la mortalidad cardiovascular (HR 1.31, IC95% 1.15-1.48, $p=0.0001$) comparados con aquellos con frecuencia cardiaca ≤ 62 latidos por minuto. Comparando los pacientes con frecuencia cardiaca 77-82 latidos por minuto y ≥ 83 latidos por minuto con los que tenían frecuencias cardiacas ≤ 62 latidos por minuto, los valores de las hazard ratios para el tiempo al primer reingreso por causa cardiovascular fueron de 1.11 y 1.14 respectivamente ($p=0.001$ para ambos).

Un subestudio del ensayo clínico INVEST²¹, que incluyó a pacientes hipertensos con enfermedad coronaria aleatorizados a recibir verapamilo o atenolol. Las mujeres y los hipertensos estaban en una proporción superior a lo esperable en una población con enfermedad coronaria y la tasa de revascularización fue relativamente baja, así como el empleo de medicaciones de impacto pronóstico. En este estudio, la frecuencia cardiaca basal elevada se relacionó con un aumento de la incidencia de eventos adversos con un aumento dos veces mayor en pacientes con frecuencia cardiaca >100 latidos por minuto (frente a <100 latidos por minuto). Para los que tenían una frecuencia cardiaca <100 latidos por minuto pero >55 , la incidencia (10% aproximadamente de media) fue similar.

Se observó una relación lineal entre la frecuencia cardíaca basal y el riesgo de eventos adversos tanto en el modelo no ajustado (HR 1.05, IC95% 1.03-1.07, $p < 0.001$, para incrementos de 5 latidos por minuto), como en el multivariado (HR 1.06, IC95% 1.04-1.08, $p < 0.0001$, para incrementos de 5 latidos por minuto). La frecuencia cardíaca en el seguimiento también estuvo asociada a una tasa mayor de eventos adversos, con una relación en forma de curva en J.

Y un subanálisis del ensayo clínico BEAUTIFUL²², que investigó el impacto pronóstico de la frecuencia cardíaca en reposo en una muestra de pacientes con CICE y disfunción sistólica ventricular izquierda, y por tanto pacientes de alto riesgo. Después de ajustar por características basales, los pacientes con frecuencias cardíacas de 70 latidos por minuto o mayores tuvieron un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular (34%, $p = 0.0041$), de ingresos por insuficiencia cardíaca (53%, $p < 0.0001$), de ingresos por IAM (46%, $p = 0.0066$), y de revascularización coronaria (38%, $p = 0.037$). Por cada aumento de 5 latidos por minuto, hubo también un aumento de la mortalidad cardiovascular (8%, $p = 0.0005$), de los ingresos por insuficiencia cardíaca (16%, $p < 0.0001$), de los ingresos por IAM (7%, $p = 0.052$), y de la revascularización coronaria (8%, $p = 0.034$).

Aunque los tres estudios ponen de manifiesto el valor pronóstico adverso de la frecuencia cardíaca en reposo en sus grupos de estudio, las poblaciones que estudiaron son seleccionadas y podrían diferir de los pacientes con CICE habitualmente tratados en la práctica clínica diaria, como reconocen los propios autores en sus publicaciones²⁰⁻²².

Otros estudios han demostrado asociación de la frecuencia cardíaca con los eventos adversos, sólo en subgrupos de mayor riesgo. Así, un subanálisis del Systolic Hypertension in Europe Trial (Syst-Eur)²⁰⁴ investigó la relación entre la frecuencia cardíaca clínica y ambulatoria y la mortalidad total, cardiovascular y no cardiovascular

de una cohorte de pacientes con media de edad: 70.2 ± 6.7 años, con hipertensión arterial sistólica aislada. Concluyó que en esta cohorte de pacientes, una frecuencia cardíaca por encima de 79 latidos por minuto es un factor predictor de mortalidad total, cardiovascular y no cardiovascular, pero sólo en el grupo placebo, y no en el grupo intervención, que presentó una tensión arterial significativamente mejor controlada. Otro trabajo del Euro Heart Survey¹⁸¹ encontró en pacientes con CICE una asociación significativa de la frecuencia cardíaca en reposo con la mortalidad por todas las causas sólo en pacientes diabéticos (edad media 68 años), pero no en los no diabéticos (edad media 66 años), y una de las razones argumentadas por los autores de este hallazgo fue el mayor riesgo de los pacientes diabéticos.

Un amplio registro de reciente publicación¹⁸⁴ encontró relación entre la frecuencia cardíaca por cada 10 latidos de incremento y la mortalidad por todas las causas, y el combinado de IAM no fatal y mortalidad coronaria (HR 1.10, IC95% 1.09-1.11 y HR 1.07, IC95% 1.03-1.11 respectivamente). Sin embargo, los estudios EUROPA³¹ y ACTION²⁹ no encontraron una asociación independiente de la frecuencia cardíaca en reposo con los eventos en pacientes con CICE y tasas de mortalidad anuales de 1.55% y 1.59%, respectivamente; y resultados similares se observaron en el ensayo IONA³² con una tasa de mortalidad anual del 2.9%. Asimismo, un análisis realizado por nuestro grupo²⁰⁵ sobre una población general de 1264 pacientes con CICE, con una mediana de edad de 68 [60-74] años y una mortalidad anual del 1.24%, no detectó una asociación significativa entre la frecuencia cardíaca en reposo y la aparición de eventos mayores en el seguimiento. Por tanto, estudios con poblaciones de CICE de alto riesgo demuestran un valor pronóstico adverso de la frecuencia cardíaca en reposo, y no así otros con poblaciones con CICE con menor mortalidad.

Varios mecanismos se han argumentado para el efecto negativo de esta variable en el pronóstico de la CICE, y entre ellos se encuentran la asociación de la mayor frecuencia cardíaca en reposo con la rigidez arterial²⁰⁶, la extensión y progresión de la aterosclerosis coronaria²⁰⁷, el mayor consumo de oxígeno²⁰⁸, la probabilidad de rotura de las placas ateroscleróticas²⁰⁹, la disminución o la ausencia de betabloqueantes en el tratamiento y la gravedad de la insuficiencia cardíaca^{20,22}.

• **Tensión arterial:** en pacientes hipertensos con CICE, algunos estudios sugieren que la reducción de la tensión arterial hasta niveles muy bajos puede asociarse a un aumento en la incidencia de los eventos cardiovasculares (la llamada curva en J de la tensión arterial). Sin embargo, la mayoría son análisis post-hoc de ensayos clínicos aleatorizados^{24,26,210-212}, donde los pacientes están muy seleccionados y podrían no ser representativos de la población de la práctica clínica habitual.

Trabajando sobre la población del TNT, Bangalore et al²⁴ analizaron la relación entre la tensión arterial media bajo tratamiento con la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con CICE. El objetivo primario fue el combinado de mortalidad cardiovascular, IAM no fatal, parada cardíaca resucitada e ictus fatal y no fatal. Tras 4.9 años de seguimiento un 9.82% experimentó un evento primario. La relación entre la tensión arterial sistólica y diastólica experimentó una curva en J con aumento de las tasas de eventos por encima y por debajo del rango de tensión arterial de referencia, tanto ajustado como no ajustados por las variables basales, efecto del tratamiento y los niveles de lipoproteínas de baja densidad. Después del análisis multivariado se identificó un nadir en la curva de la tensión arterial de 146.3/81.4 mmHg donde la tasa de evento fue más baja. Para la mayoría de los eventos secundarios (mortalidad total, mortalidad cardiovascular, infarto no fatal o angina) se encontró una

relación similar con un mayor riesgo de eventos a cifras de tensión más bajas. Para el evento ictus fueron mejores cifras más bajas de tensión arterial sistólica. Concluyeron con estos resultados que para los pacientes con CICE unas cifras de tensión arterial bajas auguran un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, excepto para los ictus.

Otros estudios observacionales se han llevado a cabo en ausencia de manejo contemporáneo e intensivo para conseguir una tensión arterial sistólica y diastólica óptimas, y además incluyeron a pacientes con y sin enfermedad cardiovascular^{213,214}. En cuanto al valor pronóstico de la tensión arterial registrada en la primera visita en pacientes con CICE, la información en la literatura es particularmente escasa.

Rapsomaniki E. et al¹⁸⁴ publicaron recientemente un análisis observacional amplísimo basado en una cohorte de más de 100000 pacientes con CICE. Desarrollaron unos modelos pronósticos en los que hallaron relación entre la hipertensión y la mortalidad coronaria y el IAM no fatal (HR 1.07; IC95% 1.00-1.13), pero no encontraron relación con la mortalidad por todas las causas.

Nuestro grupo²¹⁵ investigó también el valor pronóstico de la tensión arterial, tanto sistólica como diastólica en la primera visita, sobre una cohorte de pacientes hipertensos con enfermedad coronaria estable y una media de edad de 68±10 años. No se encontró una relación de curva en J con la tensión arterial, pero se observó un aumento de eventos en los pacientes con tensión arterial sistólica y diastólica baja en la primera visita, sin tasas más altas en los que tenían tensiones arteriales más elevadas. Esto podría explicarse por dos razones: la primera, que la cohorte estaba formada por pocos pacientes con tensión arterial sistólica y diastólica >140/90 mmHg, (23% de la serie), y la segunda, que se encontró una disminución significativa de los valores de tensión arterial en la última visita en los pacientes con tensión arterial sistólica y diastólica por encima de la media. Sólo se relacionaron con cifras de tensión arterial elevada al inicio

del estudio la aparición de ictus, incluso ajustando o no por fracción de eyección, como otros investigadores han demostrado^{24,212,213}. Además, aunque la tensión arterial sistólica y diastólica bajas estuvieron relacionadas de forma independiente con la aparición de eventos mayores, el principal impacto se observó con la aparición de eventos coronarios y el aumento de la mortalidad cardiovascular, como previamente también han citado otros autores^{24,211,216}, y con los ingresos por insuficiencia cardíaca²¹². Estos resultados además fueron consistentes después de ajustar por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, tanto en nuestro grupo²¹⁵ como en otros²¹⁷, lo que hace menos probable que el impacto pronóstico adverso de la tensión arterial baja en la primera visita pudiera relacionarse con una disfunción cardíaca, como sugieren otros estudios²¹⁸.

Hay otras evidencias que apoyan que el descenso excesivo de la tensión arterial en pacientes con CICE podría no tener efectos beneficiosos, o incluso ser perjudicial. En el ensayo *Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes (ACCORD)*²¹⁹, la disminución de la tensión arterial sistólica a 120 mmHg mediante tratamiento intensivo no se asoció con una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, comparados con el grupo tratado con una terapia estándar (con cifras de tensión arterial sistólica de 140 mmHg). En un subanálisis observacional²²⁰ de los 6400 pacientes con diabetes de los 22576 participantes con CICE del ensayo clínico INVEST¹⁶², el control de la tensión arterial sistólica de los pacientes con diabetes y CICE no se relacionó con disminución de la aparición de eventos cardiovasculares, comparados con un control habitual.

Incluso en algunos estudios clásicamente opuestos a la hipótesis de la curva en J, como el ensayo *Hypertension Optimal Treatment (HOT)*²²¹, el análisis llevado a cabo por Cruickshank²²² en el grupo de pacientes de alto riesgo con CICE encontró un incremento del 22% en el riesgo de IAM cuando la tensión arterial diastólica objetivo era menor de 80 mmHg, comparado con los pacientes cuyo objetivo era <85 mmHg.

• **Tabaco:** el tabaco se ha relacionado con mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad cardiovascular, como el aumento de las concentraciones de carboxihemoglobina, la elevación de fibrinógeno y de la agregabilidad plaquetaria, así como cambios en la reactividad vascular y reducción de la concentración plasmática de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad²²³⁻²²⁶. Estos cambios pueden, aislada o conjuntamente, favorecer la aparición de lesiones arteriales que den lugar a una progresión de la arteriosclerosis y a un riesgo aumentado de trombosis.

Dejar de fumar supone una importante reducción del riesgo de sufrir eventos coronarios en pacientes con enfermedad coronaria estable²⁷. Este beneficio se observó en diversos estudios poblacionales y pequeños grupos de intervención⁹⁰, sin embargo la mayor parte de las evidencias del beneficio cardiovascular de abandonar el hábito tabáquico proviene de estudios aleatorizados en los que se incluyó a pacientes sin enfermedad cardiovascular previa. Un metaanálisis²²⁵ de estudios de cohortes analizó el beneficio de dejar de fumar en pacientes coronarios. El principal resultado fue una HR combinada de 0,54 (IC95% 0.46-0.62) para la mortalidad, independientemente del sexo, período de estudio, duración de la observación y zona geográfica, aunque no se estudió el riesgo de reinfarto no fatal.

En el ensayo clínico **ACTION**²⁹ el tabaco resultó ser un factor predictor de eventos cardiovasculares. Mientras que los ex-fumadores no presentaron incrementos significativos en el riesgo de eventos, en los fumadores activos se observó un pronóstico significativamente peor, con una HR de 1.82 (IC95% 1.50-2.20) para el evento combinado de mortalidad, IAM o ictus, y mayor riesgo de cada uno de los componentes individuales del objetivo combinado: mortalidad (HR 2.20, IC95% 1.69-2.85), infarto (HR 1.39, IC95% 1.05-1.84) e ictus (HR 2.44, IC95% 1.49-3.99).

Un subestudio del ensayo EUROPA³¹ demostró que el tabaco, entre otros factores de riesgo, juega un importante papel en el pronóstico de la enfermedad coronaria. En el análisis univariado el tabaco resultó un factor predictor del evento combinado del estudio (muerte cardiovascular, IAM no mortal o parada cardíaca recuperada), con un HR de 1.37 (IC95% 1.17-1.59). Esta asociación se mantuvo en el análisis multivariado, con una HR de 1.47 (IC95% 1.26-1.71).

Un estudio realizado por Breitling²²⁷, en el que se validó el estado de fumador o no fumador por medidas seriadas de cotinina en sangre (un metabolito de la nicotina que mide la exposición al tabaco), observó tras un evento coronario agudo o intervención revascularizadora, un menor riesgo de IAM, ictus o mortalidad cardiovascular en aquellos sujetos que habían dejado de fumar tras el evento (HR 0.38, IC95% 0.20-0.73); previamente al mismo (HR 0.62, IC95% 0.40-0.97); o bien nunca habían fumado (HR 0.47, IC95% 0.28-0.78), tras ajustar por edad, sexo, diabetes, niveles de triglicéridos, de lipoproteínas de alta densidad, de lipoproteínas de baja densidad y uso de inhibidores de la enzima conversora de angiotensina en un modelo multivariado, tomando al grupo que continuó fumando como referencia.

Un estudio de casos y controles anidado analizó las medidas de asociación entre la aparición de un reinfarto fatal o no fatal y el mantenimiento o el abandono del hábito tabáquico tras un primer IAM, en pacientes sometidos a medidas de prevención secundaria²²⁶. Trabajaron sobre una cohorte de pacientes coronarios diagnosticados de IAM, pero con edad inferior a 76 años. El hábito de fumar después del primer IAM presentó una OR de 2.83 (IC95% 1.47-5.47) para un nuevo IAM. Los que dejaron de fumar presentaron una OR ajustada de 0.90 (IC95% 0.47-1.71) respecto a los no fumadores, mientras que los que continuaron fumando presentaron una OR ajustada para un nuevo IAM de 2.90 (IC95% 1.35-6.20) respecto a los que dejaron de fumar. Por lo

que concluyeron que el mantenimiento del tabaquismo después de un IAM se asocia con un riesgo triple de padecer otro IAM respecto a los pacientes que dejan de fumar. Y el abandono del hábito tabáquico equipara el riesgo al de los no fumadores antes del primer IAM.

Otro estudio sobre una población americana también comprobó que dejar de fumar disminuye el riesgo de eventos coronarios, e iguala a los no fumadores después de 3 años sin fumar²²⁸. Con el grupo de no fumadores como grupo de referencia, tras el análisis multivariado el riesgo relativo para los exfumadores fue 1.17 (IC95% 0.93-1.43) y para los fumadores activos de 1.51 (IC95% 1.10-2.07).

El estudio **IONA**³² también demostró que el tabaco se relaciona con un peor pronóstico, tanto en el análisis univariado, con una HR de 1.37, IC95% 1.14-1.64, $p=0.001$ para el evento combinado de mortalidad coronaria, IAM no fatal o ingreso imprevisto por angina de pecho, y una HR de 1.42, IC95% 1.04-1.92, $p=0.027$ para el evento combinado de mortalidad coronaria e IAM no fatal; como en el análisis multivariado (HR 1.35, IC95% 1.12-1.62, $p=0.002$ para el evento combinado de mortalidad coronaria, IAM no fatal o ingreso imprevisto por angina de pecho y HR 1.47, IC95% 1.07-2.02, $p=0.019$ para el evento combinado de mortalidad coronaria e IAM no fatal).

En su análisis observacional, Rapsomaniki E et al¹⁸⁴ también encontraron relación entre el tabaco y sus objetivos planteados de mortalidad total, tanto de los exfumadores como de los fumadores activos (HR 1.11, IC95% 1.07-1.16 y HR 1.32, IC95% 1.25-1.39 respectivamente), frente a aquellos que nunca fueron fumadores; y el combinado de IAM no fatal y mortalidad coronaria (HR 1.09, IC95% 1.01-1.19 para exfumadores y HR 1.22, IC95% 1.13-1.31 para fumadores activos).

En conclusión, el tabaquismo activo ha demostrado ser un factor pronóstico adverso en pacientes con enfermedad coronaria estable, mientras que el abandono del hábito tabáquico reduce significativamente el riesgo de eventos en el seguimiento en esta población.

- **Diabetes:** la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares han sido consideradas desde hace años como dos caras de una misma moneda. La diabetes tiene un riesgo de eventos cardiovasculares equivalente a la enfermedad coronaria, así como de manera inversa, muchos pacientes con enfermedad coronaria establecida presentan diabetes o sus estadios más tempranos²²⁹. La hiperglucemia a largo plazo está directamente asociada con complicaciones microvasculares específicas de la retina y los riñones, y con la proliferación de enfermedad macrovascular del corazón, el cerebro y los miembros inferiores, así como con neuropatía del sistema nervioso autónomo y periférico²²⁹. Además, la nefropatía acelera la evolución de la enfermedad cardiovascular, cuyos síntomas pueden quedar enmascarados por la neuropatía autonómica.

Una serie de estudios indican que la determinación de las concentraciones de glucemia en el momento del ingreso por SCA tiene una fuerte correlación con los resultados a corto y largo plazo^{230,231}. Las concentraciones altas de glucosa en sangre en personas diabéticas, incluidos los diabéticos no diagnosticados con anterioridad, son altamente predictivas de resultados desfavorables, tanto en el hospital como posteriormente. En el estudio DIGAMI²³¹ (Diabetes Glucose And Myocardial Infarction), realizado en pacientes con SCA, se actuó sobre la hiperglucemia aguda de forma aleatorizada, en el momento del ingreso del paciente en el hospital, mediante una infusión de insulina y glucosa. En 24 horas, la glucemia fue significativamente más baja

en el grupo intervención, manteniéndola a un valor más bajo durante el año siguiente. Esta diferencia se tradujo en una reducción de la mortalidad en términos absolutos del 11%. Este efecto beneficioso se mantuvo durante 3.4 años con una reducción relativa de la mortalidad cercana al 30%. El estudio DIGAMI 2²³² confirmó que el control de la glucemia es altamente predictivo de la tasa de mortalidad a los 2 años. No obstante, un estudio recientemente publicado, con sólo 3 meses de seguimiento, confirmó que las concentraciones medias alcanzadas de glucemia son relevantes para la mortalidad en pacientes diabéticos post-IAM, mientras que el tratamiento con insulina *per se* no redujo la mortalidad²³³.

Diversos estudios han mostrado que la diabetes, además, actúa como factor predictor de pronóstico en pacientes con CICE.

En el subanálisis realizado por los investigadores del ACTION²⁹ se observó que padecer diabetes insulino dependiente puede aumentar el riesgo del evento combinado de muerte, IAM e ictus (HR 2.33, IC95% 1.74-3.14), así como el riesgo de muerte (HR 3.44, IC95% 2.40-4.94) e IAM (HR 2.62, IC95% 1.75-3.93), pero no el de ictus (HR 0.56, IC95% 0.14-2.29). Para los pacientes no insulino dependientes, tener este tipo de diabetes sólo aumenta de forma significativa el riesgo de ictus (HR 1.75, IC95% 1.06-2.90), pero no el riesgo del evento combinado de muerte, IAM e ictus (HR 1.14, IC95% 0.90-1.44), ni de IAM (HR 1.14, IC95% 0.81-1.60) o mortalidad total (HR 0.93, IC95% 0.66-1.32).

En el estudio EUROPA³¹ la diabetes también resultó factor predictor de pronóstico, tanto en el análisis univariado (HR 1.75, IC95% 1.50-2.04) como en el multivariado (HR 1.53, IC95% 1.31-1.78) para los eventos mortalidad cardiovascular, IAM no fatal o parada cardíaca resucitada.

En el Cardiovascular Health Study¹⁹ la diabetes resultó un factor predictor de pronóstico, tanto en el análisis univariado (HR 1.93, IC95% 1.42-2.63) como en el multivariado (HR 1.66, IC95% 1.10- 2.31).

Y en el reciente análisis observacional de Rapsomaniki E et al¹⁸⁴, la diabetes también resultó predictora de mortalidad total (HR 1.20, IC95% 1.16-1.25) y de mortalidad coronaria e IAM no fatal (HR 1.39, IC95% 1.32-1.46) en sus modelos pronósticos planteados.

• **Hipercolesterolemia:** son varios los análisis y registros observacionales que aportan información sobre el valor pronóstico de la hipercolesterolemia en la CICE. Así, por ejemplo, en el estudio EUROPA³¹, el colesterol resultó predictor pronóstico del evento combinado de muerte cardiovascular, IAM no mortal o parada cardíaca recuperada, tanto en el análisis univariado (HR 1.17, IC95% 1.11-1.23) como en el multivariado (HR 1.15, IC95% 1.09-1.21).

Otro análisis observacional¹⁸² encontró que el colesterol total actuó como predictor independiente de IAM no fatal y mortalidad por todas las causas, en el análisis multivariado (HR 1.13, IC95% 1.04-1.23).

En el reciente análisis observacional de Rapsomaniki E et al¹⁸⁴, el colesterol total resultó predictor pronóstico para el evento combinado de IAM no fatal o mortalidad coronaria (HR 1.06, IC95% 1.03-1.09), pero no para la mortalidad total (HR 1.01, IC95% 0.98-1.04), mientras que las HDL se presentaron como factor protector para el evento combinado de IAM no fatal o mortalidad coronaria (HR 0.91, IC95% 0.88-0.94).

Por otro lado, es en las poblaciones con enfermedad coronaria establecida donde el tratamiento con estatinas ha demostrado las mayores reducciones en valor absoluto de los eventos cardiovasculares en los ensayos clínicos aleatorizados. Estas reducciones son

mayores con dosis altas de estatinas (que consiguen descensos mayores del colesterol total y de las LDL) que con dosis moderadas²³⁴.

En conclusión, el aumento de las cifras de colesterol total, y especialmente de las LDL han demostrado influir de manera adversa en el pronóstico de los pacientes con CICE, mientras que su reducción ha repercutido positivamente en el pronóstico de esta enfermedad.

• **Historia de Síndrome Coronario Agudo previo:** en diversos estudios se ha observado que tener historia de SCA previo, es decir, haber tenido algún episodio de angina inestable o IAM antes de la inclusión en el estudio, representa un peor pronóstico para los pacientes con CICE.

Así, en el estudio **IONA**³² tener historia de SCA previo resultó ser un factor pronóstico adverso para el evento combinado de muerte coronaria, IAM no fatal u hospitalización imprevista por angina de pecho (HR 1.62, IC95% 1.36-1.91, $p < 0.001$ en el análisis univariado y HR 1.55, IC95% 1.31-1.84, $p < 0.001$ en el multivariado) y para el evento combinado de muerte por enfermedad coronaria o IAM no fatal (HR 2.34, IC95% 1.69-3.24, $p < 0.001$ en el análisis univariado y HR 2.05, IC95% 1.48-2.85, $p < 0.001$ en el multivariado).

En el estudio **ACTION**²⁹ la historia de SCA previo fue un factor predictor para el evento combinado de mortalidad, IAM o ictus invalidante (HR 1.15, IC95% 1.01-1.30), pero no alcanzó significación estadística para cada uno de los eventos por separado: mortalidad (HR 1.10, IC95% 0.92-1.30), IAM (HR 1.16, IC95% 0.96-1.39) e ictus (HR 1.01, IC95% 0.74-1.38).

En el estudio EUROPA³¹ también observaron que haber tenido historia de IAM representó un factor predictor de pronóstico tanto en el análisis univariado (HR 1.48, IC95% 1.30-1.70) como en el multivariado (HR 1.44, IC 95% 1.25-1.66).

En un subestudio del Cardiovascular Heart study¹⁹ tener historia de enfermedad coronaria previa, resultó ser un predictor de mortalidad en los eventos coronarios (OR 2.51, IC95%, 1.84-3.43) que casi multiplicaba por tres este riesgo, junto con otros factores.

Los modelos CALIBER planteados recientemente¹⁸⁴, también mostraron que haber tenido un IAM previo aumenta el riesgo de mortalidad total (HR 1.14, IC95% 1.10-1.18) y de mortalidad coronaria e IAM no fatal (HR 1.40, IC95% 1.33-1.47).

• **Fibrilación Auricular:** la fibrilación auricular está asociada con un incremento de la morbimortalidad (1.5 a 1.9 veces) con respecto a la población general, debido a alteraciones hemodinámicas tales como el aumento de la frecuencia cardiaca, la pérdida de la sincronía auriculoventricular y una disfunción progresiva de cavidades izquierdas, además de por el riesgo de accidente cerebrovascular y otros eventos embólicos en relación con la formación de trombos auriculares^{235,236}. Sin embargo, la fibrilación auricular no se asocia comúnmente con la cardiopatía isquémica, a menos que ésta se complique por la presencia de IAM o de insuficiencia cardiaca. La fibrilación auricular ocurre transitoriamente en el 6 al 10% de los pacientes con IAM, presumiblemente debido a isquemia auricular o a la distensión auricular secundaria a insuficiencia cardiaca²³⁷. La incidencia de fibrilación auricular es algo menor en pacientes con CICE²³⁷. Se ha podido comprobar que la presencia de fibrilación auricular en pacientes con CICE puede aumentar el riesgo de padecer eventos coronarios²⁰⁵. Sin embargo,

existen pocos datos en la literatura sobre este impacto pronóstico adverso que tiene la fibrilación auricular.

En un subanálisis³³, los investigadores del ACTION quisieron evaluar la prevalencia, incidencia y el impacto pronóstico de la presencia o reciente aparición de fibrilación auricular en pacientes con CICE sintomáticos. Tras una media de seguimiento de 4.9 años se observó que la incidencia de fibrilación auricular recurrente en pacientes con fibrilación auricular de base (la tenían el 4.1% de los pacientes) fue de 13.5/100 pacientes-año y 1.64/100 pacientes-año para los pacientes sin fibrilación auricular de base. Los pacientes con fibrilación auricular de base tuvieron un aumento de la mortalidad y desarrollo de insuficiencia cardiaca. La aparición de fibrilación auricular de reciente inicio se relacionó con un aumento de la mortalidad, sobre todo en los primeros 30 días posteriores al debut de la misma (HR 23, IC95% 14-36). Y con un aumento de la morbilidad (sobre todo para el ictus incapacitante, con una HR de 37, IC95% 18-77 y para la insuficiencia cardiaca, con una HR de 54, IC95% 32-93). La incidencia de la fibrilación auricular no se afectó por el tratamiento con nifedipino. Concluyeron según estos datos, que la presencia de fibrilación auricular en pacientes con CICE sintomática es un factor de riesgo independiente, en particular en los primeros 30 días posteriores a su inicio, debido a la morbilidad y mortalidad que conlleva.

En una población general de 1264 pacientes con CICE (mediana de edad 68 años, 73% varones, 80% con SCA previo y 40% revascularizados), nuestro grupo²⁰⁵ observó que la fibrilación auricular actúa como predictor univariado de eventos mayores (mortalidad, SCA, revascularización coronaria, ictus e ingreso por insuficiencia cardiaca), con una HR de 1,76 (IC95% 1.11-2.79, p=0,02), y de mortalidad total (HR 3.5, IC95% 1.45-8.48, p< 0,01), mientras que no actúa como predictor de eventos coronarios (HR 0.86, IC95% 0.42-1.75, p= 0.68).

Un reciente registro observacional¹⁸⁴ también encontró relación entre la fibrilación auricular y la mortalidad por todas las causas (HR 1.28, IC95% 1.24-1.33) mientras que tampoco observaron relación con la mortalidad coronaria y el IAM no fatal (HR 0.95, IC95% 0.89-1.02).

• **Síndrome Metabólico:** en 1988, Reaven²³⁸ describió un síndrome basado en la presencia de las siguientes alteraciones: resistencia a la captación de la glucosa estimulada por la insulina, hiperinsulinemia, hiperglucemia, aumento de triglicéridos de la lipoproteína de muy baja densidad, disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y presión arterial elevada. Con posterioridad, este síndrome se denominó «síndrome metabólico». Más recientemente se han incorporado nuevos componentes a este síndrome, entre los que se incluyen los marcadores inflamatorios, microalbuminuria, hiperuricemia y alteraciones en la fibrinólisis y la coagulación²²⁹.

Varios estudios demuestran que es un factor pronóstico importante para pacientes con CICE, ya que tienen peor pronóstico en comparación con los que no lo tienen, independientemente de la obesidad^{163,239}. Además, un estudio reciente en nuestro medio²⁴⁰ demuestra que estos pacientes tienen mayor número de factores de riesgo cardiovascular y que, paradójicamente, aunque están tratados con mayor número de drogas, cumpliendo los criterios de las Guías de Práctica clínicas, no consiguen alcanzar los objetivos terapéuticos planteados.

Basándose en la población del estudio EUROPA, Daly CA et al¹⁶³ analizaron la relación entre el síndrome metabólico y un pronóstico adverso. Tras ajustar por edad, sexo, colesterol y tabaco, sin tener en cuenta el grado de obesidad del paciente, ni si era diabético o no, tener síndrome metabólico resultó predictor de mortalidad cardiovascular (HR 2.11, IC95% 1.61-2.77), de mortalidad total (HR 1.80, IC95% 1.44 -

2.24), de IAM fatal y no fatal (HR 1.52, IC95% 1.26-1.84) y del evento combinado de mortalidad cardiovascular, IAM y parada cardíaca (HR 1.63, IC95% 1.39-1.92). Por lo que con estos resultados concluyeron que pacientes con CICE y síndrome metabólico tienen peor pronóstico, independientemente de su asociación con diabetes y obesidad.

Kragelund C et al²³⁹ trabajaron sobre una muestra de 1041 pacientes con CICE con la finalidad de analizar el impacto que el síndrome metabólico tiene sobre la mortalidad de estos pacientes y la relación que pueda existir entre el sexo y el pronóstico de esta enfermedad. Con una mediana de edad de 58 (51-66) años para los pacientes que tenían síndrome metabólico, y de 59 (52-66) años para los que no tenían síndrome metabólico, el 73% eran varones, 37% hipertensos, 15% diabéticos, 39% dislipémicos y 54% habían tenido un IAM previo. El 30% de los pacientes tenía síndrome metabólico. Tras una media de seguimiento de 9.2 años, observaron un 28% de mortalidad. Los pacientes que tenían síndrome metabólico tenían más frecuentemente diabetes y enfermedad de tres vasos. Los varones tenían mayor perfil de riesgo grave comparados con las mujeres. Tras el análisis multivariado, el síndrome metabólico no se relacionó con un exceso en el riesgo de mortalidad en la población general (HR 1.3, IC95% 0.7-2.3, $p=0.43$). En un subanálisis sobre el sexo, el síndrome metabólico aumentó el riesgo de mortalidad total en las mujeres (HR 2.2, IC95% 1.1-4.3, $p=0.02$) pero no en los varones (HR 1.0, IC95% 0.5-1.9, $p=0.93$). Con estos resultados concluyeron que en su estudio el síndrome metabólico aporta información pronóstica en las mujeres pero no en los varones. Y que esta relación es independiente de los factores de riesgo cardiovasculares, incluyendo la diabetes no diagnosticada y la enfermedad coronaria comprobada angiográficamente.

• **Historia familiar de enfermedad coronaria precoz:** se considera que existe historia familiar de enfermedad coronaria precoz, cuando un familiar de primer grado del paciente tiene un diagnóstico definitivo de enfermedad coronaria, antes de los 55 años si es varón y antes de los 65 años si es mujer.

En el estudio EUROPA³¹ tener historia familiar de enfermedad coronaria precoz resultó factor predictor de pronóstico para el análisis multivariado (HR 1.19, IC95% 1.04-1.36).

Harpaz et al²⁴¹ analizaron una cohorte de 2690 pacientes que desarrollaron un primer episodio de IAM. Compararon 405 pacientes con historia familiar positiva y primer IAM (casos) con 2285 controles sin historia familiar positiva. Los pacientes con historia familiar positiva eran más jóvenes (53 frente a 64 años), la mayoría eran varones, fumadores activos y con dislipemia, pero con menor frecuencia eran diabéticos o hipertensos, comparados con los pacientes sin historia familiar positiva. Los pacientes con historia familiar positiva desarrollaron con menos frecuencia insuficiencia cardiaca, durante su ingreso en el hospital, pero tuvieron con más frecuencia necesidad de revascularización coronaria (tanto quirúrgica como percutánea), o angiografía coronaria. La anatomía y la extensión de la enfermedad coronaria fueron similares en ambos grupos. Las tasas de mortalidad fueron significativamente menores en el grupo con historia familiar positiva, a los 30 días (2.2 frente a 9.6%, HR 0.50, IC95% 0.22-0.99, $p < 0.001$) y al año (3.5 frente a 14%; HR 0.58, IC95% 0.42-0.80, $p < 0.001$) comparados con el grupo que no tenía antecedentes de historia familiar. Los pacientes con historia familiar positiva desarrollaron su primer IAM una década antes que los que no tenían historia familiar. Con estos hallazgos concluyeron que el mejor pronóstico de los pacientes con historia familiar positiva en este estudio se podría explicar por su edad más joven.

• **Otros factores predictores clínicos:** la *depresión* y la *ansiedad* también pueden influir en el pronóstico de los pacientes con CICE, como han mostrado diversos estudios^{184,242,243}. Frasure-Smith N. et al²⁴² midieron la importancia pronóstica de la depresión mayor (diagnóstico basado en la DSM-IV) y la ansiedad generalizada en 804 pacientes con CICE, seguidos durante 2 años y encontraron una relación entre la depresión y la ansiedad y la aparición de eventos cardiovasculares mayores (mortalidad cardiaca, IAM, parada cardiaca o revascularización no electiva). Aunque estos hallazgos no fueron concluyentes, y apoyaron la necesidad de más estudios que incluyan también la genética, el medioambiente, la base fisiopatológica y el tratamiento.

Recientemente Rapsomaniki E. et al¹⁸⁴, en sus modelos CALIBER encontraron relación entre la depresión y la ansiedad con la mortalidad por todas las causas (HR 1.18, IC95% 1.14-1.23 y HR 1.17, IC95% 1.12-1.23 respectivamente), no siendo así con el objetivo combinado de mortalidad coronaria e IAM no fatal.

1.4.4.2. Factores predictores de pronóstico derivados de exploraciones complementarias:

Cuando se habla de estratificación del riesgo en angina estable, se entiende por riesgo el riesgo de muerte cardiovascular e IAM y, en algunos casos, incluso amplias combinaciones de complicaciones cardiovasculares¹⁰⁹. Se considera que un paciente con angina estable tiene un riesgo de mortalidad cardiovascular alto cuando presenta una tasa de mortalidad anual >3%, se considera riesgo intermedio si la tasa de mortalidad anual es $\geq 1\%$ pero $\leq 3\%$, y riesgo bajo si la mortalidad anual es $< 1\%$ ¹⁰⁹.

• Electrocardiografía de esfuerzo: ha sido ampliamente validado como una importante herramienta para la estratificación del riesgo en pacientes sintomáticos con

sospecha o confirmación de enfermedad coronaria^{35,109}. Los marcadores pronósticos de la prueba de esfuerzo incluyen la capacidad de ejercicio y la isquemia inducida por el ejercicio (clínica y electrocardiográfica). La capacidad máxima de ejercicio es un marcador pronóstico consistente, que está influida en parte por el grado de disfunción ventricular en reposo y por la cantidad de disfunción del ventrículo izquierdo inducida por el ejercicio²⁴⁴.

El valor clínico de la prueba de esfuerzo mejora considerablemente con un análisis multivariable que incluya distintas variables de ejercicio en un paciente dado, como la combinación de frecuencia cardíaca en ejercicio máximo, depresión del segmento ST, la presencia o ausencia de angina durante la prueba, la máxima carga de trabajo y la pendiente del segmento ST^{244,245}.

La escala de Duke en cinta sin fin es un método validado que combina la duración del ejercicio, la desviación del segmento ST y la aparición de angina durante el ejercicio para calcular el riesgo del paciente²⁴⁴. En la descripción inicial de esta escala realizada en una población con sospecha de cardiopatía isquémica, 2 de cada 3 pacientes presentaron una escala indicativa de bajo riesgo y tuvieron una tasa de supervivencia a los 4 años del 99% (tasa media de mortalidad anual, 0,25%), mientras que los pacientes clasificados de alto riesgo (4%) tuvieron una tasa de supervivencia a los 4 años del 79% (tasa media de mortalidad anual, 5%).

- La ecocardiografía de estrés: ofrece un excelente valor de predicción negativa²⁴⁶ con una tasa anual de eventos mayores (muerte o infarto de miocardio) <0.5% en sujetos con una prueba normal. El riesgo de futuros eventos varía con el número de anomalías en la contractilidad regional en reposo y con las anomalías de la

contractilidad inducidas por la ecocardiografía de estrés, de modo que un mayor número de anomalías en reposo y mayor isquemia inducida tiene relación con mayor riesgo¹²².

- Gammagrafía de perfusión miocárdica de esfuerzo: Las imágenes normales de perfusión miocárdica de esfuerzo son altamente predictivas de un pronóstico benigno. En varios ensayos clínicos que incluían a miles de pacientes, se observó que los resultados normales de una prueba de perfusión de esfuerzo estaban asociados a una tasa anual de muerte cardíaca e infarto de miocardio <1%. Los defectos de perfusión importantes, inducidos por estrés, los defectos en múltiples territorios coronarios, la dilatación isquémica transitoria del ventrículo izquierdo tras estrés y, en los pacientes estudiados con talio-201, la captación pulmonar aumentada tras el ejercicio o el estrés farmacológico son indicadores de mal pronóstico^{127,247}.

- Función ventricular izquierda: La función del ventrículo izquierdo es el predictor más poderoso de la supervivencia a largo plazo. En los pacientes con angina estable, al disminuir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, aumenta la mortalidad. Una fracción de eyección en reposo <35% se relaciona con una tasa anual de mortalidad >3%^{248,249}. Los datos del seguimiento a largo plazo del registro CASS mostraron que el 72% de las muertes ocurrieron en el 38% de la población que tenía disfunción del VI o enfermedad coronaria severa. La tasa de supervivencia a los 12 años de los pacientes con fracciones de eyección >50%, del 35- 49%²⁵⁴ y <35% fueron del 73, el 54 y el 21%, respectivamente (p <0,0001). Además la función ventricular ofrece información adicional a la de la anatomía coronaria. En el seguimiento a 2 años de una población de pacientes con angina estable, se demostró que las dimensiones

ventriculares añaden información pronóstica de utilidad, que se suma a la de los resultados de la ergometría²⁵⁰.

- Angio-TAC coronario:

Estudios prospectivos amplios han establecido el valor pronóstico del angio-TAC coronario, tanto por la presencia y extensión de la estenosis de la luz del vaso como por la presencia de las placas arterioscleróticas no obstructivas. Se ha demostrado un fuerte valor predictivo, independiente de los factores de riesgo tradicionales, relacionados con la mortalidad y la aparición de eventos cardiovasculares mayores^{251,252}. En ausencia de placas de ateroma, las tasas de eventos son muy bajas (0.22-0.28% por tasa de mortalidad anual)²⁵¹. En los pacientes con placas coronarias pero sin estenosis la tasa de mortalidad es más elevada pero se mantienen menores de 0.5%, ratificando el excelente pronóstico que se atribuye a la ausencia de estenosis coronaria demostrada por angio-TAC. En contraste, los pacientes con estenosis del tronco principal izquierdo o enfermedad de tres vasos tiene una tasa de mortalidad total muy elevada (HR: 10.52), sugiriendo que la mortalidad anual por estenosis coronaria descrita por angio-TAC es similar que la hallada en estudios previos sobre angiografía coronaria invasiva²⁵¹. La mortalidad por enfermedad de un vaso o de dos vasos también está en el rango esperado de los estudios sobre angiografía coronaria invasiva²⁵¹.

- Angiografía coronaria invasiva: la extensión y la severidad de la obstrucción de la luz del vaso y la localización de la enfermedad coronaria, determinadas mediante angiografía, son importantes indicadores del pronóstico en pacientes con angina^{253,254}. En el registro CASS de pacientes con tratamiento farmacológico, la supervivencia a 12 años de los pacientes con arterias coronarias normales fue del 91%, comparado con el

74% de los pacientes con enfermedad de un vaso, el 59% de los pacientes con enfermedad de dos vasos y el 50% de los pacientes con enfermedad de tres vasos ($p < 0,001$)²⁴⁹.

Otras pruebas como el índice tobillo-brazo²⁵⁵ y la resistencia vascular pulmonar²⁵⁶ también pueden actuar como factores predictores de pronóstico en pacientes con CICE.

1.4.4.3. Otros factores predictores de pronóstico:

La presencia de **anemia** en pacientes con CICE puede suponer un peor pronóstico para los mismos²⁵⁷, según un estudio en el que se midieron los valores de hemoglobina y su relación con la tasa de eventos mayores (síndromes coronarios, ictus y muertes cardiovasculares) y menores (angina de pecho y uso crónico de nitratos). Los niveles de hemoglobina fueron divididos en cuartiles y ajustados por sexo. Tras un seguimiento de 44 ± 23 meses, un 23% de los pacientes de este estudio presentaron criterios de anemia con una marcada asociación con la presencia de eventos mayores. El análisis multivariado demostró que la anemia se relaciona de forma independiente con un aumento del riesgo de mortalidad (HR 6.5, IC95% 1.7-24.2), de eventos mayores de (HR 3.3, IC95% 1.7-6.5) y de revascularización percutánea (HR 2.3, IC95% 1.3-4.1).

Otro análisis reciente¹⁸⁴, un registro observacional sobre más de 100000 pacientes con CICE, también mostró relación entre el nivel de hemoglobina y el pronóstico de la CICE. Observaron que por cada 1.5g/dl de incremento de hemoglobina, ésta actuaba como un factor protector para la mortalidad total (HR 0.76, IC95% 0.72-0.79) y para la mortalidad coronaria y el IAM no fatal (HR 0.82, IC95% 0.80-0.85).

La **albuminuria** es un predictor independiente de mortalidad total y cardiovascular. En un subestudio realizado por los investigadores del PEACE²⁵⁸, sobre

pacientes con CICE se observó que valores mayores del cociente creatinina/albúmina fueron predictores independientes de mortalidad total y cardiovascular, incluso dentro del rango de la normalidad.

Clayton et al²⁹ también analizaron si la **función renal** puede actuar como factor predictor de pronóstico. Así, en su estudio el aclaramiento de creatinina resultó predictor pronóstico para el evento combinado de mortalidad, IAM e ictus (HR 1.08, IC95% 1.04-1.12), y para el evento de mortalidad (HR 1.09, IC95% 1.04-1.14), IAM (HR 1.08, IC95% 1.02-1.14) e ictus (HR 1.06, IC95% 0.97-1.16). Igualmente, en un subanálisis del estudio EUROPA³¹ el aclaramiento de creatinina se presentó como factor predictor de pronóstico para el análisis univariado (HR 1.02, IC95% 1.01-1.02) y para el multivariado (HR 1.01, IC95% 1.01-1.02).

Farzaneh-Far R²⁵⁹ et al analizaron la relación entre la longitud del **telómero de los leucocitos**, que es un marcador de envejecimiento biológico, y la mortalidad en pacientes con CICE. Midieron la longitud de los telómeros de los leucocitos de 780 pacientes con CICE. Los participantes se dividieron en cuartiles en función de la longitud de los telómeros de los leucocitos de cada paciente. Se siguieron para los eventos de mortalidad total, ingresos por insuficiencia cardíaca y eventos cardiovasculares. Después de un seguimiento de 4.4 años, observaron que los pacientes de los cuartiles más bajos de longitud de los telómeros comparados con los de los cuartiles más altos, presentaban un aumento del riesgo de mortalidad, que se mantenía tras ajustar por factores de riesgo clínicos, inflamatorios y ecocardiográficos, en un análisis multivariado. Los pacientes de los cuartiles más bajos también tuvieron un aumento del riesgo de ingreso por insuficiencia cardíaca, pero no de otros eventos cardiovasculares.

En su registro observacional, Rapsomaniki E et al¹⁸⁴, muestran relación entre el **recuento de leucocitos**, por cada $1.5 \cdot 10^9/L$ de incremento y la mortalidad total (HR

1.12, IC95% 1.11-1.14) y el combinado de mortalidad coronaria e IAM no fatal (HR 1.11, IC95% 1.09-1.14).

Se ha encontrado también relación entre una serie de parámetros, mucho menos frecuentemente usados en la práctica clínica habitual, y el pronóstico de la enfermedad coronaria, como son la Interleukina 8²⁶⁰, la Osteopontina²⁶¹, la Metaloproteínasa matrix⁹²⁶², la Neopterina (6-D-eritrotrihidroxipropilpterina)²⁶³, la Dopamina²⁶⁴, la proteína C reactiva²⁶⁵, que además se relaciona con la presencia de ansiedad generalizada en estos pacientes²⁶⁶ y la NT-proBNP²⁶⁷ y el TIMP-1. Recientemente también se ha demostrado que la NT-BNP es un importante predictor de la mortalidad a largo plazo, independientemente de la edad, la fracción de eyección ventricular y los factores de riesgo convencionales¹⁰⁸.

1.5. TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA:

El objetivo del tratamiento de la CICE es minimizar o eliminar los síntomas y mejorar el pronóstico de los pacientes evitando que se produzcan nuevos episodios de IAM y la muerte.

1.5.1. Manejo general:

Se deben seguir las recomendaciones de las sociedades científicas^{152,268} para la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. En términos generales el paciente debe seguir una dieta “mediterránea”, dejar de fumar si lo hace, reducir el peso si existe sobrepeso, eliminar el consumo excesivo de alcohol (el consumo moderado puede ser beneficioso²⁶⁹) y realizar una actividad física adaptada a sus posibilidades. Los pacientes con diabetes concomitante y/o enfermedad renal deben

recibir tratamiento para alcanzar unas cifras de presión arterial <140/85 mmHg^{109,152}. La diabetes es un poderoso factor de riesgo de complicaciones cardiovasculares y se debe tratar adecuadamente con el control de la glucemia y otros factores de riesgo^{270,271}. La actividad sexual puede causar angina. Antes del acto sexual, el uso de nitroglicerina puede ser de utilidad, como en otra actividad física^{35,109}.

1.5.2. Tratamiento farmacológico:

El objetivo del tratamiento farmacológico de la angina estable es aliviar los síntomas y prevenir la aparición de eventos cardiovasculares mayores, principalmente el IAM y la muerte¹⁰⁹.

a) Fármacos para mejorar los síntomas de angina:

a.1. Fármacos antianginosos:

Reducen la demanda miocárdica de oxígeno y/o aumentan el flujo sanguíneo en zonas isquémicas aliviando los síntomas anginosos y los signos de la isquemia (también de la isquemia asintomática). Los fármacos antianginosos utilizados más frecuentemente son los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio y los nitratos orgánicos^{35,109}.

a.1.1. Nitratos orgánicos:

Nitratos de acción corta: El alivio del dolor y los efectos antiisquémicos se producen por venodilatación y por la reducción del llenado diastólico (reducción de la presión intracardiaca), que promueve la perfusión subendocárdica. También pueden contribuir la vasodilatación coronaria y el antagonismo del vasoespasm coronario³⁵. La nitroglicerina sublingual es el tratamiento inicial para la angina de esfuerzo¹⁰⁹. Cuando comienza la angina el paciente debe tomarse un comprimido sublingual de nitroglicerina (0.3-0,6 mg) cada 5 minutos, hasta que ceda el dolor o hasta un máximo de 1.2 mg¹⁰⁹. Puede utilizarse profilácticamente si se prevé una actividad física importante¹⁰⁹. La

nitroglicerina causa efectos secundarios vasodilatadores, como dolor de cabeza y rubor, que dependen de la dosis³⁵.

Nitratos de acción prolongada: El tratamiento con nitratos de acción prolongada reduce la frecuencia y la severidad de los ataques de angina y puede incrementar la tolerancia al ejercicio. Debido a la tolerancia a los nitratos, los pacientes tratados con nitratos de acción prolongada deben tener diariamente un período sin nitratos para preservar sus efectos terapéuticos. Esto se logra con dosis de nitratos de acción intermedia (dinitrato de isosorbida o formulaciones de mononitrato de isosorbida), a los intervalos oportunos, que proporcionen un perfil adecuado de concentración en plasma. El tratamiento continuo con nitroglicerina transdérmica no es efectivo; los pacientes deben retirar los parches durante parte del día o por la noche para conseguir un período libre de nitratos^{35,109}.

a.1.2. Betabloqueantes:

Estos fármacos reducen la demanda de oxígeno al reducir la tasa de frecuencia y la contractilidad cardíacas y la presión arterial. Se prefiere el uso de agentes selectivos beta-1 a los bloqueadores beta no selectivos, por las ventajas en los efectos secundarios. El metoprolol, el atenolol y el bisoprolol son bloqueadores beta-1 con buena documentación como fármacos antianginosos y se los utiliza frecuentemente. Para alcanzar una eficacia de 24 h se puede administrar un bloqueador beta-1 con vida media larga (como el bisoprolol) o una formulación que proporcione un perfil extenso de concentración en plasma prolongada (como el metoprolol CR). En el caso de atenolol (con una vida media en plasma de 6-9 h), es recomendable administrarlo 2 veces al día, aunque si se incrementa la dosis, también aumenta la duración de la acción. Los bloqueadores beta usados frecuentemente en Europa son el metoprolol²⁷², bisoprolol, carvedilol, atenolol o nevíbolol¹⁰⁹.

a.1.3. Antagonistas del calcio:

Los bloqueadores de los canales de calcio son agentes antianginosos bien establecidos^{122,273}. Se trata de una clase heterogénea de fármacos que dilatan las coronarias y otras arterias mediante la inhibición del influjo del calcio vía los canales tipo-L. Los efectos antianginosos de los antagonistas del calcio obedecen a una disminución del trabajo cardiaco secundaria a la vasodilatación sistémica, su efecto vasodilatador coronario y la protección contra el vasoespasmo¹²².

Los antagonistas del calcio no selectivos o depresores de la frecuencia cardiaca (verapamilo y diltiazem) también reducen en alguna medida la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardiaca y la conducción del nódulo auriculoventricular¹²². Incluso la dihidropiridina vasoselectiva (como el nifedipino, el amlodipino y el felodipino) pueden causar algo de cardiodepresión, pero este efecto se contrarresta mediante la activación cardiaca simpática reflexogénica con pequeños aumentos de la frecuencia cardiaca que remiten con el tiempo. No obstante, se puede observar algunos signos de la activación simpática incluso meses después del tratamiento con dihidropiridina²⁷⁴.

a.1.4. Otros fármacos antianginosos:

- *Ivabradina*: reduce la frecuencia cardiaca actuando selectivamente sobre el nodo sinusal, disminuyendo de este modo la demanda de oxígeno al miocardio, sin efectos inotrópicos o sobre la tensión arterial²⁷⁵. Ha sido aprobada por la *European Medicines Agency* para el tratamiento de la angina crónica estable en pacientes con intolerancia a -o control inadecuado con- los betabloqueantes, y en los que la frecuencia cardiaca supere los 60 latidos por minuto, en ritmo sinusal²⁷⁵. En 1507 pacientes con angina previa y disfunción ventricular izquierda incluidos en el estudio BEAUTIFUL la ivabradina redujo el objetivo combinado de mortalidad cardiovascular, ingreso por IAM

e insuficiencia cardiaca, y la hospitalización por IAM. El efecto fue predominante en los pacientes con frecuencia cardiaca ≥ 70 latidos por minuto^{5,276}.

- *Nicorandil*: es un nitrato derivado de la nicotinamida, que puede usarse para la prevención y tratamiento a largo plazo de la angina²⁷⁷, y podría añadirse después de los betabloqueantes y los antagonistas del calcio. En el estudio IONA^{32,277}, después de una media de seguimiento de 1.6 años en 5126 pacientes con angina estable, los eventos cardiovasculares se redujeron un 14% (RR:0.86; p=0.027). No obstante, no se observó alivio de los síntomas. El uso del nicorandil a largo plazo podría estabilizar las placas coronarias en los pacientes con angina crónica estable²⁷⁸.

- *Ranolazina*: es un inhibidor selectivo de la corriente tardía de sodio con propiedades antiisquémicas y metabólicas²⁷⁹. En los 6560 pacientes del estudio MERLIN-TIMI³⁶ (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Thrombolysis In Myocardial Infarction) con SCA reciente sin elevación del ST²⁸⁰, la ranolazina no mostró beneficio en general. En los pacientes con angina crónica previa, la ranolazina sí redujo la isquemia recurrente (HR:0.78;p=0.002)²⁸¹.

- *Molsidomina*: es un vasodilatador con una acción similar a la de los nitratos orgánicos y, administrada en las dosis adecuadas, es un agente antiisquémico y antianginoso efectivo²⁸².

b) Fármacos para prevenir la aparición de eventos cardiovasculares:

b.1. Antiplaquetarios:

Actúan reduciendo la progresión de la placa de ateroma, y pueden prevenir la formación de trombos coronarios. En la mayoría de los casos, el fármaco de elección es

la aspirina en dosis bajas; se puede considerar la administración de clopidogrel en algunos pacientes.

b.1.1. Aspirina en dosis bajas:

La aspirina continúa siendo la pieza clave en la prevención farmacológica de la trombosis arterial. Actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 plaquetaria y por tanto, de la producción de tromboxano, que normalmente es completa con una dosis diaria indefinida de aproximadamente 75 mg²⁸³. La dosis antitrombótica óptima de aspirina se sitúa en 75-150 mg/día, ya que la reducción relativa del riesgo que ofrece la aspirina puede ser menor con una dosis inferior o superior a este rango²⁸⁴.

Al contrario que los efectos antiplaquetarios, los efectos secundarios gastrointestinales de la aspirina aumentan con dosis mayores²⁸³. Si bien el riesgo relativo de hemorragia intracraneal aumenta en un 30%²⁸⁵, el riesgo absoluto de dicha complicación atribuible a la terapia antiplaquetaria con aspirina en dosis próximas a los 75 mg/día es inferior a 1/1000 pacientes por año de tratamiento²⁸³.

b.1.2. Inhibidores de la P2Y12:

El clopidogrel y la ticlopidina son tienopiridinas que actúan como antagonistas no competitivos de los receptores de difosfato de adenosina y tienen efectos antitrombóticos similares a los de la aspirina²⁸³. El mayor estudio sobre el uso del clopidogrel en la CICE es el CAPRIE²⁸⁶, que incluía 3 grupos con el mismo número de pacientes con IAM previo, accidente cerebral previo o enfermedad vascular periférica. Comparado con 325 mg/día de aspirina, el clopidogrel en una dosis de 75 mg/día fue ligeramente más efectivo (RRA 0.51% por año; p=0.043) en la prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes de alto riesgo²⁸⁶. Al comparar los resultados de los 3 subgrupos de pacientes incluidos en el estudio CAPRIE, el beneficio del clopidogrel sólo se observó en el subgrupo de pacientes con enfermedad vascular

periférica²⁸⁶. La hemorragia gastrointestinal fue ligeramente inferior con el uso de clopidogrel que con aspirina (el 1.99 frente al 2.66% durante 1.9 años de tratamiento), a pesar de la dosis relativamente alta de aspirina²⁸⁶. El prasugrel y el ticagrelor son nuevos inhibidores de la P2Y12 que consiguen una inhibición plaquetaria mucho mejor, comparada con clopidogrel^{287,288} pero que no han sido estudiados en la CICE.

b.2. Hipolipemiantes:

El tratamiento con estatinas reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares ateroscleróticas tanto en la prevención primaria como en la secundaria²⁸⁹. Las estatinas que han demostrado disminución de eventos en prevención secundaria han sido la pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina y atorvastatina²⁹⁰. La rosuvastatina ha demostrado beneficios en prevención primaria y en estudios que incluían una proporción variable de enfermos con enfermedad cardiovascular previa²⁹⁰.

Los análisis de subgrupos indican un efecto beneficioso en los pacientes diabéticos con enfermedad vascular y los beneficios del tratamiento con estatinas también han sido demostrados en ancianos (mayores de 70 años)²⁹¹. El objetivo del tratamiento hipolipemiante es reducir las cifras de las LDL por debajo de 70 mg/dl, o una reducción del 50% cuando ese objetivo no se pueda conseguir¹⁵². En la mayoría de los pacientes es posible alcanzar esta reducción con monoterapia con estatinas. Otras intervenciones (como por ejemplo fibratos, resinas, ácido nicotínico, ezetimiba) podrían bajar de las LDL pero no han demostrado beneficios sobre los eventos clínicos¹⁰⁹. Aunque los niveles elevados de triglicéridos y bajos de las HDL se asocian con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, la evidencia de los ensayos clínicos es insuficiente para especificar objetivos de tratamiento. Para los pacientes que han sido sometidos a procedimientos de revascularización percutánea por CICE, se ha demostrado

que dosis altas de atorvastatina o rosuvastatina²⁹² reducen la frecuencia de IAM periprocedimiento^{293,294}.

b.3. Inhibidores del sistema Renina- Angiotensina- Aldosterona:

Los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina reducen la mortalidad total, el IAM, el ictus y la insuficiencia cardiaca entre subgrupos específicos de pacientes, incluyendo los que tienen insuficiencia cardiaca²⁹⁵⁻²⁹⁷, enfermedad vascular previa^{6,298,299} o diabetes de alto riesgo³⁰⁰. Así que es apropiado considerar a los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina para el tratamiento de los pacientes con CICE, especialmente cuando coexisten hipertensión, fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ o diabetes, a menos que estén contraindicados¹⁰⁹.

No obstante, no todos los ensayos clínicos han demostrado que los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina reduzcan la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, el IAM no fatal, los ictus y los episodios de insuficiencia cardiaca en pacientes con arteriosclerosis y función del ventrículo izquierdo conservada^{6,297,301}. Además, añadir al tratamiento con inhibidores de la enzima convertora de angiotensina un antagonista de los receptores de angiotensina II se asocia con más eventos adversos, sin que exista un aumento en el beneficio³⁰². Por lo tanto, el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II podría ser una terapia alternativa para los pacientes con CICE cuando los inhibidores de la enzima convertora de angiotensina están indicados pero no los toleran. No obstante, no existen estudios que demuestren un efecto beneficioso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II en la CICE.

Los antagonistas de la aldosterona, espironolactona o eplerenona se recomiendan en pacientes post-IAM sin disfunción renal o hipercaliemia, que están recibiendo dosis terapéuticas de inhibidores de la enzima convertora de angiotensina y un

betabloqueante, tienen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ y diabetes o insuficiencia cardiaca³⁰³.

1.6. REVASCULARIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD CORONARIA:

Existen dos técnicas de revascularización bien establecidas para el tratamiento de la angina estable crónica producida por la aterosclerosis coronaria: la revascularización quirúrgica (*coronary artery bypass grafting*, CABG) y las intervenciones coronarias percutáneas (ICP).

Al igual que ocurre con el tratamiento farmacológico, los objetivos potenciales de la revascularización son dobles: por una parte, mejorar la supervivencia o la supervivencia libre de IAM y por otra, aliviar los síntomas. El riesgo individual del paciente y su estado sintomático son los elementos fundamentales en el proceso de toma de decisiones.

1.6.1. Cirugía de bypass aortocoronario:

Las principales indicaciones para la cirugía son dos: pronósticas y sintomáticas. El beneficio pronóstico de la cirugía se basa principalmente en la reducción de la mortalidad cardiaca, ya que se tiene menos evidencias de reducción del IAM^{304,305}. No se ha demostrado el beneficio pronóstico de la cirugía comparada con tratamiento médico en pacientes de bajo riesgo (mortalidad anual $<1\%$)³⁰⁵.

Datos observacionales del registro de Duke³⁰⁶ confirmaron que, en cuanto a la mortalidad, el beneficio a largo plazo de la cirugía se limitaba a los pacientes de alto riesgo. Los análisis de datos procedentes de estudios observacionales y de estudios aleatorizados y controlados indican que, en presencia de determinados patrones de

afección coronaria (estenosis significativa del tronco común izquierdo, estenosis proximal significativa de las 3 arterias coronarias principales y estenosis significativa de 2 arterias coronarias importantes, incluida la estenosis crítica proximal de la descendente anterior izquierda), la cirugía tiene relación con un mejor pronóstico que con el tratamiento médico³⁰⁵.

También se ha demostrado que la cirugía reduce los síntomas y la isquemia y mejora la calidad de vida de los pacientes con angina crónica. Estos efectos son evidentes en una gama de subgrupos más amplia que en los que se ha demostrado un aumento de la supervivencia³⁰⁴.

Sin embargo y a pesar de los avances en el tiempo, la morbilidad y la mortalidad operatorias son importantes factores que considerar. La mortalidad operatoria total de la cirugía se encuentra entre el 1 y el 4%^{307,308}.

1.6.2. Injertos arteriales o venosos:

En los últimos 25 años la principal técnica de cirugía coronaria ha sido el uso de la arteria mamaria interna anastomosada a la coronaria descendente anterior izquierda, con injertos venosos adicionales si se precisaba. Una publicación fundamental del Cleveland Clinic en 1986³⁰⁹, mostró que el uso de la mamaria interna mejoraba la supervivencia y reducía la incidencia de IAM posterior, de angina recurrente y la necesidad de revascularización. Desde entonces, varios estudios angiográficos han confirmado la superioridad de los injertos de mamaria interna en comparación con los de vena^{310,311}. Lo más importante es el beneficio que aporta en términos de supervivencia³¹², beneficio que se extiende hasta la segunda y tercera década de seguimiento^{313,314}, y especialmente en pacientes con diabetes³¹⁵.

Sin embargo, a pesar de las evidencias clínicas y angiográficas de la superioridad de los injertos arteriales, la realidad es que la gran mayoría de los injertos para bypass, con la excepción de la mamaria interna para sustituir a la descendente anterior izquierda, son de vena safena. La mejor evidencia actual sugiere que la tasa de injertos de vena safena permeables es ligeramente más baja en cirugía fuera de bomba y cuando se extraen vía endoscópica, más que en otras técnicas abiertas^{316,317}.

1.6.3. Cirugía sin circulación extracorpórea:

La cirugía sin circulación extracorpórea se propuso inicialmente hace 3 décadas³¹⁷. Desde entonces han sido numerosos los estudios y metaanálisis que han intentado demostrar el beneficio de este tipo de técnica³¹⁸⁻³²³.

Uno de los principales estudios sobre cirugía sin circulación extracorpórea fue el ensayo clínico randomizado ROOBY³¹⁸ (Randomized On/Off Bypass). El objetivo primario a corto plazo fue un compuesto de mortalidad o complicaciones (como la reintervención, un nuevo mecanismo de apoyo, una parada cardíaca, el coma, un ictus o un fracaso renal). El objetivo primario a largo plazo fue un compuesto de mortalidad total, necesidad de un procedimiento de revascularización, o IAM no fatal dentro del primer año después de la cirugía. El objetivo secundario incluyó el conjunto de necesidad de un proceso de revascularización, injertos permeables al año, eventos neuropsicológicos, y el uso de mayores recursos económicos. Al año de seguimiento, el grupo de pacientes sometidos a cirugía sin circulación extracorpórea tuvo peores eventos e injertos pobremente permeables, comparados con el grupo de pacientes que se sometió a una cirugía con circulación extracorpórea. No se encontraron diferencias entre ambas técnicas en los eventos neuropsicológicos o el uso de mayores recursos.

Posteriormente y en contraste para el estudio ROOBY, surgieron varios registros de propensión³¹⁹⁻³²¹ que generalmente incluyeron pacientes de alto riesgo, y que mostraron una reducción de la mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía sin circulación extracorpórea. Hannan EL et al³¹⁹ recogieron datos de pacientes de Nueva York sometidos a cirugía con y sin circulación extracorpórea y compararon los eventos a corto y largo plazo después de ajustar por factores de riesgo y clasificados según el tipo de cirugía que habían recibido. Observaron que el grupo de pacientes que recibió cirugía sin circulación extracorpórea tuvo una tasa de mortalidad de pacientes/por cada 30 días, significativamente más baja, tasas más bajas para dos complicaciones perioperatorias (ictus e insuficiencia respiratoria) y tasas más elevadas de operaciones no planificadas en el mismo ingreso. En las muestras comparadas no hubo diferencias en la mortalidad a los 3 años, pero los pacientes del grupo que recibió cirugía sin circulación extracorpórea tuvieron tasas más elevadas de revascularizaciones posteriores. A los 3 años, las tasas de supervivencia de los pacientes sometidos a la cirugía sin circulación extracorpórea y la cirugía con bomba extracorpórea fueron de 89.4% y 90.1%, respectivamente, con una $p=0.20$. Las tasas de cirugía libre de revascularización posterior fueron de 89.9% y 93.6% para los sometidos a cirugía sin circulación extracorpórea y con bomba extracorpórea respectivamente, con una $p=0.0001$. Puskas JD et al³²⁰, trabajaron sobre una base de datos de la Society of Thoracic Surgeons, y analizaron la mortalidad intraoperatoria entre dos grupos de pacientes, los sometidos a una cirugía sin circulación extracorpórea y los sometidos a cirugía con bomba extracorpórea. Para ello analizaron el riesgo de mortalidad basándose en una fórmula sobre 30 factores de riesgo preoperatorios. Con lo que pudieron comprobar que la cirugía sin bomba extracorpórea es especialmente beneficiosa para los pacientes con un mayor riesgo de mortalidad preoperatorio. Kuss O et al³²¹ realizaron una revisión sistemática y un metanálisis sobre

análisis de scores de propensión para comparar la cirugía sin circulación extracorpórea con la cirugía con bomba extracorpórea. Encontraron que la cirugía sin circulación extracorpórea fue superior a la cirugía con bomba extracorpórea en lo que se refiere a eventos a corto plazo, especialmente para la mortalidad.

Sin embargo, según los últimos estudios y metaanálisis realizados^{322,323} la cirugía sin circulación extracorpórea no parece ser tan beneficiosa como habían postulado los estudios previos. Destaca el estudio CORONARY³²² (The CABG Off or On Pump Revascularization Study), cuyo objetivo primario fue un compuesto de mortalidad, ictus no fatal, IAM no fatal o nuevo episodio de fracaso renal con necesidad de diálisis a los 30 días después de la aleatorización. Sus investigadores no observaron diferencias entre la cirugía con y sin circulación extracorpórea con respecto a la tasa de mortalidad, IAM, ictus o fracaso renal con necesidad de diálisis a los 30 días. El uso de la cirugía sin circulación extracorpórea redujo la tasa de transfusiones, reintervenciones por sangrado perioperatorio, complicaciones respiratorias y daño hepático agudo, aunque resultó en un aumento del riesgo de revascularización temprana.

1.6.4. Intervención coronaria percutánea:

Aunque inicialmente la angioplastia coronaria transluminal percutánea se utilizaba únicamente para el tratamiento de enfermedad de un vaso, los avances en experiencia, equipos, materiales (especialmente *stents*) y terapias coadyuvantes han expandido el papel de este tipo de tratamiento en los últimos años. En pacientes con angina estable y una anatomía coronaria adecuada, el uso de *stents* y terapia coadyuvante permite que un especialista competente realice una intervención coronaria percutánea de un vaso o vasos múltiples con una alta probabilidad de éxito inicial del procedimiento y un aceptable perfil de riesgo³²⁴.

El riesgo de muerte por el procedimiento en la angioplastia habitual es $<0.5\%$ ³²⁵. Los stents de metal convencionales se asocian con una tasa de recurrencia de estenosis angiográfica del 20-30% dentro de los 6-9 meses después de la implantación del stent¹⁰⁹. Los stents liberadores de fármacos reducen la incidencia de reestenosis angiográfica y de revascularización debida a isquemia¹⁰⁹. Para los stents liberadores de fármacos de primera generación, este beneficio se ha demostrado ampliamente, a pesar de una incidencia claramente más elevada de trombosis del stent tardía y muy tardía³²⁶, relacionado con una endotelización retardada, que precisa de un tratamiento prolongado con doble antiagregación para prevenir la trombosis del stent. Los stents más recientes o los de segunda generación (con estructuras más delgadas y biodegradables o polímeros más biocompatibles), se han mostrado superiores en eventos clínicos tanto en eficacia como en seguridad comparados con los stents liberadores de fármacos de primera generación³²⁷, con tasas menores de trombosis del stent^{328,329}. Las últimas recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan mantener la terapia antiagregante doble durante 6-12 meses tras la implantación de un stent liberador de fármacos¹⁰⁹.

1.6.5. Revascularización frente a tratamiento médico:

La decisión de someter a un paciente a un proceso de revascularización debería basarse en la presencia de estenosis obstructivas significativas de las arterias coronarias, la extensión de la isquemia y el beneficio sintomático y pronóstico esperado.

Hay muchos factores clínicos, anatómicos, técnicos y ambientales que deberían discutirse antes de realizar un procedimiento de revascularización. El amplio número de combinaciones posibles hace difícil tomar una decisión en cada situación. Cuando las técnicas son fiables, con un nivel de riesgo aceptable y una buena esperanza de vida, la

revascularización se indica en la angina crónica rebelde a tratamiento médico. También podría considerarse como tratamiento de primera línea en determinadas situaciones¹⁰⁹.

Los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo pueden recibir cierto beneficio tras tratarse con cirugía. Así se pudo observar en el estudio más actual sobre pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, el estudio STICH³³⁰ (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), que aunque no demostró diferencias entre cirugía y tratamiento médico respecto a la supervivencia a los 5 años, la mortalidad cardiovascular se redujo en el grupo que recibió cirugía.

Respecto a los pacientes con enfermedad multivaso, según los datos con que contamos, la cirugía muestra mejores resultados en este grupo de pacientes³³¹⁻³³³.

Cuando existe enfermedad coronaria del tronco principal izquierdo (estenosis del 50% o mayor), la revascularización es la primera indicación^{146,334}. Pero más allá de los ensayos clínicos, está asumido que en un paciente con esta patología se prefiere la cirugía de bypass o la revascularización frente al tratamiento médico.

1.6.6. Revascularización en pacientes de bajo riesgo:

Estudios observacionales con análisis de propensión¹⁸³ y análisis post-hoc de ensayos clínicos^{5,6,32,162} apoyan el beneficio pronóstico de la revascularización en pacientes con CICE. Sin embargo estos trabajos adolecen de los riesgos de sesgo propios de los estudios observacionales.

Aparte de otros ensayos antiguos, en los últimos 10 años se han publicado 7 estudios randomizados que comparan la revascularización con el tratamiento médico. Entre ellos, los más amplios han sido el COURAGE¹⁶⁰, el BARI-2D³³⁵ y el FAME 2¹⁷³. También es de destacar el estudio TIME¹⁵ por incluir exclusivamente a pacientes de edad ≥ 75 años.

En el estudio COURAGE¹⁶⁰ no se observó reducción en el riesgo de mortalidad, IAM o eventos cardiovasculares mayores. Pero durante los 4 años de seguimiento, un 21.1% de los pacientes del grupo que recibió una intervención coronaria percutánea, necesitaron procedimientos de revascularización adicionales, tanto quirúrgicos como percutáneos, frente a un 32.6% del grupo que recibió tratamiento médico óptimo (HR 0.60, IC95% 0.51-0.71, $p < 0.001$).

El BARI-2D³³⁵, con una muestra de 2368 pacientes con CICE y diabetes tipo 2, evaluó si recibir revascularización percutánea o cirugía (elección tomada según el criterio del médico), junto con tratamiento médico óptimo, podrían ser mejores que sólo administrar un tratamiento médico óptimo. El objetivo primario de mortalidad total, a los 5 años de seguimiento, no fue diferente en las dos estrategias de tratamiento, ni las tasas de IAM ni de ictus. Los pacientes con mayor gravedad se seleccionaron para cirugía, más que para revascularización percutánea, y fue en el grupo de alto riesgo en el que se observó un beneficio en la revascularización urgente (con reducción de los IAM, comparados con el grupo que recibió sólo tratamiento médico).

En el FAME II¹⁷³ se plantearon la hipótesis de que en pacientes con CICE con estenosis funcionales significativas (con una reserva fraccional de flujo ≤ 0.80), la revascularización percutánea junto con el mejor tratamiento médico sería mejor que administrar sólo el mejor tratamiento médico. El objetivo primario fue medir la mortalidad total, IAM y la necesidad de revascularización urgente. Con una cohorte de 1220 pacientes seguidos durante una media de 7 ± 4 meses se observó una tasa más baja de revascularización urgente en el grupo que recibió, además de tratamiento médico, una intervención coronaria percutánea, frente al que recibió sólo tratamiento médico (1.6% frente a 11.1%; HR 0.13; IC95%, 0.06-0.30, $p < 0.001$). En particular, el grupo que recibió una intervención coronaria percutánea, tuvieron menos revascularizaciones

urgentes desencadenadas por un IAM o evidencia de isquemia por electrocardiograma (HR 0.13; IC95% 0.04-0.43, $p < 0.001$). Concluyeron así que en pacientes con estenosis funcionales significativas, recibir una intervención coronaria percutánea junto con el mejor tratamiento médico, comparado con recibir sólo el mejor tratamiento médico, disminuye la necesidad de revascularización urgente.

En el estudio suizo TIME^{14,15}, realizado con pacientes ancianos (media de edad, 80 años) con angina severa, se asignó aleatoriamente a los participantes a tratamiento invasivo inmediato o a continuación del tratamiento médico. Del grupo de terapia invasiva, el 52% se sometió a una intervención coronaria percutánea y el 21%, a cirugía. El tratamiento invasivo tuvo relación con una mejoría estadísticamente significativa de los síntomas a los 6 meses, pero esa diferencia no se mantuvo al año, en parte debido a una tasa de revascularización tardía del 48% del grupo de tratamiento médico. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en relación con la tasa de mortalidad e IAM.

El resultado de estos estudios ha sido en cierto modo consistente para confirmar que, excepto para el mejor alivio de los síntomas y la menor frecuencia de revascularización urgente, no hay ventajas de la revascularización sobre un tratamiento médico óptimo, para reducir la mortalidad en pacientes seleccionados angiográficamente con CICE, teniendo en cuenta la posibilidad de combinar tratamiento médico con intervención durante el seguimiento¹⁰⁹.

Además, todos estos estudios tienen sus limitaciones. Así, algunos subgrupos de pacientes están infrarrepresentados, ya que los pacientes que se incluyeron en los estudios tenían hecha una angiografía coronaria, por lo que sus conclusiones no se pueden extrapolar a aquellos estudios con pacientes en los que no conocemos la anatomía coronaria. Por otro lado, las tasas de cruce de pacientes entre los grupos de

tratamiento médico y revascularización fueron elevadas y mucho más de lo que se esperaba, lo que sugiere que la revascularización se precisó en un 33-42% de los pacientes que inicialmente se aleatorizaron a recibir tratamiento conservador. La isquemia documentada no fue obligatoria para enrolar a los pacientes en los estudios COURAGE y BARI-2D, por lo que muchos pacientes de alto riesgo, con isquemia severa, no se aleatorizaron.

Así mismo hay que tener en cuenta que la evolución tan rápida que han tenido las técnicas de revascularización, dejan a algunos de estos estudios obsoletos. Además, el tratamiento médico fue llevado a cabo muy bien en los estudios, pero puede no reflejar la práctica clínica actual.

Por otro lado, varios estudios han sugerido que los pacientes con isquemia muy extensa, se benefician de la revascularización, y que este beneficio se puede trasladar al beneficio en la supervivencia a largo plazo, si la isquemia es grave y se reduce de forma significativa. Esta hipótesis ha sido investigada pobremente de manera prospectiva, aunque hay estudios como el ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot)³³⁶ o el SWISSI II³³⁷ que sugieren que la isquemia juega un papel muy importante en el beneficio aportado por la revascularización.

La hipótesis sobre si decidir realizar una estrategia invasiva antes de hacer una angiografía, y no después (como en el COURAGE y en el BARI 2D), y no después, verdaderamente necesita una reevaluación. En la actualidad, hay un estudio en curso, el ISCHEMIA¹⁰⁹, en el que los pacientes están aleatorizados antes de la angiografía coronaria, a estrategia conservadora o a estrategia invasiva cuando tienen isquemia miocárdica documentada, siendo el objetivo primario mortalidad e IAM.

1.6.7. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía:

Las indicaciones relativas de la intervención coronaria percutánea y la cirugía en pacientes con CICE se han definido claramente por las recomendaciones recientes³³⁸⁻³⁴⁰. Ha aumentado el reconocimiento del valor del equipo medicoquirúrgico para alcanzar el consenso sobre si revascularizar a los pacientes, cuándo y cómo hacerlo.

Las guías clínicas enfatizan la importancia del tratamiento médico en todos los pacientes y para ambos procedimientos, y el papel crucial del equipo medicoquirúrgico en la mayoría de las decisiones sobre revascularización en los pacientes con enfermedad multivaso o del tronco principal izquierdo. Esto es particularmente cierto en los pacientes con enfermedad de 3 vasos cuando presentan un syntax score ≥ 22 , o cuando la revascularización completa no es posible mediante una técnica de revascularización, o cuando el paciente tiene diabetes³³⁵. Para estos pacientes la cirugía debería ser la mejor opción¹⁰⁹.

En el estudio SYNTAX (SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery)³⁴¹, 1800 pacientes con enfermedad de tres vasos o del tronco principal izquierdo fueron aleatorizados a recibir cirugía o una intervención coronaria percutánea. Los resultados a los 5 años han confirmado los hallazgos iniciales, con una tasa elevada de eventos cardiovasculares mayores o eventos cerebrovasculares a los 12 meses en el grupo que recibió una intervención coronaria percutánea, en gran parte debido a un aumento en la tasa de revascularización repetida³⁴². A los 5 años la mortalidad total fue 13.9% con intervención coronaria percutánea, frente a 11.4% con cirugía ($p=0.10$) y la mortalidad cardiovascular fue de 9.0 frente a 5.3% ($p=0.003$) a favor de la cirugía. Los eventos cardiovasculares mayores se redujeron significativamente con cirugía también.

De modo interesante cabe destacar que el beneficio fue determinado por los dos terciles más elevados del score SYNTAX; para los score SYNTAX ≥ 22 , hubo un beneficio claro con la cirugía a los 5 años, especialmente en los pacientes con scores de 33 o más. En los pacientes con scores SYNTAX intermedios o elevados, los eventos cardiovasculares mayores se incrementaron significativamente con la intervención coronaria percutánea (score intermedio, 25.8% del grupo de cirugía frente a un 36% del grupo de intervención coronaria percutánea; $p=0.008$; score elevado, 26.8 frente a 44%; $p<0.0001$).

Estos hallazgos son consistentes con el beneficio que la cirugía aporta a la supervivencia, conseguido en varios registros amplios analizados con escalas de propensión que comparan revascularización percutánea y cirugía^{343,344}.

En SYNTAX, los resultados de 705 pacientes con enfermedad del tronco principal izquierdo difieren de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica con enfermedad de tres vasos. Para estos pacientes, no hubo diferencias en general entre la cirugía y la intervención coronaria percutánea en términos de mortalidad (8.4% cirugía frente a 7.3% la intervención coronaria percutánea; $p=0.64$) o de IAM (4.1 frente a 6.9%; $p=0.14$), pero sí una incidencia más elevada de ictus con la cirugía (4 frente a 1.2%; $p=0.02$). La ventaja de la cirugía se produjo por las revascularizaciones repetidas de un 12% frente a un 20% para las revascularizaciones percutáneas ($p=0.004$).

Por otro lado, el estudio PRECOMBAT (Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease)³⁴⁵ de 600 pacientes con enfermedad del tronco principal izquierdo, presentó un objetivo combinado de mortalidad, accidente cerebrovascular e IAM de 4.7% para el grupo que recibió tratamiento quirúrgico, frente un 4.4% para el grupo que recibió intervención coronaria percutánea.

En la práctica clínica, las características angiográficas de la enfermedad del tronco principal izquierdo son la clave en la selección entre pacientes para revascularización percutánea o para cirugía (calcificaciones, ostial/medial/distal, medida del tronco principal izquierdo, lesiones distales, etc...), y para la enfermedad del tronco principal izquierdo de menor gravedad, ya que la intervención coronaria percutánea tiene resultados al menos equivalentes, si no superiores, a la cirugía. Aunque se ha descrito la revascularización coronaria híbrida, que combina un injerto de mamaria interna a la descendente anterior e implantación de stents en otros vasos, su papel aun no está claramente establecido.

1.7. SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA:

El objetivo del seguimiento clínico de los pacientes con CICE es maximizar la capacidad funcional y minimizar la mortalidad y morbilidad³⁹.

Para los pacientes que no tengan cambios en los síntomas o en la capacidad funcional, el seguimiento periódico sirve para muchos propósitos:

- reevaluar la carga isquémica residual o los nuevos episodios de isquemia, en el marco de la persistencia o empeoramiento de los síntomas del paciente,
- reevaluar la adherencia y la eficacia del tratamiento, incluyendo la respuesta clínica, la aparición de efectos adversos y las preferencias del paciente,
- evaluar la eficacia de las intervenciones para modificar los factores de riesgo, tales como la hipertensión,
- evaluar la coexistencia de condiciones médicas crónicas que pudieran afectar directa o indirectamente al manejo de la angina estable.

Aunque no existe una evidencia firme al respecto, es razonable y recomendado por las Guías realizar revisiones cada 4-12 meses³⁹ en los pacientes estables.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS:

1- Analizar el pronóstico a medio-largo plazo de la enfermedad coronaria estable en una cohorte de pacientes de 75 años o más, de una población mediterránea, describiendo con precisión la tasa de eventos mayores y la mortalidad.

2- Identificar factores pronósticos sencillos que nos ayuden a estratificar el riesgo de mortalidad y eventos en este grupo de población.

3. MÉTODOS

3. MÉTODOS:

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se ha realizado un estudio observacional, de cohortes, analizando una base de datos clínicos, analíticos, terapéuticos, de exploraciones complementarias y de resultados, elaborada previamente de forma prospectiva y estandarizada.

3.2. PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS:

Entre el 1 de Febrero de 2000 al 31 de Enero de 2007, todos los pacientes consecutivos con CICE atendidos en dos consultas ambulatorias de cardiología del Hospital Universitario Reina Sofía, se incluyeron en este estudio. Este estudio se diseñó para determinar el pronóstico de la CICE en esta muestra de pacientes, e identificar factores predictores asociados. Seleccionamos para este análisis todos aquellos pacientes con edad mayor o igual a 75 años.

Se consideró que los pacientes presentaban CICE si cumplían uno o más de los siguientes criterios de inclusión:

- antecedentes de SCA (angina inestable o IAM), o de revascularización coronaria quirúrgica o percutánea, al menos 3 meses antes de la inclusión,
- historia de dolor torácico con ergometría, estudio de perfusión isotópica o ecocardiograma de stress sugestivo de isquemia,
- coronariografía con estenosis >70% del diámetro luminal de un vaso epicárdico,
- ausencia de valvulopatía grave.

Los pacientes fueron remitidos a las consultas por sus médicos de atención primaria, servicios de urgencias, planta de hospitalización de cardiología o de medicina interna. La estrategia de manejo de cada paciente fue decidida por el cardiólogo responsable teniendo en cuenta las recomendaciones de las sociedades científicas, concretamente se intentaron seguir las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología³⁴⁶ y las Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología³⁵ y el American College of Cardiology/American Heart Association³⁹ para el manejo de la angina de pecho estable. No se realizó un análisis formal de adherencia a dichas recomendaciones.

En la visita inicial se recogieron una serie de variables **clínicas** (edad, sexo, motivo de inclusión en el estudio, historia familiar, presencia de hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, tabaco, presencia de embolismo previo, revascularización previa, percutánea o quirúrgica, grado funcional, frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica y diastólica), **analíticas** (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos), **de exploraciones complementarias** (ritmo basal mediante electrocardiograma, fracción de eyección ventricular izquierda mediante ecocardiograma) y de **tratamiento** (tratamiento médico basado en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, anticálcicos, betabloqueantes, diuréticos, estatinas, digoxina, nitratos, anticoagulantes y antiagregantes).

Se consideró historia familiar positiva para cardiopatía isquémica precoz cuando un familiar de primer grado tenía un diagnóstico definitivo de enfermedad coronaria antes de los 55 años (varones) o 65 años (mujeres). Se consideró hipertensión arterial si el paciente presentaba en al menos 3 medidas repetidas una tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg o bien estaba en tratamiento hipotensor. Se consideró que un paciente era diabético si presentaba glucemias basales repetidas >125 mg/dl, o bien estaba en tratamiento con al menos algún

antidiabéticos oral o con insulina. Se consideró que un paciente era hipercolesterolémico si las cifras de colesterol total estaban por encima de 200 o las de LDL eran mayores de 100 mg/dl o bien estaban recibiendo tratamiento hipolipemiente.

Respecto a la variable tabaco, se consideró fumador activo si el paciente había consumido al menos un cigarrillo en el último mes, exfumador si lo había hecho antes de ese periodo, y no fumador si no lo había hecho nunca.

Se analizó si el paciente estaba en grado funcional I, II, III o IV.

La frecuencia cardiaca se determinó en un electrocardiograma en reposo realizado el día de la primera visita o dentro del mes anterior. Se registró si el ritmo basal era sinusal o fibrilación auricular.

La fracción de eyección fue determinada por ecocardiografía (método de Simpson biplano), bien realizada en el mes anterior a la primera visita o en el mismo día. Todos los estudios se realizaron en el laboratorio de Ecocardiografía de nuestra institución, por ecocardiografistas expertos que conocían los datos clínicos de los pacientes. Los equipos de ultrasonidos utilizados fueron Sequoia C512 (Acuson-Siemens, Mountain View, California, EE.UU.) y iE33 (Philips Medical Systems, Best, Países Bajos).

Todos los datos recogidos se incluyeron en una base de datos creada usando el programa SPSS v.12.0. (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

En todos los pacientes se obtuvo consentimiento informado para su inclusión en el estudio, que cumplió las recomendaciones de Helsinki para estudios médicos.

No hubo criterios de exclusión, salvo la negativa del paciente a participar en el estudio.

3.3. SEGUIMIENTO:

Los pacientes fueron seguidos en la consulta externa anualmente. Se registró la aparición de los siguientes **eventos mayores**:

- muerte por todas las causas;
- muerte de causa cardiovascular: la ocurrida como consecuencia o complicación de SCA , insuficiencia cardíaca, arritmia, ictus, procedimientos intervencionistas o quirúrgicos cardíacos o bien la muerte súbita;
- eventos coronarios: IAM, angina inestable o necesidad de revascularización (no prevista en la valoración inicial, tanto mediante cirugía como mediante cateterismo);
- ictus o accidente isquémico transitorio (déficit neurológico de más o menos de 24 h, respectivamente, diagnosticado por un neurólogo);
- ingreso por insuficiencia cardíaca (con al menos 24 h de estancia hospitalaria).

Se intentaron completar los datos de los pacientes durante el seguimiento por medio de la búsqueda en historias clínicas, entrevista telefónica y contacto con médicos de familia para intentar reducir al mínimo las pérdidas de datos en el seguimiento. Las causas de la mortalidad fueron obtenidas del análisis de los informes médicos en los pacientes que fallecieron en el hospital y de la información facilitada por familiares y médicos de familia en el resto de pacientes y fueron adjudicadas por consenso del grupo investigador. No se consultaron sistemáticamente los certificados de defunción.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos de la visita basal se sometieron a un análisis estadístico descriptivo. Se analizaron las características de los pacientes en función de la edad (entre 75-79 años y ≥ 80 años), del sexo, la diabetes, la hipertensión, la hipercolesterolemia, el tabaco, en función de su tensión arterial sistólica y diastólica y de su frecuencia cardiaca.

Se analizó el ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas por medio del test de Kolmogorov-Smirnoff y se presentaron los datos como la media \pm desviación estándar si se ajustaban a la normalidad, o bien como la mediana y el rango intercuartílico, en caso contrario. Los datos cualitativos se expresaron en porcentajes. Se utilizó el test de Chi cuadrado para la comparación de proporciones en los distintos subgrupos y el test de la t de student o U de Mann-Whitney para la comparación de datos cuantitativos, según fuera apropiado. Se analizó la aparición de eventos en el seguimiento por el método de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis univariado de asociación entre las variables recogidas en la visita basal con la aparición de eventos en el seguimiento por el método de los riesgos proporcionales de Cox o bien el método de los rangos logarítmicos. Las variables que resultaron significativas en el análisis univariado, con una $p < 0.10$, así como aquellas consideradas de posible importancia pronóstica tras revisar la literatura, se incluyeron en modelos multivariados obtenido por el método de los riesgos proporcionales de Cox, que luego fueron depurados eliminando las variables no significativas en pasos hacia atrás, para determinar los factores predictores independientes de eventos. Todos los cálculos se hicieron usando el programa SPSS v.12.0. (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Se consideró estadísticamente significativo la $p < 0.05$.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS:

4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS BASALES:

4.1.1. Características generales de la serie:

Un total de 391 pacientes fueron incluidos en el estudio. La mediana de edad fue de 78 (76-81) años, con 256 varones y 135 mujeres (65% y 35% respectivamente). La mayoría de los pacientes habían tenido un SCA previo y eran hipercolesterolémicos al inicio del estudio. Algo más de la mitad eran hipertensos. La mayoría se encontraba en ritmo sinusal en la primera visita. Respecto al empleo de fármacos a casi todos se les prescribieron antiagregantes y nitratos en la visita basal, a la mitad anticálcicos y algo más de la mitad los inhibidores del enzima conversor de la angiotensina o antagonistas de su receptor. Los betabloqueantes fueron también prescritos a algo más de la mitad de la muestra en la primera visita. Todas las características basales de la población de estudio aparecen resumidas en la tabla 8.

4.1.2. Análisis de subgrupos:

4.1.2.1. Características basales de los pacientes por grupos de edad:

En la visita basal, 261 pacientes (67%) tenían una edad comprendida entre 75 y 79 años, y 130 pacientes (33%) tenían 80 años o más. Hubo mayor porcentaje de hipertensos y de hipercolesterolémicos en el grupo de menor edad, así como un porcentaje menor de pacientes con SCA previo. Por otro lado el grupo de menor edad había sido revascularizado con mayor frecuencia. Al grupo de más edad se le prescribió en la primera visita más frecuentemente nitratos y con menos frecuencia estatinas y betabloqueantes (tabla 9).

TABLA 8: Características basales de la población del estudio**Características demográficas:**

Edad (años)	78 (76-81)
Sexo varón	66%

Factores de riesgo:

Hipertensión	63%
Diabetes	32%
Hipercolesterolemia	87%
Tabaco:	
- No fumador	74%
- Exfumador	25%
- Fumador activo	1%
Historia familiar	4%

Antecedentes médicos:

Síndrome coronario agudo previo	89%
Revascularización previa	25%
Percutánea	17%
Quirúrgica	9%

Parámetros cardíacos:

Clase Funcional I	75%
Frecuencia Cardíaca en reposo (lpm)	70 (60-75)
Tensión arterial sistólica (mmHg)	130 (120-140)
Tensión arterial diastólica (mmHg)	70 (65-80)
Ritmo basal	
- Sinusal	88%

- Fibrilación/Flutter auricular	12%
Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (%)	60 (40-66)

Parámetros analíticos:

Colesterol total (mg/dl)	195±40
Colesterol LDL (mg/dl)	118±36
Colesterol HDL (mg/dl)	51 (45-62)
Triglicéridos (mg/dl)	107 (78-147)

Tratamiento en la primera visita:

Estatinas	53%
IECAS	48%
ARA	11%
IECA/ARA	59%
Beta-bloqueantes	55%
Calcioantagonistas	50%
Nitratos	75%
Diuréticos	42%
Digoxina	8%
Anticoagulantes	10%
Antiagregantes	86%

Variables cuantitativas expresadas como media \pm desviación estándar o mediana (percentil 25-75), variables cualitativas en porcentajes.

Abreviaturas: IECA/ARA: inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/ antagonistas de los receptores de angiotensina; lpm: latidos por min

4.1.2.2. Características basales de los pacientes por sexos:

Hubo un total de 135 mujeres (35%) y 256 varones (66%). La mediana de edad fue similar en ambos grupos [78 (76-82) años]. Las mujeres resultaron ser hipertensas, diabéticas y no fumadoras con más frecuencia que los varones. También presentaron valores de frecuencia cardiaca basal más elevados. Y respecto al tratamiento, hubo mayor prescripción de inhibidores del enzima conversor de angiotensina o antagonistas de su receptor y de diuréticos también en las mujeres (tabla 10).

4.1.2.3. Características basales de los pacientes diabéticos frente al resto de la serie:

Un total de 124 pacientes presentaban diabetes mellitus al principio del estudio (32%), con menor porcentaje de varones en este grupo. En ambos grupos la mediana de edad fue la misma [78(76-81) años]. Los diabéticos fueron con mayor frecuencia hipertensos y menos frecuentemente fumadores. La hipercolesterolemia se presentó por igual en ambos grupos, y de manera elevada. Los diabéticos tuvieron con menos frecuencia antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz. Este grupo también presentó valores más altos de frecuencia cardiaca basal.

Ambos grupos presentaron valores similares de tensión arterial, tanto sistólica como diastólica. La mayoría de los pacientes de ambos grupos se encontraban en ritmo sinusal basal. Respecto al tratamiento empleado en la primera visita cabe destacar que a pesar del alto porcentaje de pacientes hipercolesterolémicos, tan sólo algo más de la mitad en ambos grupos estaba tomando estatinas. En general los diabéticos mostraron mayor frecuencia de prescripción de drogas, destacando los betabloqueantes y los inhibidores del enzima conversor de angiotensina o antagonistas de su receptor (tabla 11).

4.1.2.4. Características basales de los pacientes hipertensos frente al resto de la serie:

La mayoría de los pacientes eran hipertensos (N= 245, 63%), con una media de edad similar en ambos grupos. Destacó una menor frecuencia de sexo varón en el grupo de los hipertensos, así como menor porcentaje de hipercolesterolemia.

Los pacientes hipertensos también fueron a su vez con más frecuencia diabéticos y como era de esperar, presentaron cifras más elevadas de tensión arterial sistólica. El grupo de los hipertensos recibió con mayor frecuencia inhibidores del enzima conversor de angiotensina o antagonistas de su receptor, antagonistas del calcio, y diuréticos que el resto de la serie (tabla 12).

4.1.2.5. Características basales de los pacientes hipercolesterolémicos frente al resto de la serie:

En 63 pacientes (16%) los niveles de lípidos no estuvieron disponibles en la visita basal, y no recibían estatinas. Del resto, 287 pacientes (73% de toda la muestra) presentaron problemas de colesterol elevado, frente a 41 pacientes (11%) que no los presentaron. Se observó un menor porcentaje de hipertensión en el grupo de hipercolesterolémicos así como una mayor frecuencia ritmo sinusal basal. Además la tensión arterial tanto sistólica como diastólica fue más elevada en este grupo, destacando los valores de tensión arterial diastólica.

Respecto al tratamiento, lógicamente sólo se observó uso de estatinas por parte de los pacientes con hipercolesterolemia y destacó mayor prescripción de betabloqueantes y de antiagregantes en el grupo de hipercolesterolémicos (tabla 13).

4.1.2.6. Características basales de los pacientes según el hábito tabáquico:

Llama la atención que la mayoría de los pacientes del estudio son no fumadores, frente a tan sólo 4 pacientes fumadores activos, siendo el resto exfumadores. Además, los fumadores activos son los más jóvenes, y todos ellos varones. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos ni en cuanto a los factores de riesgo ni los parámetros cardíacos. Sí se observó una mayor tendencia a la prescripción de inhibidores del enzima conversor de angiotensina o antagonistas de su receptor en el grupo de no fumadores (60% frente 57% para exfumadores y 0% para fumadores activos, $p=0.05$) (tabla 14).

4.1.2.7. Características basales de los pacientes según la tensión arterial basal:

En 22 pacientes (6%) la tensión arterial sistólica no fue recogida en la visita basal. Un total de 219 pacientes (56%) presentaron una tensión arterial sistólica ≥ 130 mmHg, y 150 pacientes tenían una tensión arterial sistólica < 130 mmHg. Ambos grupos presentaron una mediana de edad similar. Hubo un discreto porcentaje mayor de varones en el grupo de menor tensión arterial sistólica y mayor frecuencia de hipercolesterolemia en el grupo de mayor tensión arterial sistólica. Lógicamente, en este grupo hubo un mayor porcentaje de hipertensos y valores más elevados de tensión arterial, tanto sistólica como diastólica. Más del 70% se encontraban asintomáticos en ambos grupos y los valores de la frecuencia cardíaca basal fueron similares en ambos grupos. Curiosamente, presentaron mayor tendencia de prescripción de nitratos los pacientes del grupo de menor tensión arterial sistólica. En el resto de fármacos no se observaron diferencias llamativas (tabla 15).

La muestra también se analizó por cuartiles de tensión arterial sistólica, observándose mayor tanto por ciento de hipertensos, diabéticos e hipercolesterolémicos en los grupos de mayor tensión arterial sistólica. En general, los resultados fueron similares a los del análisis dicotómico.

En 25 pacientes (6%) la medida de la tensión arterial diastólica no fue recogida en la visita basal. Un total de 272 pacientes (70%) presentaron una tensión arterial diastólica ≥ 70 mmHg y unos 94 pacientes (24%) tenían una tensión arterial diastólica < 70 mmHg.

Destacó un mayor porcentaje de pacientes hipercolesterolémicos y mayor frecuencia de ritmo sinusal en el grupo de mayor tensión arterial diastólica. En este grupo también se observaron valores más elevados de tensión arterial sistólica con relación al grupo de tensión arterial diastólica más baja. Al igual que ocurrió, obviamente, con los valores de tensión arterial diastólica.

Al analizar la muestra por cuartiles, observamos un mayor porcentaje de diabetes en el primer cuartil con relación al resto de cuartiles y mayor porcentaje de hipercolesterolemia en el cuarto cuartil. El resto de características presentaron valores similares a los hallados en el análisis dicotómico (tabla 16).

4.1.2.8. Características basales de los pacientes según su frecuencia cardiaca basal:

En 27 pacientes la frecuencia cardiaca basal no se registró en la base de datos (7%). Del resto, 187 pacientes (48%) presentaron una frecuencia cardiaca ≥ 70 latidos por minuto, y 177 pacientes (45%) presentaron una frecuencia cardiaca < 70 latidos por minuto. La mediana de edad fue la misma en ambos grupos, al igual que el porcentaje de hipertensos y de fumadores activos. Los pacientes con frecuencia cardiaca mas

elevada presentaron menor frecuencia de sexo varón y mayor frecuencia de diabetes mellitus. Más del 70% se encontraban asintomáticos en ambos grupos. Respecto al empleo de fármacos, hubo una tendencia a menor prescripción de estatinas y nitratos en el grupo de mayor frecuencia cardíaca y mayor prescripción de digoxina, sin diferencias significativas en el resto de grupos farmacológicos. Los resultados fueron similares al hacer el análisis por cuartiles (tabla 17).

TABLA 9. Características basales de los pacientes según la edad

<u>Variable</u>	<u>Edad 75-79 años</u> N= 261	<u>Edad ≥80 años</u> N=130	p
Características demográficas			
Sexo varón	69%	59%	0.07
Factores de riesgo			
HTA	66%	57%	0.09
Diabetes	31%	33%	0.78
Hipercolesterolemia	90%	83%	0.10
Hª familiar	5%	2%	0.09
Tabaco:			
No fumador	69%	83%	0.02
Ex fumador	30%	16%	
Fumador activo	1%	1%	
Antecedentes médicos			
SCA previo	85%	96%	0.001
Revascularización previa	30%	13%	<0.0005
Angina+ isquemia	10%	2%	0.002
Parámetros cardiacos			
Clase Funcional I	76%	73%	0.58
FC basal (lpm)	70 (60-75)	68 (60-75)	0.98
TA sistólica (mmHg)	130(120-140)	130(120-140)	0.75
TA diastólica (mmHg)	70(65-80)	70(70-80)	0.80
Ritmo sinusal basal	88%	88%	0.94
FEVI ≤ 0.30	7%	12%	0.25

Tratamiento en la primera visita

Estatinas	58%	45%	0.02
Betabloqueantes	58%	49%	0.07
IECA/ARA	58%	60%	0.66
Calcioantagonistas	53%	45%	0.12
Antiagregantes	85%	88%	0.47
Nitratos	72%	82%	0.03
Diuréticos	42%	43%	0.78
Digoxina	9%	5%	0.28

VARIABLES CUANTITATIVAS expresadas como media \pm desviación estándar o mediana (percentil 25-75); variables cualitativas expresadas en porcentajes.

Abreviaturas: HTA: hipertensión; SCA: síndrome coronario agudo; FC: frecuencia cardíaca; TA: Tensión arterial; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA/ARA: inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina; lpm: latidos por minuto.

TABLA 10. Características basales de los pacientes según el sexo

<u>Variable</u>	<u>Mujeres</u> N= 135	<u>Varones</u> N=256	p
Edad (años)	78(76-82)	78(76-81)	0.10
Factores de riesgo			
HTA	77%	56%	<0.0005
Diabetes	43%	26%	<0.0005
Hipercolesterolemia	84%	90%	0.14
Hª familiar	3%	5%	0.48
Tabaco:			
No fumador	97%	61%	<0.0005
Ex fumador	3%	37%	
Fumador activo	0%	2%	
Antecedentes médicos			
SCA previo	90%	88%	0.53
Revascularización previa	21%	26%	0.22
Angina+ isquemia	6%	8%	0.41
Parámetros cardiacos			
Clase Funcional I	73%	76%	0.50
FC basal (lpm)	70 (60-75)	68 (60-72)	0.03
TA sistólica (mmHg)	130(120-140)	130(120-140)	0.41
TA diastólica (mmHg)	75(70-80)	70(65-80)	0.68
Ritmo sinusal basal	86%	89%	0.42
FEVI \leq 0.30	9%	9%	0.95
Tratamiento en la primera visita			

Resultados

Estatinas	52%	54%	0.78
Betabloqueantes	56%	54%	0.68
IECA/ARA	67%	54%	0.02
Calcioantagonistas	50%	50%	0.97
Antiagregantes	84%	87%	0.55
Nitratos	80%	73%	0.13
Diuréticos	57%	34%	<0.0005
Digoxina	10%	6%	0.22

VARIABLES CUANTITATIVAS expresadas como media \pm desviación estándar o mediana (percentil 25-75), variables cualitativas expresadas en porcentajes. Abreviaturas: HTA: hipertensión; SCA: síndrome coronario agudo; FC: frecuencia cardíaca; TA: Tensión arterial; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA/ARA: inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina; lpm: latidos por minuto.

TABLA 11. Características basales de los pacientes según sean o no Diabéticos

<u>Variable</u>	<u>Diabéticos</u> N= 124	<u>No diabéticos</u> N=265	p
Características demográficas			
Edad (años)	78(76-81)	78(76-81)	0.46
Sexo varón	53%	71%	0.001
Factores de riesgo			
HTA	75%	57%	0.001
Hipercolesterolemia	88%	88%	0.89
Hª familiar	1%	5%	0.03
Tabaco:			
No fumador	75%	73%	0.59
Ex fumador	23%	26%	
Fumador activo	2%	1%	
Antecedentes médicos			
SCA previo	87%	90%	0.36
Revascularización previa	25%	24%	0.76
Angina+ isquemia	10%	6%	0.25
Parámetros cardiacos			
Clase Funcional I	72%	76%	0.36
FC basal (lpm)	70 (60-76)	67 (60-72)	0.02
TA sistólica (mmHg)	130 (120-140)	130 (120-140)	0.15
TA diastólica (mmHg)	75(65-80)	70(65-80)	0.91
Ritmo sinusal basal	89%	88%	0.85
FEVI ≤ 0.30	14%	6%	0.05
Tratamiento en la primera visita			

Resultados

Estatinas	60%	52%	0.32
Betabloqueantes	64%	51%	0.02
IECA/ARA	70%	53%	0.001
Calcioantagonistas	50%	51%	0.86
Antiagregantes	86%	86%	0.90
Nitratos	77%	75%	0.69
Diuréticos	45%	41%	0.40
Digoxina	9%	7%	0.48

VARIABLES CUANTITATIVAS expresadas como media \pm desviación estándar o mediana (percentil 25-75), variables cualitativas expresadas en porcentajes.

Abreviaturas: HTA: hipertensión; SCA: síndrome coronario agudo; FC: frecuencia cardíaca; TA: Tensión arterial; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA/ARA: inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina; lpm: latidos por minuto.

TABLA 12. Características basales de los pacientes según sean o no Hipertensos

<u>Variable</u>	<u>Hipertensos</u> N= 245	<u>No hipertensos</u> N=144	<u>p</u>
Características demográficas			
Edad (años)	77(76-81)	78(76-82)	0.10
Sexo varón	58%	79%	<0.0005
Factores de riesgo			
Diabetes	38%	22%	0.001
Hipercolesterolemia	85%	93%	0.04
Hª familiar	4%	4%	0.81
Tabaco:			
No fumador	75%	72%	0.27
Ex fumador	25%	26%	
Fumador activo	0%	2%	
Antecedentes médicos			
SCA previo	89%	89%	0.98
Revascularización previa	28%	19%	0.05
Angina+ isquemia	7%	8%	0.61
Parámetros cardiacos			
Clase Funcional I	74%	75%	0.91
FC basal (lpm)	70(60-75)	70(60-70)	0.47
TA sistólica (mmHg)	130(120-140)	125(115-130)	<0.0005
TA diastólica (mmHg)	70(70-80)	70(65-80)	0.48
Ritmo sinusal basal	88%	88%	0.86
FEVI ≤ 0.30	8%	11%	0.42

Tratamiento en la primera visita

Estatinas	53%	54%	0.79
Betabloqueantes	57%	50%	0.20
IECA/ARA	65%	47%	0.001
Calcioantagonistas	56%	41%	0.003
Antiagregantes	85%	87%	0.70
Nitratos	77%	73%	0.40
Diuréticos	51%	26%	<0.0005
Digoxina	8%	6%	0.51

VARIABLES CUANTITATIVAS expresadas como media \pm desviación estándar o mediana (percentil 25-75), variables cualitativas expresadas en porcentajes.

Abreviaturas: HTA: hipertensión; SCA: síndrome coronario agudo; FC: frecuencia cardíaca; TA: Tensión arterial; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA/ARA: inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina; lpm: latidos por minuto.

TABLA 13. Características basales de los pacientes según sean o no Hipercolesterolémicos

<u>Variable</u>	<u>Hipercolesterolemia</u> N= 287	<u>No hipercolesterolemia</u> N=41	<u>p</u>
Características demográficas			
Edad (años)	78 (76-80)	78 (77-84)	0.08
Sexo varón	66%	54%	0.14
Factores de riesgo			
HTA	61%	78%	0.04
Diabetes	34%	33%	0.90
Hª familiar	5%	3%	0.55
Tabaco:			
No fumador	72%	83%	0.29
Ex fumador	27%	17%	
Fumador activo	1%	0%	
Antecedentes médicos			
SCA previo	88%	85%	0.61
Revascularización previa	27%	23%	0.55
Angina+ isquemia	8%	10%	0.77
Parámetros cardiacos			
Clase Funcional I	75%	73%	0.77
FC basal (lpm)	69 (60-75)	70 (60-76)	0.68
TA sistólica (mmHg)	130 (120-140)	125 (120-134)	0.06
TA diastólica (mmHg)	75 (70-80)	70 (60-74)	<0.0005
Ritmo sinusal basal	90%	78%	0.02
FEVI ≤ 0.30	8%	6%	0.62

Tratamiento en la primera visita

Estatinas	72%	0%	<0.0005
Betabloqueantes	58%	39%	0.02
IECA/ARA	59%	59%	1
Calcioantagonistas	50%	49%	0.88
Antiagregantes	88%	68%	0.001
Nitratos	73%	81%	0.28
Diuréticos	42%	56%	0.08
Digoxina	7%	15%	0.07

VARIABLES CUANTITATIVAS expresadas como media \pm desviación estándar o mediana (percentil 25-75), variables cualitativas expresadas en porcentajes.

Abreviaturas: HTA: hipertensión; SCA: síndrome coronario agudo; FC: frecuencia cardíaca; TA: Tensión arterial; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA/ARA: inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina; lpm: latidos por minuto.

TABLA 14. Características basales de los pacientes según sean no fumadores, exfumadores o fumadores activos

<u>Variable</u>	<u>No fumador</u> N= 285	<u>Exfumador</u> N=97	<u>Fumador activo</u> N=4	<u>p</u>
Características demográficas				
Edad (años)	78 (76-82)	77 (76-79)	75 (75-80)	0.20
Sexo varón	54%	96%	100%	<0.0005
Factores de riesgo				
HTA	64%	62%	25%	0.27
Diabetes	32%	29%	50%	0.59
HiperCol	86%	92%	100%	0.29
Hª familiar	4%	4%	0%	0.91
Antecedentes médicos				
SCA previo	90%	86%	75%	0.31
Revas previa	24%	26%	25	0.91
Ang+ isqu	6%	10%	25%	0.18
Parámetros cardiacos				
CF I	74%	77%	50%	0.42
FCb (lpm)	70 (60-75)	70 (60-74)	65 (59-81)	0.99
TAs (mmHg)	130 (120-140)	125 (120-135)	125 (116-138)	0.67
TAd (mmHg)	75 (65-80)	70 (65-80)	80 (76-80)	0.33
RSB	87%	90%	100%	0.63
FEVI ≤ 0.30	9%	10%	0%	0.88

Tratamiento en la primera visita

Estatinas	52%	57%	50%	0.68
β-bloqueantes	56%	53%	0%	0.08
IECA/ARA	60%	57%	0%	0.05
AntiCa ⁺²	48%	55%	50%	0.55
Antiagregantes	85%	88%	100%	0.60
Nitratos	75%	74%	75%	0.97
Diuréticos	44%	37%	0%	0.12
Digoxina	7%	8%	0%	0.82

Variables cuantitativas expresadas como media ± desviación estándar o mediana (percentil 25-75), variables cualitativas expresadas en porcentajes.

Abreviaturas: HTA: hipertensión; HiperCol: hipercolesterolemia. SCA: síndrome coronario agudo; Revas previa: revascularización previa. Ang+ isqu: angina + isquemia. CF I: clase funcional I. FCb : frecuencia cardíaca basal; TAS: Tensión arterial sistólica; TAd: Tensión arterial diastólica; RSB: ritmo sinusal basal. FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; β-bloqueantes : betabloqueantes. IECA/ARA: inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina; AntiCa⁺² : antagonistas del calcio; lpm: latidos por minuto.

TABLA 15. Características basales de los pacientes según su tensión arterial sistólica

	TAsistólica dicotómica (mmHg)			TAsistólica expresada en cuartiles (mmHg)				
	<130	≥130	p	<120	120-129	130-139	≥140	p
	N=150	N=219		N=67	N=83	N=108	N=111	
Características demográficas								
Edad (años)	78(76-81)	78(76-81)	0.41	78(76-81)	78(77-82)	77(76-81)	78(76-81)	0.60
Sexo varón	66%	64%	0.75	66%	66%	67%	62%	0.90
Factores de riesgo								
Hipertensión	55%	70%	0.003	40%	66%	61%	78%	<0.0005
Diabetes	30%	34%	0.48	27%	33%	31%	36%	0.60
Hipercolesterolemia	83%	90%	0.09	84%	83%	89%	90%	0.39
Tabaco:								
No fumador	74%	74%	0.93	73%	75%	69%	79%	0.74
Exfumador	25%	25%		25%	24%	31%	20%	
Fumador activo	1%	1%		2%	1%	1%	1%	
Historia familiar	6%	3%	0.13	3%	9%	4%	2%	0.13

Resultados

Antecedentes médicos

SCA previo	89%	88%	0.87	88%	89%	93%	84%	0.24
Revascularización previa	21%	26%	0.34	24%	19%	22%	29%	0.43
Angina + isquemia	7%	8%	0.76	8%	7%	7%	10%	0.80

Parámetros cardíacos

Clase funcional I	74%	74%	0.95	73%	75%	75%	72%	0.96
FC basal (lpm)	70(60-71)	70(60-75)	0.10	70(60-70)	69(60-73)	70(60-74)	70(60-75)	0.40
TA sistólica (mmHg)	120(110-120)	140(130-145)	<0.0005	110(100-110)	120(120-125)	130(130-134)	145(140-155)	<0.0005
TA diastólica (mmHg)	70(60-75)	80(70-80)	<0.0005	65(60-70)	70(65-80)	75(70-80)	80(70-80)	<0.0005
Ritmo sinusal basal	86%	89%	0.46	79%	93%	91%	87%	0.05
FEVI ≤ 0.30	10%	8%	0.57	10%	11%	10%	7%	0.87

Tratamiento en la primera visita

Estatinas	52%	53%	0.94	50%	54%	56%	50%	0.75
Beta-bloqueantes	58%	54%	0.52	61%	55%	56%	53%	0.82

IECA/ARA	58%	58%	0.96	58%	58%	54%	62%	0.66
Calcioantagonistas	46%	54%	0.10	46%	45%	49%	60%	0.16
Antiagregantes	82%	88%	0.09	79%	84%	90%	87%	0.24
Nitratos	82%	70%	0.01	81%	83%	75%	65%	0.02
Diuréticos	47%	39%	0.13	54%	42%	30%	48%	0.01
Digoxina	6%	8%	0.52	9%	4%	7%	9%	0.46

VARIABLES CUANTITATIVAS expresadas como media \pm desviación estándar o mediana (percentil 25-75), variables cualitativas expresadas en porcentajes. Abreviaturas: CI: cardiopatía isquémica; EKG: electrocardiograma; FCr: frecuencia cardiaca en reposo; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA/ARA: inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina; lpm: latidos por minuto; SCA: síndrome coronario agudo; TA: tensión arterial.

TABLA 16. Características basales de los pacientes según su tensión arterial diastólica

	TAd dicotómica (mmHg)			TA diastólica expresada en cuartiles (mmHg)				
	<70	≥70	p	<65	65-69	70-79	≥80	p
	N=94	N=272		N=59	N=35	N=129	N=143	
Características demográficas								
Edad (años)	78(77-81)	78(76-81)	0.34	78(76-82)	78(77-81)	78(76-81)	78(76-81)	0.80
Sexo varón	68%	64%	0.43	66%	72%	61%	65%	0.58
Factores de riesgo								
Hipertensión	60%	65%	0.31	59%	60%	67%	64%	0.69
Diabetes	32%	32%	0.96	35%	29%	31%	33%	0.93
Hipercolesterolemia	79%	90%	0.01	76%	85%	86%	94%	0.01
Tabaco:								
No fumador	75%	74%	0.50	81%	66%	73%	74%	0.50
Exfumador	25%	25%		19%	34%	24%	25%	
Fumador activo	0%	2%		0%	0%	1%	2%	
Historia familiar	4%	4%	0.91	7%	0%	6%	3%	0.27

Antecedentes médicos

SCA previo	86%	89%	0.47	85%	89%	90%	88%	0.79
Revascularización previa	26%	23%	0.56	26%	26%	23%	22%	0.95
Angina + isquemia	6%	9%	0.52	7%	6%	7%	10%	0.76

Parámetros cardíacos

Clase funcional I	73%	74%	0.94	71%	77%	77%	71%	0.58
FC basal (lpm)	66(60-72)	70(60-75)	0.16	65(60-72)	69(60-72)	70(60-75)	70(60-75)	0.52
TA sistólica (mmHg)	120(110-130)	130(120-140)	<0.0005	120(100-130)	125(115-130)	130(120-140)	135(130-145)	<0.0005
TA diastólica (mmHg)	60(60-65)	80(70-80)	<0.0005	60(60-60)	65(65-65)	70(70-75)	80(80-80)	<0.0005
Ritmo sinusal basal	83%	90%	0.08	83%	83%	92%	87%	0.22
FEVI ≤ 0.30	12%	8%	0.29	16%	4%	7%	8%	0.27

Tratamiento en la primera visita

Estatinas	48%	54%	0.36	48%	49%	49%	58%	0.40
Beta-bloqueantes	55%	56%	0.91	47%	69%	56%	55%	0.23

Resultados

IECA/ARA	57%	58%	0.85	55%	60%	61%	56%	0.85
Calcioantagonistas	58%	49%	0.13	57%	60%	48%	49%	0.49
Antiagregantes	83%	86%	0.40	81%	86%	86%	87%	0.77
Nitratos	82%	72%	0.07	86%	74%	74%	71%	0.13
Diuréticos	48%	41%	0.23	52%	41%	42%	39%	0.46
Digoxina	10%	6%	0.27	12%	6%	3%	9%	0.10

Variables cuantitativas expresadas como media \pm desviación estándar o mediana (percentil 25-75), variables cualitativas expresadas en porcentajes.

Abreviaturas: CI: cardiopatía isquémica; EKG: electrocardiograma; FCr: frecuencia cardiaca en reposo; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA/ARA: inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina; lpm: latidos por minuto; SCA: síndrome coronario agudo; TA: tensión arterial.

TABLA 17. Características basales de los pacientes según su frecuencia cardiaca

	FC dicotómica (lpm)			FC expresada en cuartiles (lpm)				p
	≥70	<70	p	<60	60-69	70-74	≥75	
	N=187	N=177		N=56	N=121	N=91	N=96	
Características demográficas								
Edad (años)	78(76-81)	78(76-81)	0.63	77(76-81)	78(76-82)	78(76-80)	78(76-82)	0.44
Sexo varón	60%	71%	0.04	75%	69%	62%	59%	0.17
Factores de riesgo								
Hipertensión	64%	64%	0.97	64%	64%	57%	70%	0.36
Diabetes	38%	27%	0.03	25%	28%	34%	41%	0.14
Hipercolesterolemia	85%	90%	0.21	83%	92%	84%	86%	0.23
Tabaco:								
No fumador	74%	73%	0.99	68%	75%	72%	75%	0.97
Exfumador	25%	26%		30%	24%	27%	24%	
Fumador activo	1%	1%		2%	1%	1%	1%	
Historia familiar	3%	5%	0.36	5%	5%	1%	5%	0.43

Resultados

Antecedentes médicos

SCA previo	87%	92%	0.14	91%	92%	86%	88%	0.49
Revascularización previa	28%	19%	0.04	25%	16%	26%	30%	0.08
Angina + isquemia	8%	6%	0.50	7%	6%	8%	8%	0.90

Parámetros cardíacos

Clase funcional I	77%	73%	0.36	71%	74%	70%	83%	0.16
FC basal (lpm)	75(70-80)	60(57-64)	<0.0005	53(50-56)	60(60-65)	70(70-70)	80(75-83)	<0.0005
TA sistólica (mmHg)	130(120-140)	130(120-140)	0.60	124±15	134±18	125±15	133±17	<0.0005
TA diastólica (mmHg)	75(70-80)	70(65-80)	0.63	70(63-80)	75(70-80)	70(63-80)	75(70-80)	0.05
Ritmo sinusal basal	86%	89%	0.37	88%	90%	84%	88%	0.70
FEVI ≤ 0.30	9%	8%	0.76	11%	7%	5%	13%	0.31

Tratamiento en la primera visita

Estatinas	48%	58%	0.05	58%	58%	44%	51%	0.21
Beta-bloqueantes	54%	55%	0.75	67%	50%	59%	48%	0.06

IECA/ARA	57%	59%	0.72	51%	63%	50%	65%	0.08
Calcioantagonistas	49%	53%	0.42	53%	54%	49%	50%	0.88
Antiagregantes	84%	86%	0.52	84%	88%	85%	83%	0.82
Nitratos	70%	79%	0.05	80%	79%	70%	70%	0.26
Diuréticos	46%	38%	0.12	34%	39%	42%	50%	0.27
Digoxina	10%	5%	0.07	9%	3%	9%	12%	0.14

VARIABLES CUANTITATIVAS expresadas como media \pm desviación estándar o mediana (percentil 25-75), variables cualitativas expresadas en porcentajes.

Abreviaturas: CI: cardiopatía isquémica; EKG: electrocardiograma; FCr: frecuencia cardiaca en reposo; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; IECA/ARA: inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina; lpm: latidos por minuto;

SCA: síndrome coronario agudo; TA: tensión arteria

4.2. DATOS DE SEGUIMIENTO:

Se obtuvieron datos de seguimiento de 388 pacientes (99.23%), con sólo 3 pacientes perdidos. La mediana de seguimiento fue de 45 meses (27-67 meses). Murieron 89 pacientes (23%, tasa de mortalidad 5.45/100 paciente-año) en este periodo. 198 pacientes (51%) sufrieron algún evento mayor, 84 sufrieron algún evento coronario (22%), 52 (13%) un ictus y 54 (14%) algún ingreso por insuficiencia cardiaca (tabla 18).

Las causas de mortalidad fueron cardiovascular en 35 pacientes (39% de todas las muertes, 15 pacientes por insuficiencia cardiaca, 9 por muerte súbita, 5 por enfermedad cerebrovascular, 4 por enfermedad vascular mayor y 2 por síndrome coronario agudo); no cardiovascular en 39 pacientes (44% de todas las muertes, cáncer en 11 pacientes, enfermedad respiratoria en 9, enfermedad infecciosa en 8, enfermedad digestiva en 6 y por otras causas en 5); y de causa desconocida en 15 pacientes (17%). La probabilidad de supervivencia a 1, 2, 3, 4, 5 y 6 años de seguimiento fue de 97%, 92%, 89%, 85%, 78% y 71%, respectivamente.

Las asociaciones univariadas de las variables basales con la mortalidad total y cardiovascular se muestran en las tablas 19 y 20 respectivamente. Además se analizaron asociaciones univariadas de las variables basales con la aparición de eventos mayores, eventos coronarios, ictus e ingresos por insuficiencia cardiaca. Todas estas asociaciones se muestran en las tablas 21-24.

TABLA 18: Principales eventos en nuestra serie:

n=388; T° seguimiento (mediana): 3.75 años, 1632 pacientes-años

<u>Variable</u>	Tasa de eventos, n/N^a (%)	Tasa anual
Mortalidad total	89/388 (23%)	5.45%
Mortalidad cardiovascular	35/388 (9%)	2.14%
Infarto agudo de miocardio	18/388 (5%)	1.10%
Angina inestable	69/388 (18%)	4.23%
Ictus	52/388 (13%)	3.19%
Ingresos por ICC	54/388 (14%)	3.68%
PCR	8/388 (2%)	0.50%
Muertes otras causas/ desconocidas	54/388 (14%)	3.31%

Abreviaturas: ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. PCR: parada cardiorrespiratoria.

Para los eventos no mortales, se indica el número de pacientes que ha sufrido al menos un evento de cada clase.

4.2.1. Asociaciones univariadas con eventos en el seguimiento:

La mortalidad por todas las causas se relacionó con una mayor edad de los pacientes, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja, con la tensión arterial diastólica basal más baja, prescripción de diuréticos en la primera visita, SCA previo, ausencia de prescripción de estatinas y ausencia de ritmo sinusal en el electrocardiograma basal (tabla 19).

Por otro lado, la mortalidad cardiovascular se relacionó con mayor edad, la frecuencia cardiaca basal alta, prescripción de diuréticos en la primera visita, ausencia de prescripción de antiagregantes y ausencia de ritmo sinusal en el electrocardiograma inicial (tabla 20).

La probabilidad de sufrir eventos mayores se asoció con ser hipertenso y con la prescripción de nitratos y diuréticos. Estar asintomático en la primera visita supuso un factor protector relacionado con la aparición de eventos mayores (tabla 21).

La diabetes y la prescripción de nitratos resultaron predictores de eventos coronarios, mientras que estar asintomático en la primera visita estuvo relacionado con no padecer estos eventos (tabla 22).

Ser fumador activo multiplica por 8 el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular. Además, ser hipertenso también lo favorece, así como una tensión arterial sistólica alta (tabla 23).

La probabilidad de sufrir un ingreso por insuficiencia cardiaca se relacionó con la ausencia de hipercolesterolemia, con no haber tenido revascularización previa al inicio del estudio, con la menor tensión arterial diastólica, con ausencia de ritmo sinusal basal, ausencia de prescripción de estatinas y antiagregantes, y con la prescripción de digoxina, IECA/ARA y diuréticos (tabla 24).

TABLA 19: Predictores univariados de mortalidad total

Variable	Tasa de Mortalidad total, n/N ^a (%)		p ^b	Hazard Ratio ^c (IC95%)	p ^c
	Presente	Ausente			
Sexo varón	60/254(24 %)	29/135 (22%)	0.56	1.14 (0.73-1.78)	0.56
Edad (años)				1.09 (1.04-1.15)	0.001
Edad ≥ 80 años	38/128 (30%)	51/261 (20%)	0.02	1.67 (1.1-2.54)	0.02
HTA	48/245 (20%)	41/142 (29%)	0.11	0.72 (0.47-1.09)	0.12
Diabetes	24/122 (20%)	65/265(25%)	0.44	0.83 (0.52-1.33)	0.44
Hipercolesterolemia	59/285 (21%)	14/41 (34%)	0.12	0.63 (0.35-1.13)	0.12
Historia familiar	4/15 (27%)	81/363 (22%)	0.79	1.15 (0.42-3.13)	0.79
Tabaco:			0.18		0.19
No fumador	62/283 (22%)			1 (referencia)	
Exfumador	26/97 (27%)			1.46 (0.92-2.31)	0.11
Fumador activo	1/4(25%)			2.75 (0.38-20.03)	0.32
SCA previo	85/346 (25%)	4/43 (9%)	0.01	3.28 (1.20-8.94)	0.02

Resultados

Revascularización previa	21/95 (22%)	68/292 (23%)	0.85	0.95 (0.58-1.56)	0.85
Angina+ isquemia	2/29 (7%)	87/360 (24%)	0.05	0.27 (0.65-1.08)	0.06
Clase funcional I	67/289 (23%)	21/99 (21%)	0.73	0.92 (0.56-1.50)	0.73
Frecuencia cardíaca (lpm)				1.01 (0.99-1.03)	0.23
FC \geq 70 lpm	44/187(24%)	36/175 (21%)	0.79	1.06 (0.68-1.65)	0.79
FC <60 lpm	8/55 (15%)		0.41	1 (referencia)	0.42
FC 60-69 lpm	28/120 (23%)			1.9 (0.87-4.18)	0.11
FC 70-74 lpm	20/91 (22%)			1.54 (0.68-3.51)	0.30
FC \geq 75 lpm	24/96 (25%)			1.80 (0.81-4.02)	0.15
TA sistólica (mmHg)				0.99 (0.98-1.00)	0.10
TAs <130 (mmHg)	37/149(25%)	44/218 (20%)	0.15	1.38 (0.89-2.14)	0.15
TAs <120 (mmHg)	20/67(30%)		0.35	1 (referencia)	0.36
TAs 120-129 (mmHg)	17/82(21%)			0.72 (0.38-1.38)	0.33
TAs 130-139 (mmHg)	22/107(21%)			0.61 (0.33-1.12)	0.11
TAs \geq 140 (mmHg)	22/111(20%)			0.62 (0.34-1.14)	0.12

TA diastólica (mmHg)				0.98 (0.96-1.00)	0.05
TAd <70 lpm (mmHg)	27/93 (29%)	54/271 (19.9%)	0.07	1.52 (0.96-2.42)	0.08
TAd <65 lpm (mmHg)	20/58 (35%)		0.28	1 (referencia)	0.29
TAd 65-69 lpm (mmHg)	7/35 (20%)			0.85 (0.36-2.03)	0.72
TAd 70-79 lpm (mmHg)	24/128 (19%)			0.57 (0.31-1.03)	0.06
TAd ≥80 lpm (mmHg)	30/143 (21%)			0.69 (0.39-1.21)	0.20
FE basal				0.978 (0.96-0.99)	0.01
FEVI ≤ 0.30	6/22 (27%)	56/244 (23%)	0.88	1.07 (0.46-2.48)	0.88
Ritmo Sinusal basal	62/331 (19%)	18/45 (40%)	0.02	0.55 (0.32-0.92)	0.02
Fibrilación Auricular	18/45 (40%)	62/331 (19%)	0.02	1.82 (1.07-3.13)	0.02
Estatinas	38/206 (18%)	50/181 (28%)	0.02	0.60 (0.39-0.91)	0.02
Beta-bloqueantes	42/214 (20%)	46/174 (26%)	0.48	0.86 (0.56-1.31)	0.48
IECA/ARA	49/226 (22%)	39/162 (24%)	0.63	1.11 (0.73-1.70)	0.63
Calcioantagonistas	45/194 (23.2%)	44/190 (23.2%)	0.69	1.09 (0.72-1.65)	0.69
Antiagregantes	70/333 (21%)	18/55 (32.7%)	0.21	0.72 (0.43-1.20)	0.21

Resultados

Nitratos	73/293 (25%)	16/96 (17%)	0.07	1.65 (0.96-2.84)	0.07
Diuréticos	43/162 (27%)	45/220 (21%)	0.02	1.66 (1.09-2.53)	0.02
Digoxina	12/29 (41%)	76/358 (21%)	0.15	1.57 (0.85-2.89)	0.15

^an/N: número de eventos/Número de pacientes con la categoría de la variable presente o ausente; ^brangos logarítmicos; ^criesgos proporcionales de Cox. Abreviaturas: FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA/ARA: Inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina. SCA: síndrome coronario agudo; TA: tensión arterial.

TABLA 20. Predictores univariados de mortalidad cardiovascular

Variable	Tasa de Eventos, n/N ^a (%)		p ^b	Hazard Ratio ^c (IC95%)	p ^c
	Presente	Ausente			
Sexo varón	21/254 (8%)	14/135 (10%)	0.60	0.84 (0.43-1.65)	0.61
Edad (años)				1.09 (1.01-1.19)	0.04
Edad ≥ 80 años	15/128 (12%)	20/261 (8%)	0.10	1.74 (0.89-3.4)	0.11
HTA	22/245 (9%)	13/142 (9%)	0.94	1.03 (0.52-2.04)	0.94
Diabetes	9/122 (7%)	26/265 (10%)	0.51	0.77 (0.36-1.65)	0.51
Hipercolesterolemia	27/285 (10%)	4/41 (10%)	0.97	1.02 (0.36-2.91)	0.97
Historia familiar	3/15 (20%)	32/363 (9%)	0.20	2.13 (0.65-6.97)	0.21
Tabaco:			0.83		
No fumador	26/283 (9%)			1 (referencia)	0.91
Exfumador	9/97 (9%)			1.19 (0.56-2.54)	0.66
Fumador activo	0/4 (0%)			0.00 (0.0)	0.98
SCA previo	33/346 (10%)	2/43 (5%)	0.19	2.51 (0.60-10.46)	0.21

Resultados

Revascularización previa	4/95 (4%)	31/292 (11%)	0.08	0.40 (0.14-1.14)	0.09
Angina+ isquemia	2/29 (7%)	33/360 (9%)	0.61	0.69 (0.17-2.9)	0.62
Clase funcional I	27/289 (9%)	8/99 (8%)	0.89	0.94 (0.43-2.08)	0.89
FC basal				1.03 (1.01-1.06)	0.02
FC \geq 70 lpm	20/187 (11%)	13/175 (7%)	0.39	1.36 (0.67-2.75)	0.39
FC <60 lpm	4/55 (7%)		0.65	1 (referencia)	0.65
FC 60-69 lpm	9/120 (8%)			1.25 (0.38-4.08)	0.71
FC 70-74 lpm	8/91 (9%)			1.28 (0.38-4.26)	0.69
FC \geq 75 lpm	12/96 (13%)			1.87 (0.60-5.79)	0.28
TA sistólica (mmHg)				0.99 (0.97-1.01)	0.38
TAs <130 (mmHg)	13/149(9%)	20/218 (9%)	0.88	1.06 (0.53-2.12)	0.88
TAs <120 (mmHg)	7/67(10%)		0.95	1 (referencia)	0.95
TAs 120-129 (mmHg)	6/82(7%)			0.73 (0.24-2.17)	0.57
TAs 130-139 (mmHg)	10/107(9%)			0.80 (0.31-2.12)	0.66
TAs \geq 140 (mmHg)	10/111(9%)			0.81 (0.31-2.13)	0.67

TA diastólica (mmHg)				0.98 (0.95-1.02)	0.31
TAd <70 lpm (mmHg)	10/93 (11%)	23/271 (9%)	0.51	1.29 (0.61-2.71)	0.51
TAd <65 lpm (mmHg)	7/58 (12%)		0.87	1 (referencia)	0.87
TAd 65-69 lpm (mmHg)	3/35 (9%)			1.01 (0.26-3.92)	0.99
TAd 70-79 lpm (mmHg)	10/128 (8%)			0.69 (0.26-1.81)	0.45
TAd ≥80 lpm (mmHg)	13/143 (9%)			0.87 (0.35-2.18)	0.76
Ritmo basal sinusal	23/331 (7%)	8/45 (18%)	0.04	0.44 (0.20-0.98)	0.05
Fibrilación Auricular	8/45 (18%)	23/331 (7%)	0.04	2.27 (1.02-5)	0.05
FE basal				0.99 (0.96-1.01)	0.30
FEVI ≤ 0.30	2/22 (9%)	21/244 (9%)	0.96	0.96 (0.22-4.1)	0.96
Estatinas	19/201 (9%)	16/181 (9%)	0.82	0.92 (0.48-1.8)	0.82
Beta-bloqueantes	13/214 (6%)	22/174 (13%)	0.08	0.55 (0.28-1.1)	0.09
IECA/ARA	20/226 (9%)	15/162 (9%)	0.68	1.15 (0.59-2.27)	0.68
Calcioantagonistas	17/194 (9%)	18/190 (10%)	0.97	1.01 (0.52-1.97)	0.97
Antiagregantes	25/333 (8%)	10/55 (18%)	0.03	0.46 (0.22-0.95)	0.04

Resultados

Nitratos	28/293 (10%)	7/96 (7%)	0.41	1.42 (0.62-3.25)	0.41
Diuréticos	19/162 (12%)	15/220 (7%)	0.02	2.19 (1.11-4.33)	0.02
Digoxina	5/29 (17%)	30/358 (8%)	0.26	1.72 (0.67-4.44)	0.26

^an/N: número de eventos/Número de pacientes con la categoría de la variable presente o ausente; ^brangos logarítmicos; ^criesgos proporcionales de Cox. Abreviaturas: FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA/ARA: Inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina. SCA: síndrome coronario agudo; TA: tensión arterial.

TABLA 21. Predictores univariados de eventos mayores

Variable	Tasa de Eventos, n/N ^a (%)		p ^b	Hazard Ratio ^c (IC95%)	p ^c
	Presente	Ausente			
Sexo varón	131/254 (52%)	67/135 (50%)	0.64	1.07 (0.8-1.44)	0.64
Edad				1.03 (0.10-1.07)	0.08
Edad ≥ 80 años	72/128 (56%)	126/261 (48%)	0.10	1.27 (0.95-1.7)	0.10
HTA	131/245 (54%)	66/142 (47%)	0.04	1.37 (1.02-1.85)	0.04
Diabetes	66/122 (54%)	131/265 (49%)	0.19	1.22 (0.91-1.64)	0.19
Hipercolesterolemia	137/285 (48%)	26/41 (63%)	0.31	0.81 (0.53-1.23)	0.32
Historia familiar	8/15 (53%)	183/363 (50%)	0.82	0.92 (0.45-1.87)	0.82
Tabaco:			0.30		
No fumador	145/283 (51%)			1 (referencia)	0.33
Ex fumador	47/97 (49%)			1.00 (0.72-1.39)	0.99
Fumador activo	3/4 (75%)			2.40 (0.76-7.57)	0.14
SCA previo	180/346 (52%)	18/43 (42%)	0.11	1.48 (0.91-2.41)	0.11

Resultados

Revascularización previa	51/95 (54%)	147/292 (50%)	0.55	1.10 (0.80-1.52)	0.55
Angina+ isquemia	9/29 (31%)	189/360 (53%)	0.06	0.53 (0.27-1.04)	0.07
Clase funcional I	143/289 (50%)	54/99 (55%)	0.04	0.72 (0.52-0.98)	0.04
FC basal				1.01 (0.99-1.02)	0.44
FC \geq 70 lpm	88/187 (47%)	91/175 (52%)	0.20	0.83 (0.62-1.11)	0.20
FC <60 lpm	27/55 (49%)		0.34	1 (referencia)	0.35
FC 60-69 lpm	64/120 (53%)			0.97 (0.61-1.56)	0.91
FC 70-74 lpm	38/91 (42%)			1.13 (0.78-1.64)	0.51
FC \geq 75 lpm	50/96 (52%)			0.78 (0.51-1.19)	0.25
TA sistólica (mmHg)				1.00 (0.99-1.01)	0.97
TAs <130 (mmHg)	75/149(50%)	108/218 (50%)	0.60	1.08 (0.81-1.45)	0.61
TAs <120 (mmHg)	36/67(54%)		0.96	1 (referencia)	0.96
TAs 120-129 (mmHg)	39/82(48%)			0.96 (0.61-1.51)	0.86
TAs 130-139 (mmHg)	54/107(51%)			0.91 (0.59-1.38)	0.65
TAs \geq 140 (mmHg)	54/111(49%)			0.91 (0.59-1.38)	0.65

TA diastólica (mmHg)				0.99 (0.97-1.01)	0.18
TAd <70 lpm (mmHg)	54/93 (58%)	127/271 (47%)	0.11	1.30 (0.94-1.78)	0.11
TAd <65 lpm (mmHg)	37/58 (64%)		0.45	1 (referencia)	0.45
TAd 65-69 lpm (mmHg)	17/35 (49%)			0.98 (0.55-1.74)	0.94
TAd 70-79 lpm (mmHg)	61/128 (48%)			0.75 (0.50-1.12)	0.16
TAd ≥80 lpm (mmHg)	66/143 (46%)			0.79 (0.53-1.18)	0.25
Ritmo Sinusal basal	157/331 (47%)	28/45 (62%)	0.16	0.75 (0.50-1.13)	0.17
Fibrilación Auricular	28/45 (62%)	157/331 (47%)	0.16	1.33 (0.88-2)	0.17
FEVI				0.99 (0.98-1.00)	0.07
FEVI ≤ 0.30	14/22 (64%)	127/244 (52%)	0.85	1.06 (0.61-1.84)	0.85
Estatinas	96/206 (47%)	100/181 (55%)	0.05	0.76 (0.57-1.01)	0.06
Beta-bloqueantes	103/214 (48%)	94/174 (54%)	0.81	0.97 (0.73-1.28)	0.81
IECA/ARA	117/226 (52%)	80/162 (49%)	0.07	1.30 (0.97-1.73)	0.08
Calcioantagonistas	93/194 (48%)	102/190 (54%)	0.65	0.94 (0.71-1.24)	0.66
Antiagregantes	167/333 (50%)	30/55 (55%)	0.62	0.91 (0.61-1.34)	0.62

Resultados

Nitratos	160/293 (55%)	38/96 (40%)	0.01	1.62 (1.14-2.31)	0.01
Diuréticos	98/162 (61%)	96/220 (44%)	0.0002	1.71 (1.29-2.26)	<0.0005
Digoxina	20/29 (69%)	177/358 (49%)	0.20	1.36 (0.85-2.15)	0.20

^an/N: número de eventos/Número de pacientes con la categoría de la variable presente o ausente; ^brangos logarítmicos; ^criesgos proporcionales de Cox. Abreviaturas: FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA/ARA: Inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina. SCA: síndrome coronario agudo; TA: tensión arterial.

TABLA 22. Predictores univariados de eventos coronarios

Variable	Tasa de Eventos, n/N ^a (%)		p ^b	Hazard Ratio ^c (IC95%)	p ^c
	Presente	Ausente			
Sexo varón	57/254 (22%)	27/135 (20%)	0.63	1.12 (0.71-1.77)	0.64
Edad				0.99 (0.93-1.05)	0.73
Edad ≥ 80 años	26/128 (20%)	58/261 (22%)	0.91	0.97 (0.61-1.55)	0.91
HTA	60/245 (25%)	24/142 (17%)	0.06	1.57 (0.98-2.52)	0.06
Diabetes	34/122 (28%)	50/265 (19%)	0.04	1.57 (1.01-2.42)	0.04
Hipercolesterolemia	64/285 (23%)	12/41 (29%)	0.41	0.77 (0.42-1.43)	0.41
Historia familiar	4/15 (27%)	77/363 (21%)	0.73	1.20 (0.44-3.27)	0.73
Tabaco:			0.86		
No fumador	63/283 (22%)			1 (referencia)	0.86
Exfumador	19/97 (20%)			0.93 (0.55-1.55)	0.77
Fumador activo	1/4 (25%)			1.557 (0.22-11.28)	0.66
SCA previo	75/346 (22%)	9/43 (21%)	0.66	1.17 (0.58-2.33)	0.66

Resultados

Revascularización previa	24/95 (25%)	60/292 (21 %)	0.31	1.27 (0.79-2.05)	0.32
Angina+ isquemia	5/29 (17%)	79/360 (22%)	0.47	0.72 (0.29-1.77)	0.47
Clase funcional I	49/289 (17%)	35/99 (35%)	<0.0005	0.38 (0.25-0.59)	<0.0005
FC basal				1.01 (0.99-1.03)	0.39
FC ≥ 70 lpm	35/187 (19%)	44/175 (25%)	0.14	0.72 (0.46-1.12)	0.14
FC <60 lpm	16/55 (29%)		0.44	1 (referencia)	0.45
FC 60-69 lpm	28/120 (23%)			0.82 (0.44-1.52)	0.53
FC 70-74 lpm	16/91 (18%)			0.60 (0.30-1.19)	0.14
FC ≥ 75 lpm	19/96 (20%)			0.66 (0.34-1.29)	0.23
TA sistólica (mmHg)				1.00 (0.99-1.02)	0.77
TAs <130 (mmHg)	33/149(22%)	47/218 (22%)	0.63	1.12 (0.71-1.74)	0.63
TAs <120 (mmHg)	11/67(16%)		0.32	1 (referencia)	0.33
TAs 120-129 (mmHg)	22/82(27%)			1.82 (0.88-3.75)	0.11
TAs 130-139 (mmHg)	25/107(23%)			1.40 (0.69-2.84)	0.36
TAs ≥140 (mmHg)	22/111(20%)			1.17 (0.57-2.41)	0.67

TA diastólica (mmHg)				1.001 (0.98-1.03)	0.91
TAd <70 lpm (mmHg)	21/93 (23%)	58/271 (21%)	0.71	1.10(0.67-1.82)	0.71
TAd <65 lpm (mmHg)	16/58 (28%)		0.59	1 (referencia)	0.60
TAd 65-69 lpm (mmHg)	5/35 (14%)			0.60 (0.22-1.65)	0.32
TAd 70-79 lpm (mmHg)	25/128 (20%)			0.70 (0.37-1.31)	0.26
TAd ≥80 lpm (mmHg)	33/143 (23%)			0.87 (0.48-1.58)	0.64
Ritmo Sinusal basal	75/331 (23%)	6/45 (13%)	0.12	1.90 (0.83-4.37)	0.13
Fibrilación Auricular	6/45 (13%)	75/331 (23%)	0.13	0.52 (0.23-1.21)	0.13
FEVI				0.99 (0.98-1.01)	0.41
FEVI ≤ 0.30	5/22 (23%)	54/244 (22%)	0.92	0.96 (0.38-2.39)	0.92
Estatinas	49/206 (24%)	35/181 (19%)	0.53	1.15 (0.74-1.77)	0.53
Beta-bloqueantes	47/214 (22%)	37/174 (21%)	0.65	1.11 (0.72-1.70)	0.65
IECA/ARA	52/226 (23%)	32/162 (20%)	0.22	1.32 (0.85-2.05)	0.22
Calcioantagonistas	42/194 (22%)	40/190 (21%)	0.71	1.09 (0.70-1.67)	0.71
Antiagregantes	73/333 (22%)	11/55 (20%)	0.65	1.16 (0.61-2.18)	0.65

Resultados

Nitratos	74/293 (25%)	10/96 (10%)	0.002	2.77 (1.43-5.37)	0.002
Diuréticos	40/162 (25%)	43/220 (20%)	0.08	1.46 (0.95-2.25)	0.09
Digoxina	4/29 (14%)	80/358 (22%)	0.22	0.54 (0.20-1.48)	0.23

^an/N: número de eventos/Número de pacientes con la categoría de la variable presente o ausente; ^brangos logarítmicos; ^criesgos proporcionales de Cox. Abreviaturas: FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA/ARA: Inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina. SCA: síndrome coronario agudo; TA: tensión arterial.

TABLA 23. Predictores univariados de accidente cerebrovascular

Variable	Tasa de Eventos, n/N ^a (%)		p ^b	Hazard Ratio ^c (IC95%)	p ^c
	Presente	Ausente			
Sexo varón	30/254 (12%)	22/135 (16%)	0.28	0.74 (0.43-1.28)	0.28
Edad				1.07 (0.99-1.14)	0.08
Edad ≥ 80 años	21/128 (16%)	31/261 (12%)	0.13	1.52 (0.88-2.65)	0.14
HTA	40/245 (16%)	12/142 (9%)	0.03	1.99 (1.04-3.80)	0.04
Diabetes	22/122 (18%)	30/265 (11%)	0.07	1.65 (0.95-2.86)	0.08
Hipercolesterolemia	35/285 (12%)	3/41 (7%)	0.32	1.79 (0.55-5.83)	0.33
Historia familiar	3/15 (20%)	48/363 (13%)	0.71	1.25 (0.39-4.02)	0.71
Tabaco:			0.001		
No fumador	41/283 (15%)			1 (referencia)	0.01
Ex fumador	9/97 (9%)			0.71 (0.34-1.45)	0.35
Fumador activo	2/4 (50%)			8.47 (1.98-36.23)	0.004
SCA previo	48/346 (14%)	4/43 (9%)	0.25	1.80 (0.65-4.10)	0.26
Revascularización previa	12/95 (13%)	40/292 (14%)	0.81	0.92 (0.48-1.76)	0.81

Resultados

Angina+ isquemia	3/29 (10%)	49/360 (14%)	0.53	0.69 (0.22-2.22)	0.54
Clase funcional I	40/289 (14%)	12/99 (12%)	0.95	0.98 (0.51-1.87)	0.95
FC basal				1.01 (0.99-1.03)	0.35
FC \geq 70 lpm	25/187 (13%)	25/150(14%)	0.93	0.96 (0.56-1.70)	0.93
FC <60 lpm	6/55 (11%)		0.76	1 (referencia)	0.77
FC 60-69 lpm	19/120 (16%)			1.64 (0.65-4.10)	0.30
FC 70-74 lpm	12/91 (13%)			1.40 (0.53-3.72)	0.51
FC \geq 75 lpm	13/96 (14%)			1.37 (0.52-3.61)	0.52
TA sistólica (mmHg)				1.02 (1.001-1.03)	0.04
TAs <130 (mmHg)	13/149(9%)	36/218 (17%)	0.06	0.56 (0.30-1.05)	0.07
TAs <120 (mmHg)	6/67(9%)		0.19	1 (referencia)	0.21
TAs 120-129 (mmHg)	7/82(9%)			0.94 (0.32-2.80)	0.91
TAs 130-139 (mmHg)	15/107(14%)			1.43 (0.56-3.70)	0.46
TAs \geq 140 (mmHg)	21/111(19%)			2.05 (0.83-5.08)	0.12
TA diastólica (mmHg)				0.99 (0.96-1.02)	0.52
TAd <70 lpm (mmHg)	13/93 (14%)	36/271 (13%)	0.87	1.05 (0.56-1.97)	0.87

TAd <65 lpm (mmHg)	7/58 (12%)		0.26	1 (referencia)	0.28
TAd 65-69 lpm (mmHg)	6/35 (17%)			2.03 (0.68-6.05)	0.21
TAd 70-79 lpm (mmHg)	22/128 (17%)			1.56 (0.67-3.65)	0.31
TAd ≥80 lpm (mmHg)	14/143 (10%)			0.94 (0.38-2.33)	0.89
Ritmo Sinusal basal	44/331 (13%)	7/45 (16%)	0.86	0.93 (0.42-2.07)	0.86
Fibrilación auricular	7/45 (16%)	44/331 (13%)	0.86	1.08 (0.48-2.38)	0.86
FEVI				1.01 (0.99-1.04)	0.32
FEVI ≤ 0.30	1/22 (5%)	32/244 (13%)	0.22	0.31 (0.04-2.24)	0.24
Estatinas	26/206 (13%)	25/181 (14%)	0.41	0.79 (0.46-1.38)	0.41
Beta-bloqueantes	26/214 (12%)	26/174 (85%)	0.58	0.86 (0.50-1.48)	0.59
IECA/ARA	28/226 (12.4%)	24/162 (14.8%)	0.72	0.90 (0.52-1.56)	0.72
Calcioantagonistas	26/194 (13%)	25/190 (13%)	0.74	1.10 (0.63-1.90)	0.74
Antiagregantes	46/333 (14%)	6/55 (11%)	0.46	1.38 (0.59-3.23)	0.46
Nitratos	38/293 (13%)	14/96 (85%)	0.76	0.91 (0.49-1.68)	0.76
Diuréticos	19/162 (12%)	31/220 (14%)	0.90	0.96 (0.54-1.71)	0.90
Digoxina	3/29 (10%)	49/358 (14%)	0.52	0.68 (0.21-2.19)	0.52

^an/N: número de eventos/Número de pacientes con la categoría de la variable presente o ausente; ^brangos logarítmicos; ^criesgos proporcionales de Cox. Abreviaturas: FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA/ARA: Inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina. SCA: síndrome coronario agudo; TA: tensión arterial.

TABLA 24. Predictores univariados de insuficiencia cardiaca

Variable	Tasa de Eventos, n/N ^a (%)		p ^b	Hazard Ratio ^c (IC95%)	p ^c
	Presente	Ausente			
Sexo varón	32/254 (13%)	22/135 (16%)	0.41	0.80 (0.46-1.37)	0.41
Edad				1.03 (0.96-1.11)	0.35
Edad ≥ 80 años	22/128 (17%)	32/261 (12%)	0.11	1.56 (0.91-2.68)	0.11
HTA	40/245 (16%)	14/142 (10%)	0.07	1.74 (0.95-3.22)	0.07
Diabetes	20/122 (16%)	34/265 (13%)	0.30	1.34 (0.77-2.32)	0.30
Hipercolesterolemia	34/285 (12%)	11/41(27%)	0.02	0.45 (0.23-0.88)	0.02
Historia familiar	3/15 (20%)	49/363 (14%)	0.57	1.38 (0.43-4.43)	0.59
Tabaco:			0.31		
No fumador	43/283 (15%)			1 (referencia)	0.33
Ex fumador	9/97 (9%)			0.68 (0.33-1.40)	0.30
Fumador activo	1/4 (25%)			2.75 (0.37-20.14)	0.32
SCA previo	49/346 (14%)	5/43 (12%)	0.45	1.42 (0.57-3.56)	0.46
Revascularización previa	6/95 (6%)	48/292 (16%)	0.02	0.39 (0.17-0.90)	0.03

Resultados

Angina+ isquemia	1/29 (3%)	53/360 (15%)	0.08	0.21 (0.03-1.50)	0.12
Clase funcional I	39/289 (14%)	14/99 (14%)	0.58	0.84 (0.46-1.55)	0.58
FC basal				1.01 (0.98-1.03)	0.64
FC \geq 70 lpm	26/187 (14%)	23/175 (13%)	0.95	0.98 (0.56-1.73)	0.95
FC <60 lpm	7/55 (13%)		0.90	1 (referencia)	0.91
FC 60-69 lpm	16/120 (13%)			1.14 (0.47-2.76)	0.78
FC 70-74 lpm	11/91 (12%)			0.92 (0.36-2.38)	0.86
FC \geq 75 lpm	15/96 (16%)			1.21 (0.49-2.98)	0.67
TA sistólica (mmHg)				0.99 (0.97-1.003)	0.11
TAs <130 (mmHg)	23/149(15%)	28/218 (13%)	0.35	1.30 (0.75-2.26)	0.35
TAs <120 (mmHg)	15/67(22%)		0.13	1 (referencia)	0.15
TAs 120-129 (mmHg)	8/82(10%)			0.43 (0.18-1.02)	0.06
TAs 130-139 (mmHg)	15/107(14%)			0.57 (0.28-1.17)	0.13
TAs \geq 140 (mmHg)	13/111(11.7%)			0.48 (0.23-1.02)	0.06
TA diastólica (mmHg)				0.97 (0.94-0.99)	0.02
TAd <70 lpm (mmHg)	17/93 (18%)	33/271(12%)	0.13	1.57 (0.87-2.82)	0.13

TAd <65 lpm (mmHg)	13/58 (22%)		0.36	1 (referencia)	0.38
TAd 65-69 lpm (mmHg)	4/35 (11%)			0.64 (0.21-1.97)	0.44
TAd 70-79 lpm (mmHg)	17/128 (13%)			0.59 (0.29-1.22)	0.15
TAd ≥80 lpm (mmHg)	16/143 (11%)			0.54 (0.26-1.12)	0.10
Ritmo Sinusal basal	36/331 (11%)	15/45 (33%)	<0.0005	0.31 (0.17-0.56)	<0.0005
Fibrilación Auricular	15/45 (33%)	36/331 (11%)	<0.0005	3.23 (1.79-5.88)	<0.0005
FEVI				0.98 (0.96-1.003)	0.10
FEVI ≤ 0.30	4/22 (18%)	37/244 (15%)	0.77	1.18 (0.42-3.28)	0.77
Estatinas	19/206 (9%)	35/181 (19%)	0.003	0.44 (0.25-0.76)	0.003
Beta-bloqueantes	23/214 (11%)	31/174 (18%)	0.11	0.65 (0.38-1.12)	0.12
IECA/ARA	39/226 (17%)	15/162 (9%)	0.01	2.26 (1.24-4.12)	0.01
Calcioantagonistas	24/194 (12%)	30/190 (16%)	0.45	0.82 (0.48-1.40)	0.47
Antiagregantes	39/333 (12%)	15/55 (27%)	0.004	0.43 (0.24-0.78)	0.01
Nitratos	42/293 (14%)	12/96 (13%)	0.52	1.23 (0.65-2.34)	0.52
Diuréticos	34/162 (21%)	19/220 (9%)	0.0001	2.98 (1.69-5.24)	0.000
Digoxina	12/29 (41%)	42/358 (12%)	<0.0005	3.53 (1.86-6.73)	<0.0005

^an/N: número de eventos/Número de pacientes con la categoría de la variable presente o ausente; ^brangos logarítmicos; ^criesgos proporcionales de Cox. Abreviaturas: FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA/ARA: Inhibidores del enzima conversor de la angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina. SCA: síndrome coronario agudo; TA: tensión arterial.

4.2.2. Predictores independientes de eventos en los análisis multivariados:

Los modelos multivariados se ajustaron por edad, sexo, hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabaco, SCA previo, revascularización previa, clase funcional, tensión arterial, frecuencia cardiaca basal, ritmo basal (sinusal/fibrilación auricular), fracción de eyección, y tratamiento con estatinas, antiagregantes plaquetarios, betabloqueantes, anticálcicos, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina o bloqueantes de su receptor, diuréticos, digoxina y nitratos. Se construyeron también modelos multivariados excluyendo la medicación, dada la dificultad de ajustar por todos los factores de confusión relacionados con estas variables. Todas las variables se incluyeron en un análisis multivariado que tuvo una tasa de pérdida de datos inferior al 10%. Después de redefinir los modelos, el análisis identificó los distintos predictores independientes para la mortalidad total, mortalidad cardiovascular, para padecer eventos mayores, eventos coronarios, ictus o ingresos por insuficiencia cardiaca.

Se identificaron como predictores independientes de **mortalidad total** la edad, la frecuencia cardiaca basal, el tabaco, el SCA previo, la tensión arterial diastólica y la prescripción de estatinas. De entre ellos, la mayor tensión arterial diastólica y la prescripción de estatinas resultaron ser factores protectores para la mortalidad por todas las causas. Si excluimos la medicación del análisis multivariado también la fibrilación auricular resultó predictora de mortalidad total (tabla 25).

Como predictores independientes de **mortalidad cardiovascular** resultaron una mayor frecuencia cardiaca basal, la edad más avanzada, la historia familiar, la ausencia de revascularización previa y de prescripción de antiagregantes. Tan solo el tener antecedentes familiares de enfermedad coronaria (HR 3.44, IC95% 0.99-12.01, p=0.05) aumenta el riesgo de muerte por causa cardiovascular hasta tres veces más, mientras que

haber padecido una revascularización previa y la prescripción de estatinas en el tratamiento supusieron ambos factores protectores para la mortalidad por causa cardiovascular. Excluyendo la medicación, la fibrilación auricular también aparece como predictora independiente de mortalidad cardiovascular, multiplicando casi por 3 el riesgo de muerte por causa cardiovascular (HR 2.99, IC95% 1.30-6.89, $p=0.02$) (tabla 25).

La diabetes mellitus, la prescripción de nitratos y la clase funcional I se identificaron como predictores independientes de **eventos coronarios**. Tener diabetes y estar tomando nitratos en el tratamiento se relacionaron con un aumento del riesgo de sufrir eventos coronarios, mientras que el estar asintomático supuso un factor protector para la aparición de eventos coronarios (HR 0.46, IC94% 0.29-0.73, $p=0.001$) (tabla 26).

La prescripción de diuréticos se relacionó con el aumento de sufrir **eventos mayores**, multiplicando este riesgo por casi el doble (HR 1.84, IC95% 1.35-2.50, $p<0.0005$) y estar asintomático supuso un factor protector para la aparición de eventos mayores (HR 0.66, IC95% 0.48-0.93, $p=0.02$). Si excluimos la medicación, también resultaron predictores independientes de eventos mayores la hipertensión y la edad (tabla 26).

Por otro lado se observó que a mayor tensión arterial diastólica menor riesgo de sufrir ingresos por **insuficiencia cardiaca** (HR 0.97, IC95% 0.95-0.99, $p=0.04$), y que haber recibido una revascularización previa se asoció de forma casi significativa con un menor riesgo de este evento (HR 0.46, IC95% 0.20-1.08, $p=0.07$), mientras que la prescripción de diuréticos y de digoxina se relacionaron con un aumento de la probabilidad de sufrir ingresos por insuficiencia cardiaca (HR 2.48, IC95% 1.31-4.70, $p=0.005$ y HR 2.67, IC95% 1.31-5.42, $p=0.007$ respectivamente). Si excluimos la medicación del análisis, la revascularización previa no resulta predictor independiente,

mientras que sí lo es la fibrilación auricular, que multiplica el riesgo de ingresos por insuficiencia cardíaca por casi 4 veces más (HR 3.44, IC95% 1.86-6.37, $p < 0.0005$) (tabla 26).

Respecto al riesgo de padecer algún **accidente cerebrovascular** se identificaron como factores predictores del mismo la edad, la hipertensión y el ser fumador activo, que aumenta en 13 veces el riesgo de sufrir ictus en esta población (HR 13.51, IC95% 3.04-59.96, $p = 0.001$) (tabla 26).

En la figura 2 podemos observar las curvas de supervivencia libre de mortalidad cardiovascular y la supervivencia global, y según la edad, la historia familiar de enfermedad coronaria precoz, fibrilación auricular como ritmo basal, historia de revascularización previa, historia de síndrome coronario agudo previo y consumo de tabaco.

TABLA 25. Predictores independientes de mortalidad en los modelos multivariados finales

<u>Variable</u>	<u>MODELO 1</u>		<u>MODELO 2</u>	
	Hazard Ratio (IC 95%)	p	Hazard Ratio (IC 95%)	p
Mortalidad cardiovascular				
Frecuencia cardiaca basal (lpm)	1.05 (1.02-1.08)	0.003	1.05 (1.02-1.08)	0.003
Edad (años)	1.12 (1.02-1.23)	0.01	1.09 (1.00-1.19)	0.04
Historia familiar de enfermedad coronaria	3.44 (0.99-12.01)	0.05	4.28 (1.22-15.02)	0.02
Revascularización previa	0.21 (0.05-0.93)	0.04	0.17 (0.04-0.77)	0.02
Fibrilación Auricular	-----		3.18 (1.37-7.39)	0.007
Prescripción de antiagregantes	0.41 (0.18-0.91)	0.03	-----	
Mortalidad total				
Frecuencia cardiaca basal (lpm)	1.02 (1.00-1.05)	0.02	1.02 (1.00-1.04)	0.03
Edad (años)	1.08 (1.02-1.15)	0.01	1.11 (1.04-1.17)	0.001
Tabaco		0.03		0.03

No fumador	1 (referencia)			
Exfumador	1.77 (1.05-2.98)	0.03	1.69 (1.00-2.84)	0.049
Fumador activo	6.02 (0.80-45.63)	0.08	6.78 (0.89-51.47)	0.06
SCA previo	5.11 (1.56-16.81)	0.007	4.93 (1.49-16.30)	0.009
Tensión arterial diastólica	0.97 (0.94-0.99)	0.01	0.97 (0.94-0.99)	0.01
Fibrilación Auricular	-----		1.96 (1.12-3.43)	0.02
Prescripción de estatinas	0.54 (0.33-0.88)	0.01	-----	

MODELO 1: análisis multivariado incluyendo medicación. MODELO 2: análisis multivariado excluyendo medicación. Abreviaturas: SCA: síndrome coronario agudo previo; lpm: latidos por minuto.

TABLA 26. Predictores independientes de eventos en los modelos multivariados finales:

<u>Variable</u>	<u>MODELO 1</u>		<u>MODELO 2</u>	
	Hazard Ratio(IC 95%)	p	Hazard Ratio(IC 95%)	p
Eventos coronarios				
Diabetes	1.60 (1.01-2.53)	0.04	1.09 (1.003-2.50)	0.05
Grado funcional I	0.46 (0.29-0.73)	0.001	0.402 (0.25-0.64)	0.000
Prescripción de Nitratos	2.20 (1.12-4.31)	0.02	-----	
Eventos mayores				
Grado funcional I	0.66 (0.47-0.93)	0.02	0.73 (0.52-1.02)	0.06
Edad	-----		1.04 (1.001-1.08)	0.05
Hipertensión	-----		1.38 (1.00-1.91)	0.05
Prescripción de diuréticos	1.84 (1.35-2.50)	0.000	-----	
Insuficiencia cardiaca				
Tensión arterial diastólica	0.97 (0.95-0.99)	0.04	0.97 (0.94-0.99)	0.04
Revascularización previa	0.46 (0.20-1.08)	0.07	-----	

Fibrilación Auricular	-----		3.44 (1.86-6.37)	<0.0005
Prescripción de diuréticos	2.48 (1.31-4.70)	0.005	-----	
Prescripción de digoxina	2.67 (1.31-5.42)	0.007	-----	
Accidente cerebrovascular				
Edad	1.09 (1.02-1.17)	0.02	1.09 (1.02-1.17)	0.02
Tabaco		0.002		0.002
No fumador	1 (referencia)		1 (referencia)	
Exfumador	0.87 (0.42-1.81)	0.71	0.87 (0.42-1.81)	0.71
Fumador activo	13.51 (3.04-59.96)	0.001	13.51 (3.04-59.96)	0.001
Hipertensión	2.00 (1.03-3.87)	0.04	2.00 (1.03-3.87)	0.04

MODELO 1: análisis multivariado incluyendo medicación. MODELO 2: análisis multivariado excluyendo medicación.

FIGURA 2: Curvas de supervivencia

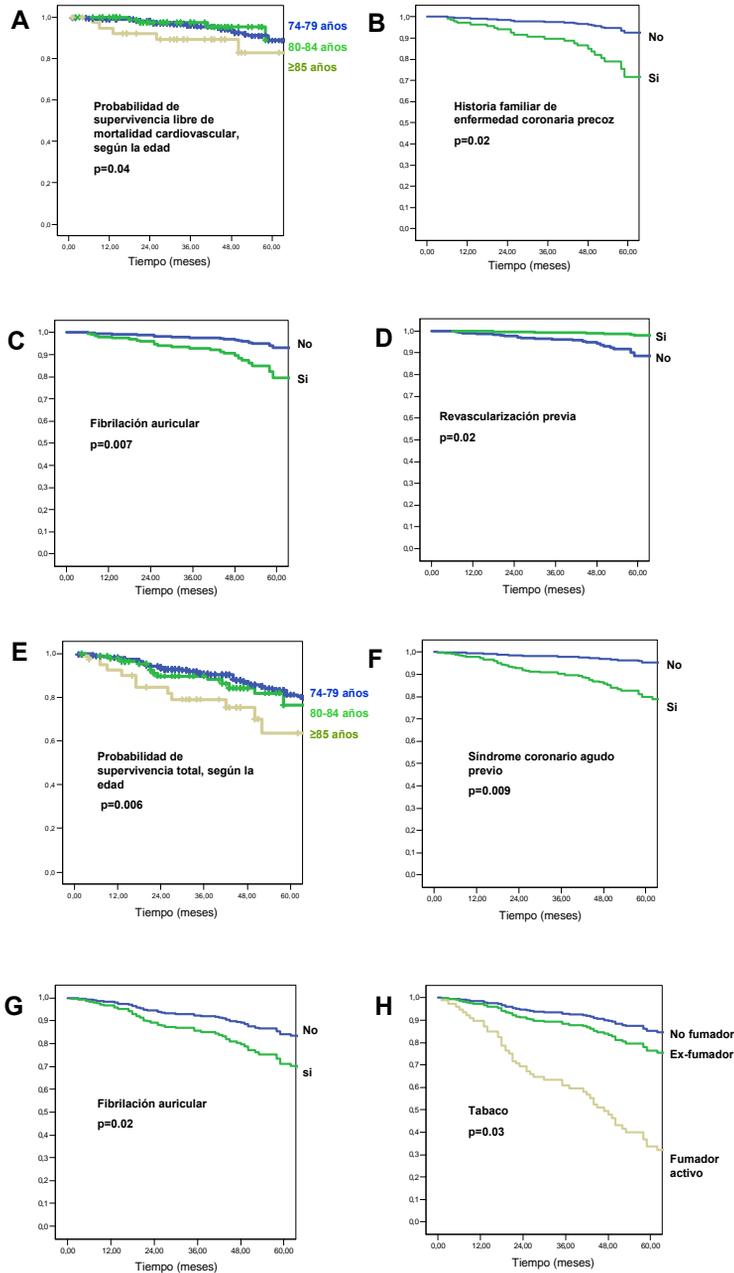


Figura 2: A, B, C y D: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de mortalidad cardiovascular según la edad (75-79 años, n=261; 80-84 años, n=90; ≥85 años, n=40) (A); y probabilidades de supervivencia libre de mortalidad cardiovascular en los modelos multivariados finales de Cox según la historia familiar de enfermedad

coronaria precoz (si, n=15; no, n=363) (B), fibrilación auricular como ritmo basal (si, n=45; no, n= 331) (C) e historia de revascularización previa (si, n=95; no, n=292) (D). E, F, G y H: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia total según la edad (E) y probabilidades de supervivencia en los modelos multivariados finales de Cox según la historia de síndrome coronario agudo previo (si, n=346; no, n=43) (F), fibrilación auricular (G) y consumo de tabaco (no fumador, n=283; exfumador, n=97; fumador activo, n=4) (H).

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN:

El pronóstico de la CICE ha sido estudiado en algunos registros^{20,177}, estudios observacionales¹⁸⁴ y en análisis post hoc de ensayos clínicos aleatorizados^{21-29,31-33}. No obstante la mediana de edad en estos estudios se encuentra en un rango entre 53-66 años, con muy pocas excepciones¹⁴. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, no existen estudios observacionales que traten sobre el pronóstico a largo plazo de pacientes con CICE de edad ≥ 75 años en la práctica clínica habitual. Por lo que este trabajo añade información valiosa a este respecto.

En cuanto a las características basales, la proporción de mujeres fue de 34% en nuestra serie. En ensayos clínicos sobre CICE la proporción de mujeres ha estado en un rango entre el 15 y el 20%, en los cuales había una media de edad de 60-63 años^{6,32,174}, pasando por un 30% en los que tenían una media de edad de 73 años¹³, hasta del 42% en otros estudios en los que la media de edad era de 80 años¹⁴. Sólo en algún estudio¹⁶² la proporción de mujeres es marcadamente más elevada que el resto de estudios sobre CICE (52%), aunque hay que tener en cuenta que era una población seleccionada. Un amplio registro observacional reciente, de pacientes con CICE con una media de edad de 64 años, incluyó un 23% de mujeres¹⁷⁷. Del resto de estudios observacionales más relevantes sobre CICE, en los que la media de edad ronda entre 63 hasta 68 años, la proporción de mujeres varía desde un 18 hasta un 34%. Así que nuestro estudio parece representativo de la distribución del sexo en esta población.

La tasa anual de mortalidad en nuestra población fue de 5.45%. En el estudio TIME¹⁴ la tasa anual de mortalidad fue del 7%. Los ensayos clínicos y registros observacionales realizados en poblaciones jóvenes con CICE, como los estudios EUROPA⁶, ACTION¹⁷⁴ y PEACE⁹, con medias de edad de 60 ± 9 , 64 ± 8 y 64 ± 9 años, mostraron tasas anuales de mortalidad de 1.55% , 1.59% y 1.59% respectivamente.

Otros estudios con poblaciones también más jóvenes, como el COURAGE¹⁶⁰ (62±9 años) o el TNT¹⁷⁵ (61±9 años), mostraron tasas anuales de mortalidad similares (1.71% y 1.15% respectivamente). La tasa anual de la población general con la misma distribución de edad que nuestro estudio, calculada con los datos del año 2010 del Instituto Nacional de Estadística de España fue de 4.37%⁴. Por tanto, la tasa de mortalidad de nuestro estudio parece ser algo más elevada (1.08%) que la población general de edad similar, un poco más baja (1.55%) que otras poblaciones con CICE y edad media elevada, y significativamente más elevada comparada con series más jóvenes (3.86-3.9%). La mortalidad hallada en nuestro estudio, más elevada que la población general, sugiere un impacto pronóstico adverso sobre la supervivencia de la CICE de pacientes ancianos. Las causas de mortalidad fueron cardiovascular en el 39% de los casos, no cardiovascular en un 44% y desconocida en el 17%. Estos datos han sido del 27-58%, 41-53% y 9-20% en varios ensayos clínicos^{160,174,177} de pacientes más jóvenes con CICE, así nuestros datos en este aspecto son similares a los descritos previamente.

Por otro lado la tasa anual de mortalidad cardiovascular de nuestro estudio fue de 2.14%. En el estudio TIME fue de 5.03%. Las tasas anuales de mortalidad cardiovascular de los diferentes ensayos clínicos y registros observacionales más relevantes sobre CICE mostraron datos que oscilan entre 0.5-1.5%, a excepción del ensayo clínico BEATIFUL que presentó una tasa similar a la del estudio TIME¹⁴ (5.27%), probablemente debido a que se trataba de una población de alto riesgo por ser la disfunción sistólica ventricular izquierda severa un criterio de inclusión. Luego, según estos datos, nuestro estudio presenta una tasa de mortalidad cardiovascular más baja que estudios con pacientes de edades similares¹⁴, pero ligeramente más elevada que la de poblaciones más jóvenes.

Otro hallazgo de interés es que los factores pronósticos clínicos observados en poblaciones jóvenes, como la edad, el tabaco, la diabetes^{229,231}, la historia familiar de enfermedad coronaria²⁴¹, la hipertensión, el SCA y la fibrilación auricular^{28,29,31-33,206} se han validado en esta población anciana.

Resulta interesante destacar que el tabaco en nuestro estudio, multiplica por 13 el riesgo de sufrir un ictus, mucho más elevado que lo observado en estudios previos, como el ACTION¹⁷⁴, donde el tabaco aumenta también el riesgo de sufrir un ictus, pero este riesgo es de casi el triple, y no tan elevado como en nuestro estudio. Probablemente, esta diferencia se deba a la diferencia de edades de las poblaciones de ambos estudios [63±9 frente a 78 (76-81)] y al porcentaje de fumadores activos, que en nuestro estudio es muy pequeño (1%), mientras que en el ACTION es más elevado (16%).

Por otro lado, hemos observado en nuestro estudio que la prescripción de fármacos como los nitratos y los diuréticos se asocia a un peor pronóstico de la CICE. En el primer caso a una mayor tasa de eventos coronarios y en el segundo a los ingresos por insuficiencia cardíaca y a los eventos mayores. Probablemente los nitratos se prescriban con mayor asiduidad en pacientes sintomáticos, que con mayor frecuencia tienen eventos coronarios, según hemos podido comprobar también en nuestra serie, mientras que los diuréticos suelen formar parte del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

El SCA previo también se relaciona con un peor pronóstico para los pacientes de nuestro estudio, dado que aumenta el riesgo de mortalidad total, lo cual también se ha podido observar en otros análisis^{19,29,31,32}.

También se ha observado que ser diabético empeora el pronóstico de estos pacientes, dado que aumenta el riesgo de padecer algún evento coronario. La media de

pacientes diabéticos entre los estudios más relevantes sobre CICE^{5,6,9,32,160,162,174,175} es de 21%. El porcentaje más elevado de pacientes diabéticos se observó en estudios como el COURAGE¹⁶⁰ o el BEAUTIFUL⁵ (34% y 37% respectivamente), con poblaciones más jóvenes que la nuestra. En el TIME (media de edad 80±4), el 23% de los pacientes eran diabéticos. En nuestro estudio la diabetes aparece en un 32% de los pacientes, tan sólo similar a algunos estudios previos^{5,160} de poblaciones más jóvenes, pero más elevada que la mayoría de los estudios sobre CICE en poblaciones jóvenes^{6,9,32,162,174,175} y también en los de edad similar a nuestra muestra^{13,15}. Luego la diabetes se presenta en nuestra población como un factor de riesgo frecuente, en comparación con el resto de estudios conocidos. Otros estudios también han demostrado un impacto pronóstico adverso de la diabetes en pacientes más jóvenes con CICE^{19,29,31,32,230,231,233}.

Además, en nuestro estudio hemos encontrado relación entre la fibrilación auricular y un peor pronóstico (cuando se excluye la medicación del análisis multivariado final), de forma similar a estudios previos^{33,205}, que observaron un peor pronóstico en aquellos pacientes con fibrilación auricular, pero sobre todo, debido a la morbilidad y mortalidad que de por sí conlleva esta arritmia.

Por otro lado, hemos encontrado que para los pacientes de nuestra serie que se encuentran asintomáticos en la visita basal (clase funcional I), el pronóstico mejora en lo que respecta a los eventos coronarios y los eventos mayores. Estudios previos han observado que los pacientes sintomáticos precisan con mayor frecuencia revascularización coronaria, y probablemente esta sea una posible explicación de nuestros hallazgos^{15,146,160,183,334,335}.

También hemos encontrado una relación independiente entre la frecuencia cardíaca en reposo y la mortalidad total y cardiovascular. Aunque esta variable ha sido identificada como un factor pronóstico en pacientes con enfermedad cardiovascular²⁰⁻²²,

e incluso en la población general³⁴⁷, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este es el primer escrito sobre el valor predictivo de la frecuencia cardiaca en reposo para la mortalidad en una cohorte observacional de pacientes ancianos con CICE en la práctica clínica habitual. En estudio previos²⁰⁵, nuestro grupo no encontró una relación entre la frecuencia cardiaca en reposo y los eventos en toda la serie de 1264 pacientes con CICE y una mediana de edad de 68 años, con una tasa anual de mortalidad de 1.24% y una media de seguimiento de 25 meses. Un estudio reciente del Euro Heart Survey¹⁸¹ encontró en pacientes con CICE una asociación significativa de la frecuencia cardiaca en reposo con la mortalidad por todas las causas, solamente en pacientes diabéticos (mediana de edad 68 años), pero no en no diabéticos (mediana de edad 66 años). Una de las razones argumentada por los autores por estos hallazgos fue el mayor nivel de riesgo de los pacientes diabéticos. Un análisis post-hoc del estudio BEAUTIFUL²² también mostró un impacto pronóstico adverso de la frecuencia cardiaca en reposo elevada en pacientes con CICE, disfunción del ventrículo izquierdo y media de edad de 65 años, una población con una tasa anual de mortalidad de 6.31%. No obstante, el estudio EUROPA³¹ y el ACTION²⁹ no encontraron una relación independiente entre la frecuencia cardiaca en reposo y los eventos en los pacientes con CICE, con tasas anuales de mortalidad de 1.55% y 1.59% respectivamente. Resultados similares se observaron en el IONA¹⁴⁹, con una tasa anual de mortalidad de 2.1%.

Este trabajo apoya la hipótesis de que el impacto pronóstico de la frecuencia cardiaca en reposo es mayor en poblaciones con un perfil de riesgo más grave.

Otro punto interesante es la relación independiente de la tensión arterial diastólica basal y la mortalidad total. En nuestro análisis hemos observado que a mayores cifras de tensión arterial diastólica, menores ingresos por insuficiencia cardiaca y menor mortalidad total. Pero hay que tener en cuenta que la mediana de los valores de

tensión arterial diastólica en nuestra serie fue de 70 mmHg, con un rango intercuartílico de 65-80 mmHg. Luego, lo que podemos extraer de estos datos es que tener cifras de tensión arterial diastólica mayores de 70 mmHg supuso un impacto pronóstico positivo para los pacientes de nuestra serie. Aunque se ha escrito mucho sobre el impacto negativo que puede tener disminuir demasiado la tensión arterial diastólica con el tratamiento, sobre los eventos en los pacientes con CICE²³⁻²⁷ (el llamado fenómeno de “curva en J”), no se le ha prestado mucha atención en la literatura al impacto adverso de la tensión arterial diastólica basal sobre los pacientes con CICE²¹⁵. Nuestro grupo ha publicado recientemente un análisis sobre 690 pacientes consecutivos con CICE e hipertensión y hemos hallado un impacto pronóstico adverso significativo de la tensión arterial tanto sistólica como diastólica en la primera visita²¹⁵. Aunque la tensión arterial sistólica baja podría ser un marcador de un pobre estado de salud³⁴⁸, de insuficiencia cardíaca²¹⁸, o del aumento de la rigidez arterial³⁴⁹, como otros han apuntado, otra explicación posible podría ser que la hipotensión podría llevar a la hipoperfusión coronaria en los pacientes con compromiso de la reserva del flujo coronario, como ocurre en los pacientes con CICE²⁵.

Por otro lado hemos encontrado una relación significativa entre la revascularización previa y la reducción de la mortalidad cardiovascular. El papel de la revascularización en el manejo de los pacientes con CICE ha sido objeto de controversia. El estudio TIME¹⁴ mostró un efecto beneficioso de una estrategia invasiva frente a un tratamiento médico óptimo en pacientes ancianos con CICE, sin mejoría en la supervivencia. También se observó un efecto beneficioso de la revascularización previa en los estudios EUROPA³¹ e IONA³², aunque en este segundo tan sólo se observó para el objetivo secundario planteado en el estudio (mortalidad por enfermedad coronaria o IAM no fatal). En el FAME II¹⁷³ haber recibido una intervención coronaria

percutánea junto con el mejor tratamiento médico disminuyó la necesidad de revascularización urgente. No obstante, el estudio COURAGE¹⁶⁰ no mostró beneficio de la revascularización en pacientes con CICE, con una media de edad de 62 años. Recientemente un amplio registro¹⁸³ observó una reducción de la mortalidad en pacientes con CICE y una media de edad de 65 años en un grupo de pacientes que habían sido revascularizados, frente a los que habían recibido únicamente tratamiento médico, insistiendo que el tratamiento médico en la práctica clínica diaria no siempre es óptimo. En nuestro estudio, los porcentajes de estatinas, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina usados en la primera visita fueron más bajos que los recogidos en el estudio COURAGE. Sin embargo, deberían hacerse más estudios sobre este grupo específico de población para ayudar a dar una respuesta definitiva a este tema.

Las estatinas y los antiagregantes han demostrado un impacto pronóstico independiente en nuestro estudio, pero esto no es sorprendente, dado lo bien conocido que ya es el valor pronóstico de estos fármacos en varias poblaciones de pacientes con CICE⁹⁸.

Merece la pena tener en cuenta dos observaciones sobre la historia familiar de enfermedad coronaria temprana. En primer lugar, la prevalencia de historia familiar en nuestra población fue del 4%, mientras que estudios observacionales previos^{241,350} con otros tipos de enfermedad coronaria (por ejemplo, IAM), o ensayos clínicos sobre CICE en poblaciones más jóvenes, presentaron este factor de riesgo entre el 15-28%. En segundo lugar, multiplica por 4 el riesgo de mortalidad cardiovascular ($p=0.02$). La relación entre la historia familiar con el pronóstico de la enfermedad coronaria ha tenido controversia en la literatura^{33,241}. Aunque un análisis post-hoc del estudio EUROPA³¹ encontró un incremento del 19% en el riesgo del objetivo compuesto de mortalidad

cardiovascular, IAM o parada cardíaca en pacientes con este factor de riesgo, un estudio observacional previo²⁴¹ con 2690 pacientes con un primer IAM ha mostrado que pacientes con historia familiar de enfermedad coronaria presentaron tasas de mortalidad más bajas a corto plazo. Una posible explicación de estos hallazgos podría ser el que nuestra población tiene una edad más avanzada, y por tanto muchos de los pacientes que presentan historia familiar de enfermedad coronaria, ya han fallecido al inicio de nuestro estudio. No obstante, como nuestros hallazgos se basan en muy pocos casos y eventos deberían realizarse más investigaciones sobre este aspecto.

Aunque la fracción de eyección, un factor pronóstico en poblaciones con sospecha o con CICE establecida^{14,20,32}, fue un predictor univariado de la mortalidad por todas las causas en nuestro estudio, sorprendentemente no fue factor predictor de mortalidad cardiovascular y no permaneció como predictor independiente en los modelos multivariados. Una posible explicación podría ser un poder estadístico limitado, ya que la media de fracción de eyección en nuestra población fue normal, con sólo un 8% de pacientes con disfunción sistólica severa.

En nuestro trabajo hay varias limitaciones. En primer lugar, es un estudio de un único centro, con una muestra relativamente pequeña, y solamente los grandes estudios multicéntricos podrían decir si nuestros hallazgos se pueden aplicar a otras poblaciones de pacientes ancianos con CICE. En segundo lugar, en el análisis multivariable no se tuvieron en cuenta los cambios que las variables pronósticas (por ejemplo, el tratamiento médico o el control de los factores de riesgo), pudieron haber experimentado a lo largo del tiempo. Como en otros estudios^{20,22,31-33,205} el presente trabajo sólo tuvo en cuenta los resultados de la primera visita. En tercer lugar, encontramos que algunas muertes fueron de origen desconocido (17%), similar a

estudios previos^{160,177,351}, y los resultados sobre predictores de mortalidad cardiovascular podrían haber variado si este desconocimiento hubiera sido menor.

Otro punto es que variables de disfunción diastólica, o criterios clínicos de insuficiencia cardíaca, no han sido recogidos en la base de datos, por lo que no podemos dar información acerca del valor pronóstico de estas variables. Y lo mismo ocurre con algunas pruebas funcionales, como la prueba de los 6 minutos caminando, que podrían haber mejorado nuestra seguridad predictiva.

Finalmente, no pudimos incluir en nuestro análisis varias variables que han demostrado valor pronóstico en estudios previos como la función renal³¹, los leucocitos^{29,184} o el estado mental³⁵², las cuales no han sido recogidas en la base de datos prospectiva, una limitación también compartida con otros estudios^{20,32}. No obstante, aunque se necesitan más estudios para completar la evaluación pronóstica de los pacientes ancianos con CICE, nuestro estudio ha validado en este grupo de población marcadores que previamente sólo se habían descrito en poblaciones más jóvenes.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES:

- Este es el primer estudio que versa sobre el pronóstico a largo plazo de pacientes con CICE de edad mayor o igual a 75 años, en el marco de la práctica clínica habitual.

- Tras 4 años de seguimiento se observó que la mortalidad en este grupo de pacientes fue del 23%, con una tasa de mortalidad anual mayor que la población general (5.45% frente a 4.37%).

- Variables clínicas sencillas como son la edad avanzada, la frecuencia cardíaca elevada, la tensión arterial diastólica baja, el tabaco, el SCA previo o la revascularización, la historia familiar de enfermedad coronaria y la fibrilación auricular pueden ayudar a predecir la supervivencia de este grupo de pacientes que cada vez está aumentando más en la población.

- Si excluimos la medicación del análisis, los eventos coronarios se asociaron de forma independiente con la diabetes mellitus y el estado sintomático en la visita inicial; los eventos mayores, con la edad, la hipertensión y el estado sintomático al inicio del estudio; los ingresos por insuficiencia cardíaca con la menor tensión arterial diastólica, y la fibrilación auricular; y los accidentes cerebrovasculares, con la edad, la hipertensión y el tabaquismo activo.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6(G):3-12.
2. Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, de Mata Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis 2007. P. 21-23 Ed Visto Bueno Equipo Creativo, SL. Madrid. 2007. ISBN: 978-84-690-9154-8
3. Bertomeu V, Castillo- Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol Supl* 2008;8(E):2-9.
4. Instituto Nacional de Estadística. Listado de supervivencia de la población de España por año, sexo y edad. Disponible en: <http://www.ine.es>.
5. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
6. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) *Lancet* 2003;362:782-8.
7. Boden WE, O'rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk W et al; COURAGE Trial Co-Principal Investigators and Study Coordinators. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United States and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive DruG Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol* 2007;99:208-12.
8. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkowitz C et al COURAGE Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008;359:677-87.
9. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
10. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
11. Pitt B, Waters D, Brown WV, Van Boven J, Schwartz L, Title L et al for the Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:70-6.

12. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): Subgroup findings from randomized trials in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988;9:8-16.
13. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115:700-7.
14. Pfisterer M, for the Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients Investigators. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110:1213-8.
15. Pfisterer M, Bertel O, Erne P, Goy JJ, Kuster G, Rickenbacher P. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358:951-7.
16. Teo KK, Sedlis SP, Boden WE, O'Rourke RA, Maron DJ, Hartigan PM. Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention in Older Patients with Stable Coronary Disease. A Pre-Specified Subset Analysis of the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1303-8
17. Teplitsky I, Assali A, Lev E, Brosh D, Vaknin-Assa H, Kornowski R. Results of percutaneous coronary interventions in patients ≥ 90 years of age. *Coron Artery Dis* 2007;70:937-43.
18. Onishi T, Shimada K, Sato H, Seki E, Watanabe Y, Sunayama S et al. Effects of Phase III Cardiac Rehabilitation on Mortality and Cardiovascular Events in Elderly Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circ J* 2010;74:709-14.
19. Pearte CA, Furberg CD, O'Meara ES, Psaty BM, Kuller L, Powe NR et al. Characteristics and Baseline Clinical Predictors of Future Fatal Versus Nonfatal Coronary Heart Disease Events in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2006;113:2177-85.
20. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.
21. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Zhou Q et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008;29:1327-34.
22. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with

- coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:817-21.
23. Denardo SJ, Messerli FH, Gaxiola E, Aranda JM Jr, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM et al. Coronary revascularization strategy and outcomes according to blood pressure (from the International Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol* 2010;106:498-503.
 24. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB et al; for the Treating to New Targets Investigators. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J* 2010;31:2897-908.
 25. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R et al; ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009;27:1360-69.
 26. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-Dehoff RM et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med* 2010;123:719-26.
 27. Alvarez LR, Balibrea JM, Suriñach JM, Coll R, Pascual MT, Toril J et al. Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:486-95.
 28. Badheka AO, Rathod AD, Bharadwaj AS, Bhat S, Kizilbash MA, Veeranna V et al. Outcomes and risk prediction model for peripheral arterial disease in patients with stable coronary artery disease. *Angiology* 2011;62:473-9.
 29. Clayton TC, Lubsen J, Pocock SJ, Vokó Z, Kirwan BA, Fox KA et al. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ* 2005;331:869.
 30. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation* 1999;25:2626-32.
 31. Deckers JW, Goedhart DM, Boersma E, Briggs A, Bertrand M, Ferrari R et al. Treatment benefit by perindopril in patients with stable coronary artery disease at different levels of risk. *Eur Heart J* 2006;27:796-801.
 32. IONA Study Group. Determinants of coronary events in patients with stable angina: results from the impact of nicorandil in angina study. *Am Heart J* 2005;150:689.

33. Otterstad JE, Kirwan BA, Lubsen J, De Brouwer S, Fox KA, Corell P et al; Action Investigators. Incidence and outcome of atrial fibrillation in stable symptomatic coronary disease. *Scand Cardiovasc J* 2006;40:152-9.
34. Harrison, Braunwald E, Hauser SL, Fauci A, Longo DL, Kasper DL et al. *Principios de Medicina Interna*. 15th ed. Madrid; 2002.p.1624-59.
35. Fox K, Alonso MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27:1341-81.
36. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002;23:1153-76.
37. Silverman ME. William Heberden and some account of a disorder of the breast. *Clin Cardiol* 1987;10:211-3.
38. Campeau L. Grading of angina pectoris (letter). *Circulation* 1976;54:522-3.
39. Fihn SD, Gardin JL, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2012;126:e354-e471.
40. Mensah GA, Brown DW. An overview of cardiovascular disease burden in the United States. *Health Aff (Millwood)* 2007;26:38-48.
41. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e215.
42. Murphy SL, Xu JQ, Kochanek KD. Deaths: Preliminary Data for 2010 National Vital Statistics Reports 2012;60.
43. National Heart, Lung, and Blood Institute 2006. Incidence and Prevalence: 2006 Chart Book on Cardiovascular and Lung Diseases. Bethesda: National Institutes of Health. 2006. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/06_ip_chtbk.pdf. Accessed January 6, 2012.
44. Hlatky MA, Rogers WJ, Johnstone I, Boothroyd D, Brooks MM, Pitt B et al. Medical care costs and quality of life after randomization to coronary angioplasty or coronary bypass surgery. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:92-9.

45. Maddox TM, Reid KJ, Spertus JA, Mittleman M, Krumholz HM, Parashar S et al. Angina at 1 year after myocardial infarction: prevalence and associated findings. *Arch Intern Med* 2008;168:1310-6.
46. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimäki I et al. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006;295:1404-11.
47. Elveback LR, Connolly DC. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota. V. Prognosis of patients with coronary heart disease based on initial manifestation. *Mayo Clin Proc* 1985;60:305-11.
48. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29:154-63.
49. Rumsfeld JS, Magid DJ, Plomondon ME et al. Health-related quality of life after percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in high-risk patients with medically refractory ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1732-8.
50. Rumsfeld JS, MaWhinney S, McCarthy M Jr, Shroyer AL, VillaNueva CB, O'Brien M et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality following coronary artery bypass graft surgery. Participants of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Processes, Structures, and Outcomes of Care in Cardiac Surgery. *JAMA* 1999;281:1298-303.
51. Wiest FC, Bryson CL, Burman M, McDonell MB, Henikoff JG, Fihn SD. Suboptimal pharmacotherapeutic management of chronic stable angina in the primary care setting. *Am J Med* 2004;117:234-41.
52. Medicare & Medicaid Statistical Report. Centers for Medicare and Medicaid Services. 2006. Available at: <http://www.cms.hhs.gov/MedicareMedicaidStatSup/>. Accessed September 12, 2008.
53. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
54. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G. Guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertensión arterial 2007. Grupo de Trabajo para el Tratamiento de la Hipertensión Arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol* 2007;60:968.e1-94.
55. Bassand J-P, Hamm C W, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation

- acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:1598-1660.
56. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984;13:141-54.
57. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C et al. Serum total cholesterol and longterm coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995;274:131-6.
58. Lampe FC, Morris RW, Whincup PH, Walker M, Ebrahim S, Shaper AG. Is the prevalence of coronary heart disease falling in British men? *Heart* 2001;86:499-505.
59. Fry J. The natural history of angina in a general practice. *J R Coll Gen Pract* 1976;26:643-6.
60. Medalie JH, Goldbourt U. Angina pectoris among 10 000 men. II psychosocial and other risk factors as evidenced by a multivariate analysis of a 5 year incidence study. *Am J Med* 1976;60:910-21.
61. Yano K, Reed DM, McGee DL. 10 year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to biologic and lifestyle characteristics. *Am J Epidemiol* 1984;119:653-66.
62. William B. Kannel MD, FACC and Manning Feinleib MD. Natural history of angina pectoris in the Framingham study Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29:154-163.
63. Reunanen A, Suhonen O, Aromaa A, Knekt P, Pyorala K. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-age Finnish men and women. *Acta med Scand* 1985;218:19-26.
64. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943-957.
65. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M. The incidence, treatment strategies, outcomes of acute coronary syndromes in the "reperfusion network" of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol* 2007;119:212-19.
66. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124:40-47.

67. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:188-97.
68. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285-93.
69. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2011;305:1677-84.
70. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *J Am Med Assoc* 2007;297:1892-1900.
71. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J* 2006;333:1091.
72. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H et al. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755-64.
73. Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
74. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141:190-9.
75. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, Cunningham AD, Rickards AF. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004;90:1004-9.
76. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727-33.
77. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177-89.

78. Hasdai D, Behar S, Boyko V, Danchin N, Bassand JP, Battler A. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes—the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003;24:1189-94.
79. Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, Peterson ED, Brindis R, Harrington RA et al. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med* 2002;9:1146-55.
80. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91:224-7.
81. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-6.
82. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:1805-11.
83. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. *JAMA* 1986;255:2774-9.
84. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1571-80.
85. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707-13.
86. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998;80:40-4.
87. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18-26.
88. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002;143:205-16.

89. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;103:3062-8.
90. Suárez C, Álvarez-Salab L, Mostazac J, Asenjod C y Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. Cálculo del riesgo cardiovascular. *Med Clin* 2007;129:534-41.
91. Ordovas JM. Colesterol y tabaco: clásicos que perduran en el tiempo. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1143-5.
92. ERICA Research Group. Prediction of coronary heart disease in Europe. The 2nd report of the WHO-ERICA Project. *Eur Heart J* 1991;12:291-7.
93. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
94. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991;1:263-76.
95. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
96. Abadal T, Lorenzo V, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintó I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1146-54.
97. Fraker TD, Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J et al. 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. Disponible en: http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/stable_clean.pdf
98. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149-58.

99. Chatterjee K. Recognition and management of patients with stable angina pectoris. In: Goldman L, Braunwald E, editors. *Primary Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders 1998;234-56.
100. Knochel JP, Beisel WR, Herndon EG Jr, Gerard ES, Barry KG. The renal, cardiovascular, hematologic and serum electrolyte abnormalities of heat stroke. *Am J Med* 1961;30:299-309.
101. Hollander JE. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:1267-72.
102. McCord J, Jneid H, Hollander JE, de Lemos JA, Cercek B, Hsue P et al. Management of cocaine associated chest pain and myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2008;117:1897-907.
103. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-43.
104. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-6.
105. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-94.
106. Pearson AT. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;105:886-92.
107. Bogaty PBJ, Boyer L, Simard S, Joseph L, Bertrand F, Dagenais GR. Fluctuating inflammatory markers in patients with stable ischaemic heart disease. *Arch Intern Med* 2005;165:221-6.
108. Kragelund CGB, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *New Engl J Med* 2005;352:666-75.
109. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
110. Gill JB, Cairns JA, Roberts RS, Costantini L, Sealey BJ, Fallen EF et al. Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring early after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996;334:65-70.

111. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation*. 2003;108:1263-77.
112. Mulcahy D, Knight C, Patel D, Curzen N, Cunningham D, Wright C et al. Detection of ambulatory ischaemia is not of practical clinical value in the routine management of patients with stable angina. A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 1995;16:317-24.
113. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98.
114. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660-6.
115. Gibson SR. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. *Curr Opin Cardiol* 1991;6:536-46.
116. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592-7.
117. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-8.
118. Rozanski A, Diamond GA, Berman D, Forrester JS, Morris D, Swan HJ. The declining specificity of exercise radionuclide ventriculography. *N Engl J Med* 1983;309:518-22.
119. Douglas PS. Is noninvasive testing for coronary artery disease accurate? *Circulation* 1997;95:299-302.
120. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:862-79.
121. Marwick HT. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998;9:411-26.
122. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

- (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092-197.
123. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789-800.
124. Korosoglou G, Labadze N, Hansen A, Selter C, Giannitsis E, Katus H et al. Usefulness of real-time myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with first time chest pain. *Am J Cardiol* 2004;94:1225-31.
125. Madler CF, Payne N, Wilkeshoff U, Cohen A, Derumeaux GA, Pierard LA et al. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. *Eur Heart J* 2003;24:1584-94.
126. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:521-47.
127. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2004;31:261-91.
128. Marwick HT. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998;9:411-26.
129. Nagel EL, Bocksch HB, Klein W, Vogel C, Frantz U, Ellmer E et al. Noninvasive diagnosis of ischemia induced wall motion abnormalities with the use of high dose dobutamine stress MRI. Comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999;99:763-70.
130. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR et al. Diagnostic accuracy of rest/ stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol* 2006;13:24-33.
131. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER et al, American Society of Echocardiography Carotid Intima- Media Thickness Task F. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111.

132. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
133. Di Carli MF, Hachamovitch R. New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1464-1480.
134. Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietila M, Ukkonen H, Saraste A et al. Cardiac positron emission tomography/ computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:603-613.
135. Xu M, McHaffie DJ. Nonspecific systolic murmurs: an audit of the clinical value of echocardiography. *N Z Med J* 1993;106:54-6.
136. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;104:128-30.
137. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/ SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475-1497.
138. Gaemperli O, Bengel FM, Kaufmann PA. Cardiac hybrid imaging. *Eur Heart J* 2011;32:2100-2108.
139. Halliburton S, Arbab-Zadeh A, Dey D, Einstein AJ, Gentry R, George RT et al. State-of-the-art in CT hardware and scan modes for cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012;6:154-163.
140. Hausleiter J, Martinoff S, Hadamitzky M, Martuscelli E, Pschierer I, Feuchtner GM et al. Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1113-23.
141. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
142. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, Desai MY, Mamuya W, Thomson L et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic

- angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2009;3:190-204.
143. Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, Agostoni P, Morello R, Valgimigli M et al. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1896-910.
 144. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135-2144.
 145. Kato S, Kitagawa K, Ishida N, Ishida M, Nagata M, Ichikawa Y, et al. Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: a national multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:983-991.
 146. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
 147. Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular closure devices. *Am Heart J* 2007;153:606-11.
 148. Noto TJ Jr., Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr. et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24:75-83.
 149. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Eng J Med* 1979;300:1350-8.
 150. Diamond GA, Kaul S. Gone fishing!: on the "real-world" accuracy of computed tomographic coronary angiography: Comment on the "Ontario multidetector computed tomographic coronary angiography study". *Arch Intern Med* 2011;171:1029-31.
 151. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010) Chest pain of recent onset. (Clinical guideline 95.). <http://guidance.nice.org.uk/CG95>., <http://www.nice.org.uk/guidance/CG95> (7 August 2013).
 152. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.

153. Miller TD, Roger VL, Hodge DO, Gibbons RJ. A simple clinical score accurately predicts outcome in a community-based population undergoing stress testing. *Am J Med* 2005;118:866-72.
154. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Eng J Med* 2009;360:213-24.
155. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Eng J Med* 2008;359:2324-36.
156. Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135-44.
157. Genders TS, Meijboom WB, Meijjs MF, Schuijf JD, Mollet NR, Weustink AC et al. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease: decision making from various perspectives in the face of uncertainty. *Radiology* 2009;253:734-744.
158. Machón M, Basterretxea M, Martínez-Cambor P, Aldasoro E, San Vicente JM, Larrañaga N. Diferencias por sexo en la supervivencia relativa y los factores pronósticos de pacientes con un primer infarto agudo de miocardio en Guipúzcoa. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:649-59.
159. Abu-Assi E, García-Acuña JM, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Validación en una cohorte contemporánea de pacientes con síndrome coronario agudo del score GRACE predictor de mortalidad a los 6 meses de seguimiento. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:640-8.
160. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ et al for the COURAGE Trial Research Group. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-1516.
161. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks RG, Conlon M, Cooper-DeHoff R, Volkers P et al. Rationale and design of the International Verapamil-SR/Trandolapril Study (INVEST): an Internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1228-1237.
162. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
163. Daly CA, Hildebrandt P, Bertrand M, Ferrari R, Remme W, Simoons M et al. Adverse prognosis associated with the metabolic syndrome in established

- coronary artery disease: data from the EUROPA trial. *Heart* 2007;93(Suppl 11):1406-11.
164. Briggs A, Mihaylova B, Sculpher M, Hall A, Wolstenholme J, Simoons M et al. Cost effectiveness of perindopril in reducing cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease using data from the EUROPA study. *Heart* 2007;93:1081-6
165. White HD. Should all patients with coronary disease receive angiotensin-converting-enzyme inhibitors? *Lancet* 2003;362:755-57.
166. Brugs JJ, Boersma E, Chonchol M, Deckers JW, Bertrand M, Remme WJ et al; EUROPA Investigators. The cardioprotective effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease are not modified by mild to moderate renal insufficiency: insights from the EUROPA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2148-55.
167. Ferrari R, Bertrand ME, Remme WJ, Simoons ML, Deckers JW, Fox KM. Insight into ACE inhibition in the prevention of cardiac events in stable coronary artery disease: the EUROPA trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:1037-46.
168. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
169. Solomon SD, Rice MM, A Jablonski K, Jose P, Domanski M, Sabatine M et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006;114:26-31.
170. Jeantet M, Gosselin S, Lefrand E, Hunold H, Vanbockstael V, Bertrand D et al. Medical management of patients with stable coronary artery disease in France in 2004. Data from the Mutualité Sociale Agricole. *Presse Med* 2006;35(Suppl 7-8):1123-30.
171. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM et al. COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-91.
172. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Maron DJ, Hartigan PM, Sedlis SP et al; COURAGE Trial Investigators. Impact of optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention on long-term cardiovascular end points in patients with stable coronary artery disease (from the COURAGE Trial). *Am J Cardiol* 2009;104:1-4.

173. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.
174. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N et al on behalf of the ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.
175. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al, for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
176. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, McGowan MP, Wenger NK, Shear C; TNT Steering Committee Members and Investigators. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004;93:154-8.
177. Steg PG, Greenlaw N, Tardif J-C, Tendera M, Ford I, Kastrup S et al on behalf of the CLARIFY Registry Investigators. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33:2831-40.
178. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL et al. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180-9.
179. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Röther J et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REDuction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009;30:2318-26.
180. Steg G, Bhatt DL, Wilson PWF, D'Agostino R, Ohman EM, Röther J et al, for the REACH Registry Investigators. One-Year Cardiovascular Event Rates in Outpatients With Atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-206.
181. Anselmino M, Ohrvik J, Rydén L; Euro Heart Survey Investigators. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the Euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2010;31:3040-5.
182. Jabbour S, Young-Xu Y, Graboys TB, Blatt CM, Goldberg RJ, Bedell SE et al. Long-term outcomes of optimized medical management of outpatients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;93:294-9.

183. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR Jr et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation* 2012;125:1870-9.
184. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, Denaxas S, George J, Nicholas O et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J* 2014;35:844-52.
185. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti S, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
186. The HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol* 1996;12:127-37.
187. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286:708-13.
188. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009;95:20-6.
189. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006;113:490-498.
190. Andreotti F, Marchese N. Women and coronary disease. *Heart* 2008;94:108-116.
191. Vaidya D, Becker DM, Bittner V, Mathias RA, Ouyang P. Ageing, menopause, and ischaemic heart disease mortality in England, Wales, and the United States: modelling study of national mortality data. *BMJ* 2011;343:d5170.
192. Crilly M, Bundred P, Hu X, Leckey L, Johnstone F. Gender differences in the clinical management of patients with angina pectoris: a cross-sectional survey in primary care. *BMC Health Serv Res* 2007;7:142.
193. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB et al. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American

-
- College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:832-837.
194. Mulcahy D, Dakak N, Zalos G, Andrews NP, Proschan M, Waclawiw MA et al. . Patterns and behavior of transient myocardial ischemia in stable coronary disease are the same in both men and women: a comparative study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1629-1636.
195. Sader MA, Celermajer DS. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2002;53:597-604.
196. Lansky AJ, Ng VG, Maehara A, Weisz G, Lerman A, Mintz GS, et al. Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition, and clinical outcomes in acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(Supl 3):S62-S72.
197. Lawesson SS, Stenstrand U, Lagerqvist B, Wallentin L, Swahn E. Gender perspective on risk factors, coronary lesions and long-term outcome in young patients with ST-elevation myocardial infarction. *Heart* 2010;96:453-459.
198. Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1104-1106.
199. Böhm M, Reil JC, Danchin N, Thoenes M, Bramlage P, Volpe M. Association of heart rate with microalbuminuria in cardiovascular risk patients: data from I-SEARCH. *J Hypertens* 2008;26:18-25.
200. Macfarlane PW, Norrie J; on behalf of WOSCOPS Executive Committee. The value of the electrocardiogram in risk assessment in primary prevention: Experience from the West of Scotland Coronary Prevention Study. *J Electrocardiol* 2007;40:101-9.
201. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A et al; for the OPERA Investigators. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007;28:1409-17.
202. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-94.
203. Aboyans V, Criqui MH. Can we improve cardiovascular risk prediction beyond risk equations in the physician's office? *J Clin Epidemiol* 2006;59:547-58.
204. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL et al, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313-2321.

205. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Ogayar C, Castillo JC et al. Valor pronóstico de la frecuencia cardiaca en reposo en una población general de pacientes con cardiopatía isquémica crónica: un estudio prospectivo, monocéntrico de cohortes. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1270-80.
206. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, Siché JP, London GM, Mallion JM et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1997;15:1423-30.
207. Huikuri HV, Jokinen V, Syväne M, Nieminen MS, Airaksinen KE, Ikäheimo MJ et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1979-85.
208. Tanaka N, Nozawa T, Yasumura Y, Futaki S, Hiramori K, Suga H. Heart-rate-proportional oxygen consumption for constant cardiac work in dog heart. *Jpn J Physiol* 1990;40:503-521.
209. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001;104:1477-82.
210. Denardo SJ, Messerli FH, Gaxiola E, Aranda JM Jr, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM et al. Coronary revascularization strategy and outcomes according to blood pressure (from the International Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol* 2010;106:498-503.
211. Messerli FH, Mancina G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884-93.
212. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancina G, Gao P, Fagard R et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009;27:1360-9.
213. D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Cruickshank JM. Relation of low diastolic blood pressure to coronary heart disease death in presence of myocardial infarction: the Framingham study. *BMJ* 1991;303:385-9.
214. Waller PC, Isles CG, Lever AF, Murray GD, McInnes GT. Does therapeutic reduction of diastolic blood pressure cause death from coronary heart disease? *J Hum Hypertens* 1988;2:7-10.
215. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Ogayar C, Anguita M et al. Prognostic impact of baseline low blood pressure in hypertensive patients with stable coronary artery disease of daily clinical practice. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012;14:537-46.

216. Messerli FH, Panjrath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension. Exactly how essential? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1827-34.
217. Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, Safar H, Le Dudal K, Filipovsky J et al. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension* 2007;50:172-180.
218. Tuomilehto J, Ryyananen OP, Koistinen A, Rastenyte D, Nissinen A, Puska P. Low diastolic blood pressure and mortality in a population-based cohort of 16913 hypertensive patients in North Karelia, Finland. *J Hypertens*.1998;16:1235-42.
219. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
220. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-8.
221. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62.
222. Cruickshank JM. Antihypertensive treatment and the J-curve. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:373-379.
223. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1006-10.
224. Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease. A position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association. *Circulation* 1992;86:699-702.
225. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000;160:939-44.
226. Serrano M, Madoz E, Ezpeleta I, San Julián B, Amézqueta C, Pérez Marcob et al. Abandono del tabaco y riesgo de nuevo infarto en pacientes coronarios: estudio de casos y controles anidado. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:445-51.
227. Breitling LP, Rothenbacher D, Vossen CY, Hahmann H, Wüsten B, Brenner H. Validated smoking cessation and prognosis in patients with stable coronary heart disease *JACC* 2011;58:196-7.

228. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2002;137:494-500.
229. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Boer MJ et al; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
230. Norhammar AM, Rydén L, Malmberg K. Admission plasma glucose, independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827-31.
231. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin- Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation* 1999;25:2626-32.
232. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Prognostic implications of glucose-lowering treatment in patients with acute myocardial infarction and diabetes: experiences from an extended follow-up of the Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) 2 Study. *Diabetologia* 2011;54:1308-17.
233. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycaemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) Study. A randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29:765-70.
234. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
235. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
236. Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:371-8.
237. Wong CK, White HD, Wilcox RG, Criger DA, Califf RM, Topol EJ et al. New atrial fibrillation after acute myocardial infarction independently predicts death: the GUSTO-III experience. *Am Heart J* 2000;140:878-85.

238. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
239. Kragelund C, Køber L, Faber J, Steffensen R, Hildebrandt P. Metabolic syndrome and mortality in stable coronary heart disease: relation gender. *J Cardiol* 2007;121:62-7.
240. Lahoz C, Mostaza JM, Mantilla MT, Taboada M, Tranche S, López-Rodríguez I et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with stable coronary disease: therapeutic objectives and utilization of cardiovascular drugs. *Rev Clin Esp* 2011;211:1-8.
241. Harpaz D, Behar S, Rozenman Y, Boyko V, Gottlieb S. Family history of coronary artery disease and prognosis after first acute myocardial infarction in a national survey. *Cardiology* 2004;102:140-6.
242. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:62-71.
243. Januzzi JL, Stern TA, Pasternak RC, DeSanctis RW. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2000;160:1913-1921.
244. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325:849-53.
245. Prakash M, Myers J, Froelicher VF, Marcus R, Do D, Kalisetti D et al. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from 6000 consecutive referred male patients. *Chest* 2001;120:1003-13.
246. Olmos LI, Dakik H, Gordon R, Dunn JK, Verani MS, Quinones MA et al. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201Tl, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:2679-86.
247. Brown AK. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83:363-81.
248. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:772-9.
249. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645-57.

250. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532-40.
251. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (CoronaryCTAngiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:849-60.
252. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M et al. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an InteRnational Multicenter registry. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:463-472.
253. European Coronary Surgery Study Group. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;2:1173-80.
254. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:2015-25.
255. Manzano L, Mostaza JM, Suarez C, Del Valle FJ, Ortiz JA, Sampedro JL et al. Prognostic value of the ankle brachial index in elderly patients with stable chronic cardiovascular event. *J Thromb Haemost* 2010;8:1176-84.
256. Farzaneh-Far R, Na B, Whooley MA, Schiller NB. Usefulness of noninvasive estimate of pulmonary vascular resistance to predict mortality, heart failure, and adverse cardiovascular events in Patients With stable coronary artery disease (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2008;101:762-6.
257. Da Silveira AD, Ribeiro RA, Rossini AP, Stella SF, Ritta HA, Stein R, et al . Association of anemia with clinical outcomes in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2008; 19(1):21-6.
258. Solomon SD, Lin J, Solomon CG, Jablonski KA, Murguia Rice M, Steffes M et al. Influence of Albuminuria on Cardiovascular Risk in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation* 2007;116:2687-93.
259. Farzaneh-Far R, Cawthon RM, Na B, Browner WS, Schiller NB, Whooley MA. Prognostic Value of Leukocyte Telomere Length in Patients With Stable Coronary Artery Disease. Data From the Heart and Soul Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1379-84.
260. Inoue T, Komoda H, Nonaka M, Kameda M, Uchida T, Node K. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2008;124:319-25.

261. Georgiadou P, Iliodromitis EK, Kolokathis F, Varounis C, Gizas V, Mavroidis M et al. Osteopontin as a novel prognostic marker in stable ischaemic heart disease: a 3-year follow-up study. *Eur J Clin Invest* 2010;40:288-93.
262. Ye ZX, Leu HB, Wu TC, Lin SJ, Chen JW. Baseline serum matrix metalloproteinase-9 level predicts long-term prognosis after coronary revascularizations in stable coronary artery disease. *Clin Biochem* 2008;41:292-8.
263. Ray KK, Morrow DA, Sabatine MS, Shui A, Rifai N, Cannon CP et al. Long-term prognostic value of neopterin: a novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115:3071-8.
264. Abe M, Iwaoka M, Nakamura T, Kitta Y, Takano H, Kodama Y, et al. Association of high levels of plasma free dopamine with future coronary events in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2007;71:688-92.
265. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, Rice MM, Warnica JW, Domanski MJ et al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1528-36.
266. Bankier B, Barajas J, Martinez-Rumayor A, Januzzi JL. Association between C-reactive protein and generalized anxiety disorder in stable coronary heart disease patients. *Eur Heart J* 2008;29:2212-7.
267. Campbell DJ. Can measurement of B-type natriuretic peptide levels improve cardiovascular disease prevention? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35:442-6.
268. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
269. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Alcohol and coronary heart disease reduction among British doctors: confounding or causality? *Eur Heart J* 1997;18:23-5.
270. The European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
271. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diab Care* 2003;26(Supl 1):S33-50.

272. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *Eur Heart J* 1996;17:76-81.
273. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2217-25.
274. Hjemdahl P, Wallen NH. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. *Eur Heart J* 1997;18(Supl A):A36-50.
275. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-36.
276. Fox K, Ferrari R, Tendera M, Steg PG, Ford I. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morbidity-mortality Evaluation of the I(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study. *Am Heart J* 2006;152:860-6.
277. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-75.
278. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, Araki S, Usuku H, Matsubara J et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011;214:415-21.
279. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:469-91.
280. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-83.
281. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2009;119:2032-39.
282. Wagner F, Gohlke-Barwolf C, Trenk D, Jahnchen E, Roskamm H. Differences in the antiischaemic effects of molsidomine and isosorbide dinitrate (ISDN) during acute and short-term administration in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1991;12:994-9.

283. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Plateletactive drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Supl 3):S234-64.
284. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
285. Sudlow C, Baigent C. The adverse effects of different doses of aspirin: a systematic review of randomised trials and observational studies [summary]. *Stroke* 2000;31:2869.
286. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
287. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-85.
288. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166-73.
289. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
290. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
291. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
292. Sardella G, Conti G, Donahue M, Mancone M, Canali E, De Carlo C et al. Rosuvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of myocardial periprocedural necrosis: the ROMA trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81:E36-43.
293. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of

- Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
294. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004;110:674-8.
 295. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
 296. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
 297. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
 298. The heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
 299. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581-8.
 300. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
 301. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL, Investigators PT. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
 302. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
 303. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.

304. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003;108:2439-45.
305. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
306. Jones RH, Kesler K, Phillips HR III, Mark DB, Smith PK, Nelson CL et al. Long-term survival benefits of coronary artery by-pass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1013-25.
307. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to 8 year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293-304.
308. Rodriguez A, Rodriguez Alemparte M, Baldi J, Navia J, Delacasa A, Vogel D et al. Coronary stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease and significant proximal LAD stenosis: results from the ERACI II study. *Heart* 2003;89:184-8.
309. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams GW et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Eng J Med* 1986;314:1-6.
310. Endo M, Nishida H, Tomizawa Y, Kasanuki H. Benefit of bilateral over single internal mammary artery grafts for multiple coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2001;104:2164-2170.
311. Dion R, Glineur D, Derouck D, Verhelst R, Noirhomme P, El Khoury G et al. Long-term clinical and angiographic follow-up of sequential internal thoracic artery grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:407-14.
312. Taggart DP, D'Amico R, Altman DG. Effect of arterial revascularisation on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet* 2001;358:870-5.
313. Grau JB, Ferrari G, Mak AW, Shaw RE, Brizzio ME, Mindich BP et al. Propensity matched analysis of bilateral internal mammary artery versus single left internal mammary artery grafting at 17-year follow-up: validation of a contemporary surgical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:770-6.
314. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups. *Ann Thorac Surg* 2010;90:101-8.

315. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA* 2012;308:1237-45.
316. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N, Kato T, Umemoto T. Off-pump coronary artery bypass sacrifices graft patency: meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:e2–e3.
317. Buffolo E, Andrade JC, Succi JE, Leao LE, Cueva C, Branco JN et al. Direct revascularization of the myocardium without extracorporeal circulation. Description of the technic and preliminary results. *Arq Bras Cardiol* 1982;38:365-73.
318. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Eng J Med* 2009;361:1827-37
319. Hannan EL, Wu C, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Culliford AT et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: differences in short-term outcomes and in long-term mortality and need for subsequent revascularization. *Circulation* 2007;116:1145-52.
320. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD et al. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1142- 47.
321. Kuss O, von Salviati B, Borgermann J. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis of propensity score analyses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:829-835.
322. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Eng J Med* 2012;366:1489-97.
323. Afilalo J, Rasti M, Ohayon SM, Shimony A, Eisenberg MJ. Off-pump vs. on-pump coronary artery bypass surgery: an updated meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:1257-67.
324. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) –executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2215-39.
325. Singh M, Gersh BJ, Lennon RJ, Ting HH, Holmes DR Jr., Doyle BJ et al. Outcomes of a system-wide protocol for elective and nonelective coronary angioplasty at sites without on-site surgery: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2009;84:501-8.

326. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-48.
327. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;33:606-13.
328. Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW, Heg D, Buszman P, Linke A et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:1940-48.
329. Baber U, Mehran R, Sharma SK, Brar S, Yu J, Suh JW et al. Impact of the everolimus-eluting stent on stent thrombosis: a meta-analysis of 13 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1569-77.
330. Carson P, Wertheimer J, Miller A, O'Connor CM, Pina IL, Selzman C et al. Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) Trial: Mode of Death Results. *JACC Heart Fail* 2013;1(5)
331. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD et al. Long-term survival in 11,661 patients with multivessel coronary artery disease in the era of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J* 2001;142:119-26.
332. Myers WO, Schaff HV, Gersh BJ, Fisher LD, Kosinski AS, Mock MB et al. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris. A report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:487-95.
333. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, DeLong ER et al. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1420-29.
334. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA. ACCF/SCAI/STS/AATS/ AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:857-81.

335. Frye RL, August P, BrooksMM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;360:2503-15.
336. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997;95:2037-43.
337. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1985-91.
338. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
339. Taggart DP, Boyle R, de Belder MA, Fox KA. The 2010 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularisation. *Heart* 2011;97:445-6.
340. Kolh P, Wijns W, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:S1-S52.
341. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stahle E et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32:2125-34.
342. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629–638.
343. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ et al. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation* 2005;112(Supl 9):I371-6.
344. WuC, Zhao S, Wechsler AS, Lahey S, Walford G, Culliford AT et al. Long-term mortality of coronary artery bypass grafting and bare-metal stenting. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2132-38.
345. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Eng J Med* 2011;364:1718-27.
346. Fernández Palomeque C, Bordají Mayor JL, Concha Ruiz M, Cordo Mollar JC, Cosin Aguilar J, Magriñá Ballara J, et al. Guías de práctica clínica de la

-
- Sociedad Española de Cardiología en angina estable. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:967-96.
347. Aboyans V, Criqui MH. Can we improve cardiovascular risk prediction beyond risk equations in the physician's office? *J Clin Epidemiol* 2006;59:547-58.
348. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ* 1998;316:1780-4.
349. Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, D'Agostino RB, Li J. A likely explanation for the J-curve of blood pressure cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004;94:380-4.
350. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, Peterson ED, Frederick PD, French WJ et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *JAMA* 2011;306:2120-7.
351. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007;147:573-7.
352. Strandberg TE, Pitkala KH, Tilvis RS. Predictors of mortality in home-dwelling patients with cardiovascular disease aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:279-284.

