



ARTÍCULO ESPECIAL

Indicaciones de revascularización en angina estable



Hernando del Portillo*, Darío Echeverri y Jaime Cabrales

Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia

Recibido el 4 de abril de 2017; aceptado el 10 de noviembre de 2017

Disponible en Internet el 24 de diciembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedad coronaria;
Stents liberadores de fármacos;
Angioplastia coronaria transluminal percutánea;
Cirugía de revascularización coronaria

KEYWORDS

Coronary disease;
Drug-eluting stents;
Percutaneous transluminal coronary angioplasty;
Coronary revascularization surgery

Resumen La angina estable es un síndrome clínico que se caracteriza por dolor opresivo o malestar torácico, que se presenta con la actividad física, el ejercicio o estrés emocional y que desaparece con el reposo o con la administración de nitratos. La comparación entre revascularización (quirúrgica o ACP) frente a tratamiento médico en calidad de vida ha demostrado un beneficio significativo para la estrategia invasiva en disminución de la angina y de la necesidad de medicamentos anti anginosos, así como en la mejoría de la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. En el tratamiento de la enfermedad coronaria estable es crucial entender que en la actualidad el manejo médico y cualquier estrategia de revascularización son tratamientos complementarios y no competitivos.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Indications for revascularization in stable angina

Abstract Stable angina is a clinical syndrome characterized by oppressive pain or chest discomfort which presents with physical activity, exercise, or emotional stress, and disappears with rest or the administration of nitrates. The comparison between revascularization (surgical or PTCA) versus medical treatment, with regard to quality of life, has shown a significant benefit from the invasive strategy in diminishing angina and the need for anti-anginal medications, as well as in improving the capacity for exercise and quality of life. In the management of stable coronary disease, it is crucial to understand that today, medical treatment and any revascularization strategy are complementary, rather than competitive, treatments.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drdelportillo@gmail.com (H. del Portillo).

Introducción

En septiembre de 1977, Grüentzig realizó por primera vez un procedimiento de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) para el tratamiento de la enfermedad coronaria (EC)¹. A lo largo de las últimas tres décadas se han logrado grandes adelantos en la revascularización coronaria quirúrgica y percutánea, siendo esta última el método más usado para la revascularización en todo el mundo. Gran parte de este crecimiento ha sido consecuencia de la extrapolación de los beneficios documentados en pacientes con síndromes coronarios agudos² y a la aparición de diferentes métodos invasivos y no invasivos usados para la detección de isquemia miocárdica en este grupo de pacientes. Este crecimiento se entiende dados los grandes avances tecnológicos de los últimos años que facilitan la realización de procedimientos complejos y la disminución significativa de complicaciones tempranas que necesiten cirugía de revascularización urgente³.

La enfermedad coronaria es incurable con las terapias disponibles actualmente; sin embargo, la historia natural y el pronóstico de la enfermedad se han modificado gracias a la prevención secundaria enfocada a lograr metas, mostrando un impacto significativo en la supervivencia de esta población.

Alcance y objetivo

Este documento es una guía de práctica clínica para la revascularización percutánea en pacientes con angina estable en Colombia. Se basa en la revisión de la literatura disponible y no constituye un protocolo estricto. El juicio clínico del médico tratante sustentado en cada caso particular puede ser válido aunque se aparte de estas guías. El objetivo es establecer lineamientos generales para la toma de conductas en esta población particular de pacientes. Las recomendaciones se basan en la evidencia disponible en la actualidad y requieren una revisión periódica para su actualización.

Fuentes de búsqueda

PubMed, ScienceDirect, OVID, HINARI, SciELO.

Revascularización coronaria Percutánea, Intervencionismo Coronario, Angioplastia, Angina Estable, Enfermedad Coronaria Estable, Angina Crónica Estable.

Definiciones

La angina estable es un síndrome clínico que se caracteriza por dolor opresivo o malestar torácico, que se presenta con la actividad física, el ejercicio o el estrés emocional y que desaparece con el reposo o con la administración de nitratos. Habitualmente dolores de estas características requieren ser estudiados con pruebas no invasivas que confirman la isquemia miocárdica como responsable de los síntomas.

Si bien la causa más común de la isquemia miocárdica es la aterosclerosis coronaria que genera obstrucciones en el flujo sanguíneo alterando la relación entre el aporte y

el consumo de oxígeno en las células miocárdicas, también puede haber evidencia de isquemia miocárdica sin obstrucción coronaria en otras patologías como la miocardiopatía hipertrófica o dilatada, la estenosis aórtica y otras enfermedades primarias o secundarias de la fibra miocárdica.

Aspectos epidemiológicos

Su prevalencia tiene tasas entre el 5-7% en mujeres y del 4-7% en hombres en edades entre los 45-64 años. Esta prevalencia aumenta con la edad llegando hasta un 10-12% en mujeres y un 12-14% en hombres en edades entre los 65-84 años⁴. La prevalencia un poco más alta en edades medias puede estar dada por la mayor proporción de mujeres con angina microvascular. Según el documento más reciente de la Sociedad Europea de Cardiología⁵, la incidencia es alrededor del 1% en edades entre los 45-65 años, aumentando hasta un 4% entre los 75-84 años en ambos sexos.

Historia natural y pronóstico

La información sobre el pronóstico relacionado con la angina crónica estable se deriva de estudios poblacionales prospectivos a largo plazo, de ensayos clínicos sobre terapias antianginosas y de registros observacionales; los datos más recientes han reportado una mortalidad entre el 1,2% a 2,4% al año⁶, con tasas de mortalidad de causa cardíaca del 0,6-1,4% y de infarto del miocardio no fatal del 0,6% en el estudio RITA-2⁶ y del 2,7% en el COURAGE⁷. En seguimientos hasta de 10 años se presentó una mortalidad del 25% en pacientes con tratamiento médico e intervención coronaria⁸. La angina crónica estable tiene un pronóstico a corto plazo mejor que las otras formas de expresión clínica de la enfermedad coronaria. No obstante, entre la población con angina estable, el pronóstico individual puede variar considerablemente (hasta 10 veces) dependiendo de factores clínicos, funcionales y anatómicos basales, de ahí que sea necesario señalar la importancia de la cuidadosa estratificación del riesgo.

Fisiopatología

La reducción en el flujo de sangre a través de las arterias coronarias es el fenómeno común que está presente en todas las manifestaciones de la cardiopatía isquémica. Esta reducción del flujo originada por lesiones ateroscleróticas obstructivas estables, suele manifestarse por síntomas como la angina, con un umbral de esfuerzo más o menos fijo. La consecuencia final de esta reducción en el flujo sanguíneo al miocardio es la pérdida de la función contráctil del músculo cardíaco. Existen situaciones en las que la alteración contráctil puede ser recuperable, ya sea en el contexto de una reducción abrupta del flujo sanguíneo seguido por una reperfusión miocárdica (aturdimiento), o por un déficit progresivo en el flujo sanguíneo con instauración insidiosa, lo que interfiere con algunos procesos metabólicos del miocito de forma crónica sin producir muerte celular (hibernación). En ambos casos, la función miocárdica, en teoría, está preservada y es recuperable (miocardio viable).

Estos aspectos fisiopatológicos son importantes respecto a la toma de determinadas decisiones terapéuticas, en especial de la revascularización. Es importante reseñar que el término clínico de estabilidad está íntimamente ligado al de estabilidad «histopatológica» y en relación con las posibilidades de inestabilidad (vulnerabilidad) desde el punto de vista morfológico de las lesiones ateroscleróticas⁹.

Aspectos clínicos

El perfil clínico de los pacientes con enfermedad coronaria estable de nueva aparición es variable; incluye tanto a pacientes sintomáticos como asintomáticos con pruebas para la detección de isquemia positivas, que no han sido revascularizados, bien porque están en proceso de evaluación o porque se ha decidido así después de analizar de forma individualizada la situación clínica de cada uno. El registro *European Heart Survey of Stable Angina*¹⁰ promovido por la Sociedad Europea de Cardiología, aporta información sobre el perfil clínico de los pacientes que tienen angina estable y que son evaluados por primera vez por Cardiología o remitidos de nuevo al cardiólogo para reevaluación, transcurrido al menos un año desde la última visita. Se excluyeron pacientes con revascularización previa y participaron de forma voluntaria 197 centros, los cuales incluyeron 3.779 pacientes. El registro documentó una población relativamente joven, 64 ± 11 años, con alta prevalencia de factores de riesgo modificables, como hipertensión arterial en el 62%, diabetes mellitus en un 18%, dislipidemia en el 38% y tabaquismo activo en el 23%, y en la mayoría de los pacientes los síntomas fueron leves o moderados.

La angina crónica estable también es una manifestación clínica frecuente en pacientes con antecedente de revascularización. Una proporción importante de pacientes tratados en forma percutánea o quirúrgica tienen episodios posteriores de angina, como consecuencia de una revascularización incompleta o por la aparición de fallas en la revascularización (reestenosis, oclusión o estenosis de los injertos). Los resultados del estudio RITA-2⁶ analizan la evolución de 1.018 pacientes con cardiopatía isquémica fundamentalmente estable, aleatorizados a ACTP o tratamiento médico. La incidencia de eventos a largo plazo (mediana de 7 años) muestra que una proporción importante de pacientes revascularizados con angioplastia, continúan con angina o la presentan nuevamente a pesar de haber sido revascularizados. Sin embargo, la prevalencia de angina de grado 2 o superior, inicialmente es baja en los pacientes tratados con angioplastia frente al tratamiento médico (19% vs. 36%; $p < 0,01$), pero esta diferencia no se mantiene en el tiempo y se iguala a los siete años en torno al 25-30%. Por su parte, un metaanálisis reciente publicado por Bangalore et al. mostró que la ICP se asocia con un beneficio clínico significativo dado por la disminución en el riesgo de presentar angina, en seguimientos menores de un año, uno a cinco años o incluso menores a cinco años, comparado con el tratamiento médico óptimo (RR, 1,20; 95% IC, 1,06–1,37)¹¹. El estudio ARTS II proporciona datos de la evolución en la época actual de los stents y la cirugía con conductos arteriales en la revascularización multivaso. Las cifras de muerte e infarto son similares; sin embargo, la tasa de angina al año se duplica en los pacientes tratados con stent respecto a los operados

(el 21 y el 11%; $p < 0,001$). Por tanto, la tasa de angina tras la revascularización quirúrgica oscila en torno al 20% en la mayoría de las series¹².

Criterios diagnósticos

La anamnesis es el paso más importante en la evaluación del paciente con angina crónica estable, en la cual se deben evaluar las características del dolor, a través de cinco componentes: la intensidad, la ubicación, la duración del dolor, los factores que lo provocan y los que lo alivian. Es así como se debe hacer una estratificación del riesgo mediante el descarte de enfermedad coronaria inestable y la clasificación de la sociedad canadiense⁵ para el seguimiento de los pacientes.

Es frecuente que pacientes con enfermedad aterosclerótica presenten disrupción en la pared endotelial con inestabilidad de las placas, lo cual puede manifestarse con cambios en las características clínicas de la angina haciéndose inestable; por ende es vital educar al paciente para identificar estos cambios en las manifestaciones clínicas.

Clasificación de la angina de pecho de la Sociedad Canadiense

Clase I

Actividad física ordinaria como caminar, subir escaleras no causa angina de pecho. La angina ocurre con esfuerzos mayores, rápidos o prolongados en el trabajo o la recreación.

Clase II

Ligera limitación para la actividad ordinaria. La angina se produce al caminar o subir escaleras rápidamente, caminar cuesta arriba, caminar o subir escaleras después de las comidas, en frío, bajo estrés emocional, o sólo durante pocas horas después del despertar. La angina de pecho se produce al caminar más de dos cuadras en plano y subir más de un tramo de escaleras ordinarias a un ritmo normal y en condiciones normales.

Clase III

Marcada limitación de la actividad física ordinaria. Angina que se produce al caminar menos de dos cuadras en plano y al subir menos de un tramo de escaleras en condiciones normales y en un ritmo normal.

Clase IV

Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin molestias; los síntomas de angina puede estar presentes en reposo.

Fuente: Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003.

Aspectos terapéuticos

En el manejo de la enfermedad coronaria estable es indispensable entender que en la actualidad el tratamiento médico y cualquier estrategia de revascularización son complementarios y no competitivos¹².

Tratamiento médico óptimo actual

El tratamiento médico óptimo actual de la enfermedad coronaria estable combina estrategias de cambios en el estilo de vida y medicamentos antiisquémicos como los nitratos, los betabloqueadores, los calcioantagonistas dihidropiridínicos, el inhibidor selectivo de la corriente I_f del nódulo sinusal (ivabradina) y los moduladores metabólicos antiisquémicos (trimetazidina y ranolazina). Estos medicamentos buscan controlar tanto la isquemia sintomática como asintomática a través de la vasodilatación arterial coronaria, la reducción del consumo de oxígeno y los mecanismos metabólicos a nivel miocárdico. Por su parte, la terapia antiplaquetaria dual luego de una intervención coronaria percutánea, las estatinas y los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (en pacientes con FEVI <40% y/o hipertensión arterial), previenen nuevos eventos coronarios⁶.

Tratamiento médico óptimo vs. revascularización miocárdica

En 1993, Sievers. et al.¹³ publicaron por primera vez un estudio pequeño que comparó la intervención coronaria percutánea con el tratamiento farmacológico. Se trató de un estudio en el cual se incluyeron 88 pacientes con enfermedad coronaria de un vaso, asintomáticos, los cuales fueron aleatorizados a tratamiento médico o ACTP sin stent. El seguimiento a 24 meses no mostró diferencias significativas en la tasa de eventos mayores o muerte. Posteriormente, estudios con una muestra limitada de pacientes como el ACME I y ACME II¹⁴, mostraron que el beneficio de la intervención percutánea se limitaba a mejorar el control de los síntomas de forma temprana, así como la tolerancia al ejercicio, y a disminuir la isquemia durante las pruebas de esfuerzo, sin encontrar una diferencia significativa en muerte o eventos cardiovasculares mayores.

El estudio SWISSI II que incluyó tan solo 201 pacientes con isquemia silente después de un infarto del miocardio, mostró una disminución en la isquemia recurrente luego de ACTP comparado con un grupo de tratamiento médico (12% vs. 29% respectivamente, $p=0,03$), asociado además con una mejoría significativa en la función ventricular izquierda (fracción de eyección de 57% vs. 49% respectivamente, $p=0,001$) y con una disminución absoluta en el número de eventos clínicos en el grupo de intervención¹². Sin embargo, este beneficio no se observó en pacientes con síntomas leves o asintomáticos sin isquemia documentada, tal como lo demostró el estudio AVERT¹⁵ donde se incluyeron 341 pacientes con angina estable en clase funcional I o II, con función ventricular preservada, los cuales fueron asignados a intervención percutánea ($n=177$) o tratamiento médico ($n=164$) con dosis altas de atorvastatina (80 mg/día). Con un seguimiento a 18 meses en donde el 13% de los pacientes en el grupo de atorvastatina presentaron eventos isquémicos frente al 21% en el grupo de ACTP ($p=0,048$), estos resultados estuvieron directamente relacionados con la reducción significativa en los niveles de LDL en el grupo de pacientes tratados con atorvastatina (reducción de un 46% en los niveles basales de LDL en el grupo de tratamiento médico vs. un 18% en el grupo de ACTP) y donde el único beneficio a favor de la ACTP se

demonstró en el control de los síntomas. Otras limitaciones importantes fueron el uso de stents en solo el 30% de los pacientes intervenidos, con lo cual las tasas de reestenosis son significativamente mayores a las actuales. El estudio RITA-2⁶ incluyó 1.018 pacientes con angina estable considerados candidatos para tratamiento con ACTP o terapia farmacológica, evaluando los resultados en un seguimiento promedio de 2,7 años. La muerte o el infarto de miocardio documentado ocurrió en el 6,3% de los pacientes tratados con ACTP y en el 3,3% del grupo de tratamiento médico ($p=0,02$). El tratamiento intervencionista solo se asoció con disminución en los síntomas, en especial en los pacientes con angina severa. Es importante anotar que estos resultados no son aplicables en la actualidad puesto que tan solo el 7,6% de los pacientes tratados en este estudio recibieron stent y existen diferencias abrumadoras con la terapia antiagregante utilizada en la actualidad.

Posteriormente, el MASS II incluyó 611 pacientes que fueron aleatorizados en tres grupos, 203 a cirugía, 205 a ACTP y 203 a tratamiento médico. Después de un seguimiento a 5 años el punto primario combinado de muerte infarto o necesidad de nueva revascularización se presentó en el 21,2% de los pacientes del grupo quirúrgico, 32,7% en el grupo de ACTP y 36% en el de tratamiento médico ($p=0,0026$). Esta diferencia se basó en la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización, la cual fue del 3,9% en cirugía, 11,2% en ACTP y 9,4% para el tratamiento médico y no se encontraron diferencias en la mortalidad entre los grupos. Sin embargo, hubo una diferencia significativa en el porcentaje libre de angina a favor del grupo de ICP al compararlo con el grupo de tratamiento médico (59% vs. 43%, respectivamente; $p<0,001$)¹².

El muy comentado estudio COURAGE⁷ incluyó 2.287 pacientes con angina estable en clase funcional I-II con la terapia farmacológica, y la presencia de al menos un vaso principal con lesión proximal mayor al 70%. Se excluyeron pacientes con falla cardiaca refractaria, angina de difícil control, compromiso severo de la función ventricular (FE menor 30%), pruebas de isquemia tempranamente positivas, revascularización por cualquier vía en los últimos seis meses y anatomía coronaria no susceptible de ICP. Este comparó el tratamiento farmacológico "óptimo" con metas muy estrictas frente al intervencionismo percutáneo con implante de *stents convencionales*. El objetivo primario fue evaluar un desenlace combinado de muerte e infarto del miocardio, con un objetivo secundario de muerte, infarto del miocardio, ataque cerebrovascular y hospitalizaciones por angina en cada paciente, con una media de seguimiento de 4,6 años. Las metas de tratamiento farmacológico incluyeron hemoglobina glicosilada en diabéticos menor a 7%, control en cifras de presión arterial y LDL cercano a 70 mg/dl. Los resultados mostraron la presencia del desenlace primario combinado en el 18,5% de los pacientes del grupo de terapia médica vs. 19% en el grupo de ICP, sin que exista una diferencia significativa (HR en el grupo de ICP: 1,05. IC; 95%: 0,87-1,27; $p=0,62$), con resultados similares en los objetivos secundarios. Sin embargo, la necesidad de nueva revascularización en el grupo de terapia médica fue mucho más alta en un total de 348 pacientes, mientras que el grupo de ICP esta fue necesaria en solo 228 pacientes, con una diferencia significativa (RR: 0,6. IC: 0,51-0,71; $p<0,001$). Posteriormente se realizó un análisis

de supervivencia extendido para determinar los beneficios de supervivencia a 15 años de los pacientes asignados a ICP¹². Los pacientes incluidos en el estudio original tenían angina estable o isquemia silente, hallazgos objetivos de isquemia por pruebas de estrés o cambios electrocardiográficos en reposo y arteriografía con una lesión de al menos el 70% en una arteria coronaria epicárdica. Los stents liberadores de medicamento solo estuvieron disponibles hasta seis meses después del inicio del estudio y solo se implantaron en el 3% de los pacientes. El seguimiento extendido fue a través del número de seguridad social de los pacientes que así lo permitieron. Estos números de seguridad social se ingresaron en la base de datos nacional y se buscaron muertes por cualquier causa entre 1999 y 2012. Los datos del seguimiento extendido estuvieron disponibles en 1.211 pacientes (53% del estudio original); la media de seguimiento extendido fue de 11,9 años (rango de 0-15,3 años). No se obtuvieron datos respecto a la necesidad de revascularización en los pacientes de seguimiento extendido. En la cohorte de pacientes de seguimiento extendido, ocurrieron 253 muertes en el grupo de ICP y 253 en el grupo de tratamiento médico (HR: 0,95; 95% IC, 0,79 a 1,13; $p=0,53$). La limitación más grande de este análisis de seguimiento extendido es la no disponibilidad de stents medicados ni de pruebas funcionales como el flujo de reserva fraccional para la época de inicio del estudio. Por lo anterior, en la actualidad se encuentra en curso el estudio ISCHEMIA (*ClinicalTrials.gov number NCT01471522*), el cual intenta evaluar si las nuevas técnicas de revascularización miocárdica más tratamiento médico óptimo, reducen la tasa de muerte de causa cardiovascular o infarto del miocardio comparado con manejo conservador con tratamiento médico óptimo solo; los resultados de este estudio están previstos para el año 2019.

El subestudio del COURAGE¹⁶ que comparó una estrategia de intervención con el tratamiento médico en pacientes con isquemia documentada en la perfusión miocárdica, demostró una disminución en el territorio isquémico con ACTP (22,7 vs. 20,5%, $p=0,0001$), beneficio que es aún mayor en los pacientes que presentan territorios isquémicos mayores al 15% con un grado de compromiso isquémico de moderado a severo, con una disminución de la isquemia del 78 vs. 52% ($p=0,007$). Esta reducción en el territorio isquémico se asoció con disminución en el riesgo de infarto o muerte de causa cardiovascular.

El efecto pronóstico de la revascularización fue estudiado en un metaanálisis, el cual incluyó 24 estudios con 3.088 pacientes con disfunción ventricular izquierda (FE: $32 \pm 8\%$) en quienes se realizaron estudios de viabilidad con talio o ecocardiograma de estrés con dobutamina; el seguimiento promedio fue de 25 meses. En los pacientes con viabilidad documentada la revascularización se asoció con una reducción del 80% en la mortalidad frente al tratamiento médico, este beneficio es aún mayor en pacientes con mala función ventricular izquierda y no se encontró en pacientes sin viabilidad a pesar de tener mala función ventricular¹².

El estudio BARI 2 D (By-Pass Angioplasty Revascularization Investigation 2 DM), aleatorizó un total de 2.368 pacientes diabéticos con enfermedad coronaria estable a un grupo de tratamiento médico óptimo, y a un grupo de revascularización quirúrgica o percutánea. A los tres años de seguimiento no se encontró diferencia en el desenlace primario de

mortalidad por cualquier causa entre los dos grupos. Sin embargo, el grupo asignado a revascularización tuvo menor número de nuevos episodios de angina (37% frente a 51%, $p<0,001$), así como menor necesidad de nuevos procedimientos de revascularización (18% frente a 33%, $p<0,001$)¹⁷.

La comparación entre revascularización (quirúrgica o ACTP) frente a tratamiento médico en calidad de vida ha demostrado aportar un beneficio significativo para la estrategia invasiva en cuanto a disminución de la angina y de la necesidad de medicamentos antianginosos, así como mejoría en la capacidad de ejercicio y calidad de vida. En el estudio RITA-2 y COURAGE se evaluó de forma sistemática la calidad de vida y la frecuencia de la angina en los dos grupos, encontrando que el beneficio de la revascularización solo se mantiene hasta los 24 meses, posterior a lo cual se igualan los resultados en las dos poblaciones¹².

El Colegio Colombiano de Hemodinamia recomienda la angioplastia con stent liberadores de fármacos en:

- Pacientes con enfermedad coronaria estable en quienes la angina no se controla adecuadamente con el tratamiento médico y/o interfiere con la actividad cotidiana del paciente, siempre que la estenosis coronaria sea significativa.
- Pacientes con angina ligera o ausente cuando una lesión severa genere un área al menos moderada de isquemia (mayor al 10%) o viabilidad, demostrada en pruebas complementarias.
- Pacientes sintomáticos que no toleren de forma adecuada el tratamiento con medicamentos antianginosos por efectos secundarios de los mismos.
- Pacientes con enfermedad coronaria estable asociada con disfunción ventricular izquierda sintomática (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 40\%$), en presencia de miocardio isquémico o viable.
- Pacientes que deban ser intervenidos quirúrgicamente de una cirugía extracardiaca mayor (aneurisma aórtico, derivación aortofemoral, cirugía abdominal mayor) y que presenten estenosis coronaria significativa que condicione isquemia severa (siempre y cuando no retrase un procedimiento urgente o emergente).

El Colegio Colombiano de Hemodinamia podría recomendar la angioplastia con stent liberadores de fármacos en:

- Pacientes asintomáticos o con síntomas mínimos que tengan ocupaciones de alto riesgo (pilotos, etc.).
- Pacientes con enfermedad coronaria estable asintomáticos o con síntomas mínimos sin documento de isquemia significativa en las pruebas complementarias.
- Pacientes con enfermedad coronaria estable asintomáticos o con síntomas mínimos sin documento de isquemia significativa en las pruebas complementarias.
- Pacientes con enfermedad coronaria estable asociada con disfunción ventricular izquierda asintomática, en ausencia de miocardio isquémico o viable.

- En paciente asintomáticos o con síntomas mínimos que prefieren una intervención en lugar de tratamiento farmacológico.

Comparación entre stents liberadores de fármaco vs. stents metálicos

Varios metaanálisis de estudios aleatorizados que comparan generaciones tempranas de stents liberadores de fármaco (SLF) con stents metálicos (SM), han reportado tasas similares de mortalidad, muerte por causa cardíaca e infarto del miocardio no fatal, pero con una reducción de riesgo relativo del 50-70% en la necesidad subsecuente de intervenir el vaso tratado con SLF¹⁸. Nuevas generaciones de SLF con *struts* delgados, polímeros biodegradables y agentes antiproliferativos, tienen fuertes ventajas de eficacia y seguridad comparada con la generación temprana de SLF y stents metálicos: estos stents de nueva generación, comparados con generaciones tempranas de SLF, reducen la necesidad de repetir la revascularización un 10-20%; además existe una reducción cercana al 50% de trombosis tardía, probable o definitiva con los stents de última generación¹².

Un metaanálisis que incluyó más de 76 estudios aleatorizados con 117.762 pacientes, no encontró disminución en el riesgo de mortalidad al comparar los SLF con SM; sin embargo, sí evidenció una reducción del 20-35% en las tasas de infarto del miocardio con los SLF (excepto con el liberador de paclitaxel)¹⁸. Al comparar una nueva generación de SLF como lo es el everolimus frente a una generación temprana de SLF con liberación de paclitaxel, un metaanálisis que incluyó tres estudios aleatorizados con 4.989 pacientes, reportó una reducción en el riesgo de muerte (3,2% vs. 5,1%; HR 0,65; IC: 0,49-0,86), así como una disminución significativa de infarto del miocardio y trombosis del stent a favor del everolimus en un seguimiento promedio de tres años¹⁹.

Recomendaciones del Consenso del Colegio Colombiano de Hemodinamia

Se recomienda el uso de SLF para el tratamiento percutáneo de los pacientes con enfermedad coronaria estable, siempre y cuando no tengan contraindicación para la doble terapia antiplaquetaria.

Revascularización miocárdica quirúrgica vs. intervención coronaria percutánea

A pesar del aumento de comorbilidades como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad renal crónica en los pacientes llevados a revascularización miocárdica quirúrgica se ha visto que la mortalidad hospitalaria y a los 30 días disminuyó del 4,0 y 4,2% en el año 2000, al 2,7% y 3,0% para el 2012 respectivamente. Esto se explica por el incremento en el uso de la arteria mamaria interna en más del 90% de los procedimientos de revascularización, la reducción en el número de puentes venosos, el aumento de adherencia a las guías de revascularización, el incremento en las competencias del grupo de enfermería y el ingreso ambulatorio a rehabilitación cardíaca, así como otros factores técnicos y quirúrgicos

que rodean este tipo de intervención (la circulación extracorpórea, la anestesia cardiovascular, etc.), y protocolos pre y pos operatorios tanto en salas generales como en las unidades de cuidado intensivo que complementan y permiten estos nuevos y buenos resultados²⁰.

Compromiso de la arteria descendente anterior

Existen varias discusiones respecto al tipo de revascularización miocárdica (RVM) ya sea quirúrgica o ICP en pacientes con compromiso de la porción proximal de la arteria descendente anterior, en las que un primer metaanálisis²¹ que incluyó 9 estudios aleatorizados con 1.210 pacientes y seguimiento promedio de 5 años, no mostró diferencias significativas en mortalidad, infarto del miocardio y ACV, con resultados similares en un segundo metaanálisis²² que incluyó 6 estudios aleatorizados y 2 no aleatorizados con 1.952 pacientes y seguimiento a 4 años. Sin embargo, los pacientes llevados a ICP presentaron tres veces más riesgo de angina recurrente y cinco veces más necesidad de nueva RVM, aclarando que la mayoría de los estudios incluidos en estos metaanálisis usaban SM mientras que con SLF había una reducción marcada en la necesidad de repetir la revascularización.

El Colegio Colombiano de Hemodinamia recomienda la angioplastia con stent liberadores de fármacos en:

- Enfermedad coronaria severa de dos vasos con estenosis proximal de la arteria descendente anterior.
- Enfermedad coronaria severa de un vaso con estenosis proximal de la arteria descendente anterior.

Compromiso del tronco

En cuanto al compromiso del tronco de la coronaria izquierda, la revascularización miocárdica quirúrgica fue por muchos años la forma estándar para el tratamiento de pacientes con compromiso significativo del tronco basado en el estudio CASS¹², y en donde existen dos características fisiopatológicas en contra del éxito de la ICP en este tipo de lesiones; la primera es que más del 80% de las lesiones comprometen la bifurcación y la segunda es que más del 80% tienen enfermedad coronaria multivaso⁶. En el estudio SYNTAX²³ se incluyó un grupo preespecificado de 705 pacientes con lesión predominante en la porción distal del tronco luego de aleatorizarlos a revascularización miocárdica quirúrgica o ICP, sin encontrar una diferencia significativa en el desenlace primario compuesto de eventos cardiovasculares, muerte e infarto del miocardio en el seguimiento a 5 años; sin embargo, existe una mayor tasa de ACV en el grupo de revascularización quirúrgica (4,3% vs. 1,5% p=0,03), pero con menor riesgo de repetir la RVM frente a la ICP (15,5% vs. 26,7% p<0,001). Al evaluar los resultados de los eventos cardiovasculares mayores según el puntaje SYNTAX, se encontró que en puntajes de riesgo bajo (entre 0-22) e intermedio (entre 23-32) no existía una diferencia significativa entre los dos métodos de revascularización (p=0,74 y p=0,8 respectivamente), mientras que en el grupo de alto riesgo

(mayor a 32 puntos) existía una diferencia numérica a favor de la revascularización quirúrgica (14,1% vs. 20,9% $p=0,11$) así como una reducción significativa en la necesidad de repetir la revascularización (11,6% vs. 34,1% $p<0,001$). Por su parte, el estudio PRECOMBAT²⁴ que aleatorizó 600 pacientes con compromiso del tronco a ICP vs. revascularización quirúrgica, no encontró diferencia en el desenlace combinado compuesto de muerte, infarto del miocardio, ACV y necesidad de repetir la revascularización (8,7% vs. 6,7% $p=0,37$); esta diferencia se mantuvo entre los dos grupos en el seguimiento a dos años. En un registro¹² se evaluó la ICP con stents metálicos y SLF frente a revascularización quirúrgica y no se encontraron diferencias significativas en los desenlaces de muerte, infarto o ACV.

Recientemente se han publicado dos estudios aleatorizados que comparan la ICP en tronco frente a la revascularización miocárdica quirúrgica. El primero de estos es el EXCEL (Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization)²⁵, en el cual se incluyeron 1.905 pacientes; 948 de ellos fueron aleatorizados al grupo de ICP y 957 al grupo de revascularización quirúrgica. Dichos pacientes tenían estenosis del tronco mayor al 70%, o estenosis del 50-70% con pruebas invasivas o no invasivas que comprobaran su compromiso hemodinámico, al igual que un puntaje SYNTAX menor de 32. En el grupo de la ICP se usó en el 80% de los casos la ultrasonografía intravascular, cuya práctica se ha asociado con mejores resultados de supervivencia. El desenlace primario compuesto evaluado fue muerte por cualquier causa, ataque cerebrovascular e infarto del miocardio, que ocurrió en el 15,4% de los pacientes asignados al grupo ICP, frente al 14,7% en el grupo de revascularización quirúrgica, lo cual demuestra no inferioridad entre ambas estrategias de tratamiento (diferencia de 0,7 puntos porcentuales; $p=0,02$ para no inferioridad) con una media de seguimiento de tres años. Incluso a los 30 días hubo superioridad en el desenlace primario compuesto a favor de la ICP (HR, 0,61; 95% IC, 0,42 a 0,88; $p=0,008$ para superioridad), superioridad que fue conducida por un menor número de infartos entre los pacientes llevados a ICP.

Sin embargo, de manera simultánea se publicó el estudio NOBLE (Nordic-Baltic-British left main revascularisation study)²⁶ en el que se incluyeron en total 1.201 pacientes, de los cuales 598 fueron aleatorizados a ICP y 603 a revascularización quirúrgica. Los pacientes incluidos en el estudio tenían estenosis del tronco > 50%, o lesiones ostiales con un flujo de reserva fraccional (FFR) menor a 0,8, y no más de tres lesiones coronarias complejas adicionales, pese a lo cual no se calculó el puntaje SYNTAX antes de realizar las intervenciones y el IVUS se usó solo en el 75% de los casos. Los eventos cardiovasculares mayores (muerte por cualquier causa, infarto del miocardio no relacionado con el procedimiento, necesidad de repetir la revascularización y ataque cerebrovascular) fueron el desenlace primario compuesto evaluado, el cual se presentó en un 29% en el grupo asignado a ICP, frente a un 19% en el grupo de revascularización quirúrgica, excediendo el límite de no inferioridad propuesto en el estudio (HR:1,48, límite de no inferioridad propuesto HR 1,35), resultado que no concuerda con el obtenido en el estudio EXCEL.

Aunque existen ciertas diferencias en los materiales y métodos usados en estos dos estudios (ejemplo: tipo de SLF usado, cálculo previo del puntaje SYNTAX), los resultados presentados por el estudio EXCEL abren una opción de tratamiento para cierto grupo de pacientes que por condiciones de riesgo, edad, fragilidad, etc., no sean candidatos para una intervención quirúrgica, siempre y cuando sean valorados en conjunto por un "heart team". La media de seguimiento promedio de ambos estudios fue de tres años, por lo que se esperan resultados a largo plazo para definir una posición aún más objetiva en este grupo de pacientes.

El Colegio Colombiano de Hemodinamia recomienda la angioplastia con stent liberadores de fármacos en:

- Enfermedad coronaria del tronco con puntaje SYNTAX < 22.
- Enfermedad del tronco luego de una discusión por el *heart team*.

El Colegio Colombiano de Hemodinamia podría recomendar la angioplastia con stent liberadores de fármacos en:

- Enfermedad coronaria del tronco con puntaje SYNTAX 23-32.

El Colegio Colombiano de Hemodinamia NO recomienda la angioplastia con stent liberadores de fármacos en:

- Enfermedad coronaria del tronco con puntaje SYNTAX >32.

Compromiso severo de tres vasos coronarios

En los pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos el estudio SYNTAX²⁷ que aleatorizó 1.800 pacientes, determinó que los pacientes con un puntaje SYNTAX intermedio o alto se beneficiaban de revascularización quirúrgica (RVMQx) por una disminución significativa de la mortalidad, infarto del miocardio y necesidad de repetir la revascularización (22,6% RVMQx vs. 37,9% ICP riesgo intermedio, $p=0,0008$ y 24,1% RVMQx vs. 41,9% ICP riesgo alto, $p=0,005$).

El Colegio Colombiano de Hemodinamia recomienda la angioplastia con stent liberadores de fármacos en:

Enfermedad coronaria severa de tres vasos con puntaje SYNTAX < 22.

El Colegio Colombiano de Hemodinamia podría recomendar la angioplastia con stent liberadores de fármacos en:

- Pacientes con enfermedad multivazo en quienes la sobrevida está amenazada, aunque los síntomas estén controlados con el tratamiento médico que padezcan:

- Enfermedad de tres vasos que incluye la descendente anterior proximal, aunque la función ventricular esté conservada.
- Lesión de tres vasos que no incluye la descendente anterior proximal, pero con disfunción ventricular.
- Enfermedad de dos vasos que incluye la descendente anterior proximal y presencia de disfunción ventricular.

Colegio Colombiano de Hemodinamia NO recomienda la angioplastia con stent liberadores de fármacos en:

- Enfermedad coronaria severa de tres vasos con puntaje SYNTAX 23-32.
- Enfermedad coronaria severa de tres vasos con puntaje SYNTAX > 32.

Uso del flujo de reserva de flujo fraccional

El flujo de reserva fraccional (FFR) es una medida estándar para calcular la severidad funcional de la lesión a través de un cálculo fisiológico. Estudios iniciales sugerían que el punto de corte de 0,75 era relevante para identificar lesiones que producen isquemia, pero posteriormente el punto de corte de 0,8 fue ganando aceptación y su rol clínico fue validado en diferentes estudios. El FFR es muy útil en pacientes sometidos a cateterismo diagnóstico sin pruebas de detección de isquemia previa y lesiones limítrofes en aquellos con enfermedad coronaria multivaso. El concepto de evitar un tratamiento innecesario de las lesiones que no son relevantes desde el punto de vista hemodinámico fue demostrado en los estudios DEFER y FAME^{28,29}. El primero de estos aleatorizó 375 pacientes electivos a ICP con lesiones mayores al 50% en vasos con diámetros mayores a 2,5 mm en 3 grupos, grupo 1: pacientes con FFR > 0,75 que diferían del procedimiento (n=91), grupo 2: pacientes con FFR > 0,75 a quienes se les realizó ICP con stent (n=90), y el grupo 3: pacientes con FFR <0,75 a los que se les realizó ICP con stent (n=144). Hubo un seguimiento del 97% de los pacientes a los 5 años, y una tasa de infarto de miocardio y muerte de 3,3%, 15,7% y del 7,9% en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente, diferencia que fue estadísticamente significativa al comparar al grupo 2 con los otros dos grupos (p=0,003); lo anterior indica que realizar intervenciones en vasos en los que no se demuestre compromiso hemodinámico aumenta de manera significativa los riesgos luego del procedimiento. Por su parte, en el estudio FAME, aleatorizado, controlado, multicéntrico con un total de 1.005 pacientes con enfermedad coronaria de al menos dos arterias coronarias principales con estenosis mayores al 50% se aleatorizaron dos grupos a los que se les realizó ICP guiada por angiografía (n=496) o por FFR <0,80 (n=509). El desenlace primario compuesto a 1 año fue muerte, infarto del miocardio no fatal y necesidad de revascularización, el cual fue significativamente mayor en el grupo guiado por angiografía frente al grupo guiado por FFR (18,3% vs. 13,2%, p=0,02); además se implantó un mayor número de stents en el grupo guiado por angiografía (2,7±1,2 vs. 1,9±1,3, p<0,001). En un análisis subsecuente se examinó la relación con el porcentaje angiográfico de la lesión y se determinó que el 65% de las lesiones entre el 50-70% no eran

funcionalmente significativas, lo que evitaría el implante de stents en el 65% de los pacientes.

Posteriormente, se desarrolló el estudio FAME 2³⁰, que incluía pacientes con enfermedad coronaria estable con al menos una lesión con estenosis funcionalmente significativa (FFR<0,8), aleatorizándose a una estrategia de tratamiento médico óptimo frente a ICP guiada por el FFR. Este estudio planeado para 1.632 pacientes finalizó de manera prematura e incluyó solo 888 pacientes dada la alta tasa de incidencia del desenlace primario compuesto de muerte, infarto del miocardio o revascularización miocárdica en el grupo de tratamiento médico óptimo frente al grupo de ICP guiada por FFR (12,7% vs. 4,3% respectivamente, p<0,001); dicho resultado fue conducido principalmente por la necesidad de revascularización urgente. Sin embargo, la interpretación del FAME 2 es complicada puesto que se trata de un estudio abierto en el que la decisión de revascularización urgente definida como isquemia persistente (síndrome coronario agudo), solo estuvo presente en el 50% de los pacientes llevados a RVM del grupo designado a tratamiento médico óptimo.

El Colegio Colombiano de Hemodinamia recomienda:

- El uso de FFR para identificar lesiones hemodinámicamente significativas cuando no se dispone de pruebas de isquemia.
- Tratar la lesión cuando el FFR sea <0,80 en pacientes con síntomas de angina o prueba de estrés positiva para isquemia.

El Colegio Colombiano de Hemodinamia NO recomienda la angioplastia con stent liberadores de fármacos en:

- Lesiones intermedias (50-70% de estenosis) sin evidencia de un FFR < 0,80.

Consideraciones especiales

Es importante recordar que la elección del método de revascularización se basará en:

- Riesgo de morbilidad y mortalidad perioperatorias, calculados por puntajes de riesgo como el EuroScore II y el STS.
- Probabilidad de éxito, lesiones técnicamente adecuadas para angioplastia o cirugía, determinado por el puntaje SYNTAX.
- Riesgo de reestenosis u oclusión del injerto.
- Posibilidad de revascularización completa. En caso de ACTP con SLF preguntarse, ¿Hay una probabilidad alta de que la ACTP proporcione una revascularización completa similar a la de la cirugía?
- Experiencia del centro hospitalario en cirugía cardíaca y en intervencionismo coronario.
- Pacientes diabéticos con enfermedad coronaria severa de tres vasos o tronco, considerar como primera opción

la revascularización miocárdica quirúrgica independientemente del puntaje SYNTAX.

- Preferencias del paciente.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979;301:61–8.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87:1001–19.
- Seshadri N, Whitlow PL, Acharya N, et al. Emergency coronary artery bypass surgery in the contemporary percutaneous coronary intervention era. *Circulation.* 2002;106:2346–50.
- National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases.* Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al., Task Force Members. 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.
- Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1161–70.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503–16.
- Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med.* 2015;373:1937–46.
- Fuster V, Badimon L, Chesebro J, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992;326:242–50.
- Daly CA, Clemens F, Danchin N, et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologist in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J.* 2005;26:996–1010.
- Purnani S, Korley F, Gopaul R, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:476–90.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al., Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541–619.
- Sievers N, Hamm CW, Kuck KH, et al. Medical therapy versus PTCA: a prospective, randomized trial in patients with asymptomatic coronary single-vessel disease (abstr). *Circulation.* 1993;88 Suppl I:I297.
- Hartigan PM, Giacomini JC, Parisi AF, et al. Two- to three-year follow-up of patients with single-vessel coronary artery disease randomized to PTCA or medical therapy (results of a VA cooperative study), Veterans Affairs Cooperative Studies Program ACME Investigators. *Angioplasty Compared to Medicine.* *Am J Cardiol.* 1998;82:1445–50.
- Pitt B, Waters D, Title LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease, Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:70–6.
- Shaw LJ, Berman DS, Boden WE, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117:1283–91.
- Frye RL, August P, Brooks MM, et al., BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:2503–15.
- Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation.* 2012;125:2873–91.
- Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6625.
- McNeely C, Markwell S, Vassileva C. Trends in patient characteristics and outcomes of coronary artery bypass grafting in the 2000 to 2012 medicare population. *Ann Thorac Surg.* 2016;102:132–8.
- Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1:483–91.
- Aziz O, Rao C, Panesar SS, et al. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass vs. percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ.* 2007;334:617.
- Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation.* 2010;121:2645–53.
- Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Randomized trial of stents vs. bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2011;364:1718–27.
- Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2016;375:2223–35.
- Mäkikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;388(10061):2743–52.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:961–72.
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2105–11.

29. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve vs. angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213–24.
30. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI vs. medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991–1001.