

Artículo especial

Guía ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica



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

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

Autores/miembros del Grupo de Trabajo: Franz-Josef Neumann* (coordinador de la ESC) (Alemania), Miguel Sousa-Uva*^o (coordinador de la EACTS) (Portugal), Anders Ahlsson^o (Suecia), Fernando Alfonso (España), Adrian P. Banning (Reino Unido), Umberto Benedetto^o (Reino Unido), Robert A. Byrne (Alemania), Jean-Philippe Collet (Francia), Volkmar Falk^o (Alemania), Stuart J. Head^o (Países Bajos), Peter Jüni (Canadá), Adnan Kastrati (Alemania), Akos Koller (Hungría), Steen D. Kristensen (Dinamarca), Josef Niebauer (Austria), Dimitrios J. Richter (Grecia), Petar M. Seferović (Serbia), Dirk Sibbing (Alemania), Giulio G. Stefanini (Italia), Stephan Windecker (Suiza), Rashmi Yadav^o (Reino Unido) y Michael O. Zembala^o (Polonia)

Revisores del documento: William Wijns (coordinador de revisión de la ESC) (Irlanda), David Glineur^o (coordinador de revisión de la EACTS) (Canadá), Victor Aboyans (Francia), Stephan Achenbach (Alemania), Stefan Agewall (Noruega), Felicità Andreotti (Italia), Emanuele Barbato (Italia), Andreas Baumbach (Reino Unido), James Brophy (Canadá), Héctor Bueno (España), Patrick A. Calvert (Reino Unido), Davide Capodanno (Italia), Piroze M. Davierwala^o (Alemania), Victoria Delgado (Países Bajos), Dariusz Dudek (Polonia), Nick Freemantle^o (Reino Unido), Christian Funck-Brentano (Francia), Oliver Gaemperli (Suiza), Stephan Gielen (Alemania), Martine Gilard (Francia), Bulent Gorenek (Turquía), Joerg Haasenritter (Alemania), Michael Haude (Alemania), Borja Ibáñez (España), Bernard Jung (Francia), Anders Jeppsson^o (Suecia), Demosthenes Katritsis (Grecia), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh^o (Bélgica), Adelino Leite-Moreira^o (Portugal), Lars H. Lund (Suecia), Franciesco Maisano (Suiza), Julinda Mehilli (Alemania), Bernhard Metzler (Austria), Gilles Montalescot (Francia), Domenico Pagano^o (Reino Unido), Anna Sonia Petronio (Italia), Massimo Franciesco Piepoli (Italia), Bogdan A. Popescu (Rumanía), Rafael Sádaba^o (España), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Sigmund Silber (Alemania), Iain A. Simpson (Reino Unido), David Sparv (Suecia), Giuseppe Tavilla^o (Países Bajos), Holger Thiele (Alemania), Petr Tousek (República Checa), Eric Van Belle (Francia), Pascal Vranckx (Bélgica), Adam Witkowski (Polonia), José Luis Zamorano (España) y Marco Roffi (supervisor de la ESC para las GPC) (Suiza)

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.11.010>

*Autores para correspondencia:

Franz-Josef Neumann, Department of Cardiology and Angiology II, University Heart Centre Freiburg-Bad Krozingen, Suedring 15, 79189 Bad Krozingen, Alemania.
Tel.: +49 7633 402 2000, Fax: +49 7633 402 2009.

Correo electrónico: franz-josef.neumann@universitaets-herzzentrum.de (F.J. Neumann).

Miguel Sousa-Uva, Cardiac Surgery Department, Hospital Santa Cruz, Ave. Prof. Reynaldo dos Santos, 2790-134 Carnaxide, Portugal. Tel.: +351 210 433 163, Fax: +351 21 424 13 88; Cardiovascular Research Centre, Department of Surgery and Physiology, Faculty of Medicine-University of Porto, Alameda Prof. Hernani Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal.
Correo electrónico: migueluva@gmail.com (M. Sousa-Uva).

^oEn representación de la *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS).

La lista de miembros del Comité para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica de la ESC y de la EACTS y revisores del documento representantes de las sociedades nacionales de cardiología se recoge en el anexo.

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

Asociaciones: *Acute Cardiovascular Care Association* (ACCA), *European Association of Preventive Cardiology* (EAPC), *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI), *European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions* (EAPCI), *European Heart Rhythm Association* (EHRA) y *Heart Failure Association* (HFA).

Consejos: *Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions*, *Council for Cardiology Practice*, *Council on Cardiovascular Primary Care*, *Council on Stroke* y *Council on Valvular Heart Disease*.

Grupos de Trabajo: Enfermedades Aórticas y Vasculares Periféricas, Farmacoterapia Cardiovascular, Fisiopatología Coronaria y Microcirculación, Trombosis.

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

Este documento se ha publicado simultáneamente con la autorización de *European Heart Journal* y *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. Reservados todos los derechos.

© 2018 European Society of Cardiology. Los documentos son idénticos a excepción de diferencias mínimas respecto al estilo y la ortografía requeridos por las normas de estilo de cada publicación. Se pueden utilizar ambas referencias a la hora de citar el artículo.

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

Palabras clave:

Angina estable • Cirugía de revascularización coronaria • Enfermedad arterial coronaria estable • Enfermedad coronaria • Escala SYNTAX • Estratificación del riesgo • Guías de práctica clínica • *Heart team* • Infarto de miocardio • Infarto de miocardio con elevación del segmento ST • Intervención coronaria percutánea • Isquemia miocárdica • Recomendación • Revascularización • Revascularización miocárdica • Síndromes coronarios agudos • *Stents* • *Stents* farmacoactivos • *Stents* metálicos • Tratamiento antitrombótico • Tratamiento médico

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.11.012>

0300-8932/\$ - see front matter © 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados

TABLA DE CONTENIDOS

Abreviaturas	3	6.3.1.2. Estrategias y resultados de la revascularización	18
1. Preámbulo	4	6.3.2. Cirugía de revascularización coronaria	19
2. Introducción	5	6.3.3. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía de revascularización coronaria	19
2.1. ¿Qué hay nuevo en la edición de 2018?	6	6.4. Lagunas en la evidencia	19
3. Herramientas diagnósticas para guiar la revascularización miocárdica	7	7. Revascularización en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST	20
3.1. Herramientas diagnósticas no invasivas	7	7.1. Retrasos	20
3.1.1. Evaluación de la isquemia miocárdica	7	7.2. Selección de la estrategia de reperfusión	20
3.1.2. Evaluación de la viabilidad miocárdica en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria	7	7.3. Angioplastia primaria	21
3.2. Herramientas diagnósticas invasivas	7	7.4. Intervención coronaria percutánea después de trombolisis y en pacientes con diagnóstico tardío	21
3.2.1. Reserva fraccional de flujo basada en mediciones de presión	7	7.5. Lagunas en la evidencia	22
3.2.1.1. Uso de la reserva fraccional de flujo en pacientes con estenosis coronarias de grado intermedio, incluidas las estenosis en tronco común izquierdo	7	8. Revascularización miocárdica de pacientes con insuficiencia cardíaca	22
3.2.1.2. Uso de la reserva fraccional de flujo para identificar lesiones que requieren revascularización en pacientes con enfermedad coronaria multivazo sometidos a intervención coronaria percutánea	8	8.1. Insuficiencia cardíaca crónica	22
3.2.1.3. Tratamiento guiado por la reserva fraccional de flujo frente a tratamiento médico en pacientes con enfermedad coronaria	8	8.1.1. Recomendaciones sobre la revascularización miocárdica de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica	22
3.2.2. Otros índices derivados de la fisiología coronaria	8	8.1.2. Reconstrucción ventricular y resección de aneurismas	23
3.2.3. Uso de la reserva fraccional de flujo e índices derivados de la fisiología coronaria en pacientes con estenosis aórtica grave	8	8.2. Insuficiencia cardíaca aguda y <i>shock</i> cardiogénico	23
3.2.4. Uso de la imagen intravascular para la evaluación diagnóstica de la estenosis	9	8.2.1. Revascularización	23
3.3. Lagunas en la evidencia	9	8.2.2. Asistencia circulatoria mecánica	24
4. Proceso de toma de decisiones e información para el paciente	9	8.2.2.1. Balón de contrapulsación intraaórtico	24
4.1. Información para el paciente y consentimiento informado	9	8.2.2.2. Oxigenador extracorpóreo de membrana	24
4.2. Toma de decisiones multidisciplinaria (<i>Heart team</i>)	10	8.2.2.3. Dispositivos percutáneos de asistencia ventricular izquierda	24
4.3. Momento idóneo para la revascularización	10	8.2.2.4. Dispositivos de asistencia ventricular izquierda implantados quirúrgicamente	24
5. Revascularización en la enfermedad coronaria estable	11	8.3. Lagunas en la evidencia	24
5.1. Fundamentos para la revascularización	11	9. Revascularización de pacientes con diabetes	24
5.2. Revascularización basada en la evidencia	11	9.1. Evidencia sobre la revascularización miocárdica	25
5.2.1. Revascularización mediante intervención coronaria percutánea	12	9.2. Tipo de revascularización miocárdica	25
5.2.2. Revascularización mediante cirugía de revascularización coronaria	12	9.2.1. Ensayos clínicos aleatorizados	25
5.3. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía de revascularización coronaria	12	9.2.2. Metanálisis sobre cirugía de revascularización coronaria frente a intervención coronaria percutánea en pacientes con diabetes	26
5.3.1. Criterios para la toma de decisiones	12	9.3. Revascularización mediante intervención coronaria percutánea	26
5.3.1.1. Predicción de la mortalidad quirúrgica	12	9.4. Tratamiento antitrombótico	26
5.3.1.2. Complejidad anatómica de la enfermedad coronaria	12	9.5. Metformina	26
5.3.1.3. Revascularización completa	13	9.6. Lagunas en la evidencia	26
5.3.2. Enfermedad coronaria solo de la descendente anterior izquierda proximal	16	10. Revascularización de pacientes con enfermedad renal crónica	27
5.3.3. Enfermedad coronaria del tronco común izquierdo	16	10.1. Evidencia disponible para la revascularización y recomendaciones	27
5.3.4. Enfermedad coronaria multivazo	17	10.2. Prevención de la nefropatía inducida por contraste	27
5.4. Lagunas en la evidencia	18	10.3. Lagunas en la evidencia	27
6. Revascularización en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	18	11. Revascularización de pacientes que requieren intervenciones valvulares	27
6.1. Estrategia invasiva temprana frente a estrategia conservadora	18	11.1. Indicación primaria para las intervenciones valvulares	27
6.2. Momento idóneo para la angiografía y la intervención	18	11.2. Indicación primaria para la revascularización miocárdica	28
6.3. Tipo de revascularización	18	11.2.1. Valvulopatía aórtica	28
6.3.1. Intervención coronaria percutánea	18	11.2.2. Valvulopatía mitral	28
6.3.1.1. Aspectos técnicos	18	11.3. Lagunas en la evidencia	28
		12. Enfermedad arterial periférica concomitante	28
		12.1. Prevención del ACV asociado con enfermedad carotídea y revascularización miocárdica	28
		12.2. Enfermedad coronaria y periférica concomitantes	29
		13. Repetición de la revascularización	29
		13.1. Fracaso temprano del injerto	29
		13.2. Fracaso agudo de la intervención coronaria percutánea	30
		13.3. Progresión de la enfermedad y fracaso tardío del injerto	30
		13.3.1. Repetición de la cirugía de revascularización coronaria o la intervención coronaria percutánea	30

EC: enfermedad coronaria
 ECA: ensayo clínico aleatorizado
 ECG: electrocardiograma
 ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana
 ECMV: enfermedad coronaria multivascular
 ERC: enfermedad renal crónica
 ESC: Sociedad Europea de Cardiología
 FA: fibrilación auricular
 FE: fracción de eyección
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
 GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa
 HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, ancianos, drogas/alcohol
 HBPM: heparina de bajo peso molecular
 HNF: heparina no fraccionada
 HR: *hazard ratio*
 HRP: alta reactividad plaquetaria
 i.v.: intravenoso
 IAM: infarto agudo de miocardio
 IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
 IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
 IBP: inhibidor de la bomba de protones
 IC: insuficiencia cardíaca
 IC95%: intervalo de confianza del 95%
 IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
 ICP: intervención coronaria percutánea
 iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas
 IM: infarto de miocardio
 IMi: insuficiencia mitral
 INR: razón internacional normalizada
 IVS: injerto de vena safena
 IVUS: ecografía intravascular
 MACCE: eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores
 MACE: eventos adversos cardíacos mayores
 MINOCA: infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva
 NACO: anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K
 NIC: nefropatía inducida por contraste
 NNT: número de pacientes que es necesario tratar
 NYHA: *New York Heart Association*
 OCT: tomografía de coherencia óptica
 OI: orejuela izquierda
 OMV: obstrucción microvascular
 OR: *odds ratio*
 ORE: orificio regurgitante efectivo
 PCM: primer contacto médico
 Pd/Pa: cociente de presión distal y presión proximal
 PET: tomografía por emisión de positrones
 PET-FDG: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa
 RFF: reserva fraccional de flujo
 RFF-TC: reserva fraccional de flujo derivada de TC
 RLD: revascularización de la lesión diana
 RLV: revascularización del vaso diana
 RMC: resonancia magnética cardíaca
 RMC-RTG: resonancia magnética cardíaca con realce tardío de gadolinio
 RR: riesgo relativo
 RVAQ: reemplazo valvular aórtico quirúrgico
 RVQ: reconstrucción ventricular quirúrgica
 s.c.: subcutáneo

SCA: síndrome coronario agudo
 SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
 SFA: *stent* farmacoactivo
 SLB: *stent* liberador de biolimus
 SLE: *stent* liberador de everolimus
 SLP: *stent* liberador de paclitaxel
 SLS: *stent* liberador de sirolimus
 SM: *stent* metálico
 SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica
 STS: *Society of Thoracic Surgeons*
 TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble
 TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica
 TC: tomografía computarizada
 TCI: tronco común izquierdo
 TCMC: tomografía computarizada multicorte
 v.o.: vía oral
 VA: venoarterial
 VI: ventrículo izquierdo

1. PREÁMBULO

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

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

Los miembros de este grupo de trabajo fueron seleccionados por la ESC y la EACTS en representación de los profesionales de la salud dedicados a los cuidados médicos de la patología tratada en el presente documento. Los expertos seleccionados realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de esta entidad concreta según las normas establecidas por el Comité de la ESC para la Elaboración de GPC y la política de la EACTS. Se realizó una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, además de la relación entre el riesgo y el beneficio. Asimismo se incluyeron estimaciones de resultados para poblaciones más amplias, siempre que hubiera datos publicados. Se valoraron el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación de una opción terapéutica particular de acuerdo con escalas predefinidas, como se indica en la tabla 1 y la tabla 2.

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar conflicto de intereses real o potencial. Estas declaraciones

Tabla 1
Clases de recomendación

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

©ESC 2018

Tabla 2
Niveles de evidencia

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

©ESC 2018

escritas están archivadas y disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>) y la EACTS (<http://www.eacts.org>). Durante el periodo de redacción, las modificaciones en las relaciones que pudieran considerarse conflicto de intereses se notificaron a la ESC/EACTS y se actualizaron. El informe del grupo de trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC/EACTS y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC/EACTS supervisó y coordinó la preparación de esta nueva edición elaborada por el grupo de trabajo. El Comité es responsable también del proceso de aprobación de las GPC. Expertos externos realizaron una revisión exhaustiva del documento, tras lo cual este fue aprobado por todos los miembros del grupo de trabajo. Por último, el documento final fue aprobado por el Comité de GPC de la ESC y de la EACTS para su publicación en *European Heart Journal* y *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*.

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

resultados clínicos se ven favorablemente influidos por la aplicación de las recomendaciones clínicas.

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

No obstante, la decisión final sobre el cuidado de un paciente concreto, en consulta con dicho paciente y, si fuera necesario, con su representante legal, debe tomarla el médico responsable de su cuidado. Además, es responsabilidad del profesional de la salud comprobar la normativa aplicable a fármacos y dispositivos médicos antes de su prescripción.

2. INTRODUCCIÓN

Esta es la tercera ocasión en que la ESC y la EACTS reúnen a cardiólogos y cirujanos cardíacos en un grupo de trabajo conjunto para revisar la evidencia cada vez mayor sobre revascularización miocárdica y elaborar una guía equilibrada y centrada en el paciente. Los cambios más importantes con respecto a ediciones anteriores se resumen en la figura 1 y la figura 2.

Hay un solapamiento considerable entre este documento y otras guías, específicamente las dedicadas a la enfermedad coronaria (EC) estable, el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, el infarto de miocardio con elevación del segmento ST, la insuficiencia cardíaca (IC), las valvulopatías y la actualización sobre el tratamiento antiagregante doble. Excepto en los temas para los que existen nuevas pruebas, hemos seguido las recomendaciones de las guías citadas y se refiere al lector a las secciones respectivas de dichos documentos para más información. Se ha discutido en más profundidad los temas que corresponden más específicamente a la revascularización miocárdica y que no están tratados en otras guías. Para elaborar una guía concisa y de fácil lectura, las descripciones detalladas de los resultados de estudios clínicos se han trasladado al material suplementario relacionado, disponible en la web de la ESC: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-EACTS-Guidelines-in-Myocardial-Revascularisation-Guidelines-for>. Véase el material adicional en el capítulo 22.

2.1. ¿Qué hay nuevo en la edición de 2018?

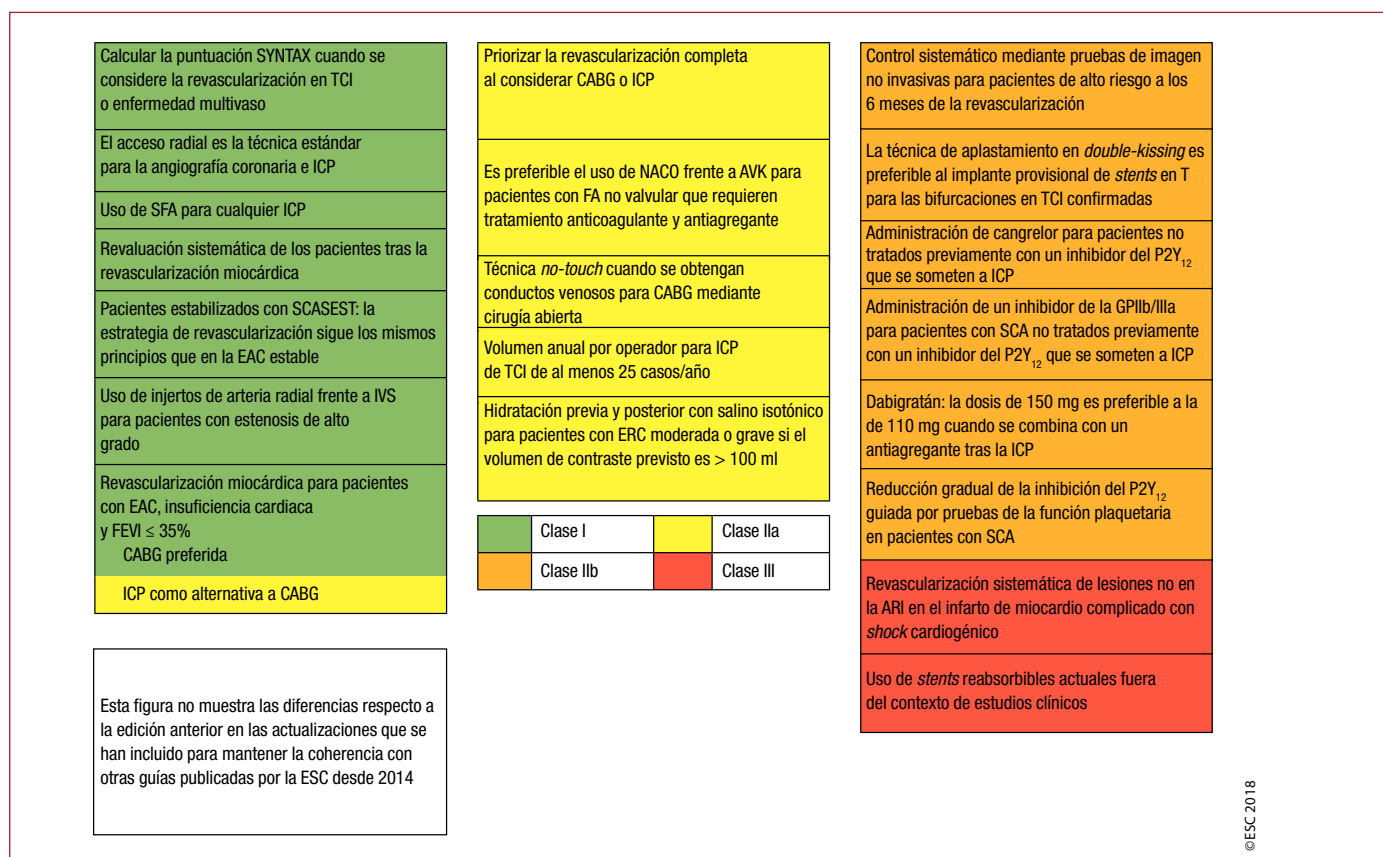


Figura 1. Nuevas recomendaciones. ARI: arteria responsable del infarto; AVK: antagonista de la vitamina K; CABG: cirugía de revascularización miocárdica; EC: enfermedad coronaria; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; NACO: anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K; RFF: reserva fraccional de flujo; SCA: síndrome coronario agudo; SFA: *stent* farmacológico; TCI: tronco común izquierdo.

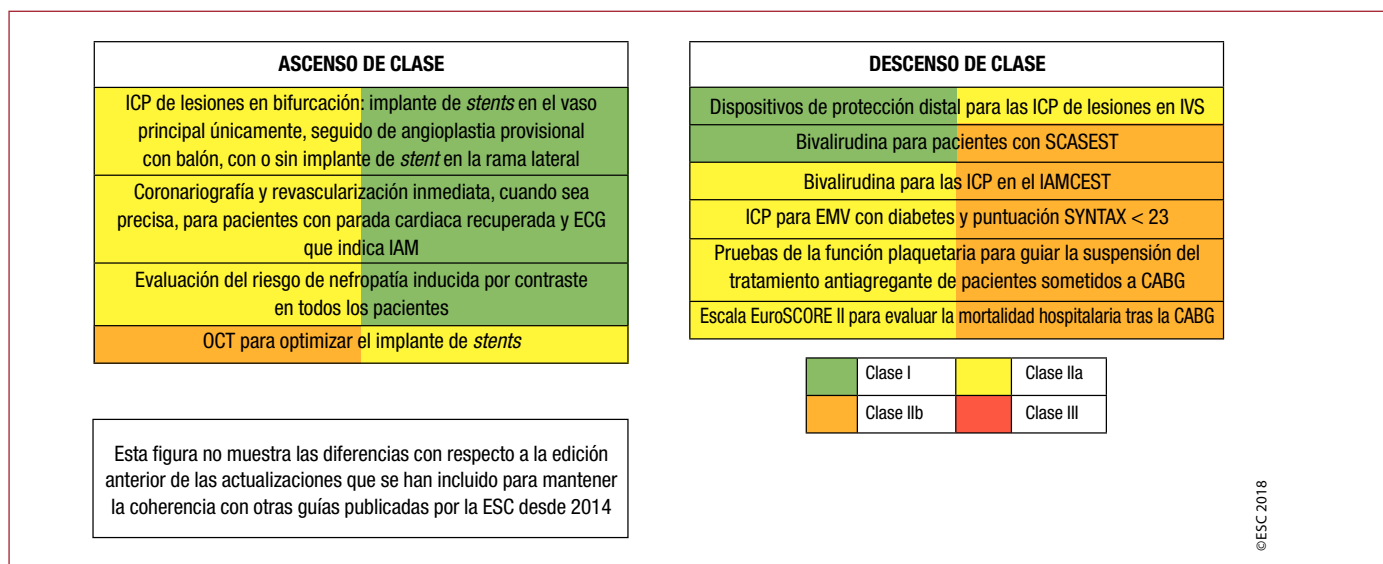


Figura 2. Cambios en la clase de recomendación. CABG: cirugía de revascularización miocárdica; EMV: enfermedad multivaso; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; IVS: injerto de vena safena; OCT: tomografía de coherencia óptica; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

3. HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS PARA GUIAR LA REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA

El uso de pruebas diagnósticas por imagen y distintas modalidades de pruebas funcionales para identificar a los pacientes con EC se trata detalladamente en la guía sobre EC estable¹. La posterior evaluación diagnóstica de los pacientes con EC obstructiva es fundamental para seleccionar las lesiones que podrían beneficiarse de la revascularización miocárdica además del tratamiento médico óptimo.

3.1. Herramientas diagnósticas no invasivas

3.1.1. Evaluación de la isquemia miocárdica

La evaluación diagnóstica no invasiva de los pacientes con enfermedad coronaria valorados para revascularización miocárdica incluye la evaluación de la isquemia y la viabilidad en pacientes con alteraciones regionales de la movilidad de la pared o fracción de eyección (FE) reducida.

Las pruebas funcionales para la evaluación de la isquemia son esenciales para evaluar a los pacientes con EC estable. Documentar la isquemia mediante pruebas funcionales previas a los procedimientos invasivos electivos en pacientes con EC es la estrategia preferida. Esta estrategia también podría ser útil en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA). Dado que el electrocardiograma de esfuerzo en pacientes con síntomas de angina tiene una sensibilidad baja, se recomienda el uso de pruebas de imagen no invasivas como opción diagnóstica de primera elección¹. La detección de amplias áreas de isquemia miocárdica mediante pruebas funcionales de imagen se asocia con un pronóstico desfavorable y permite identificar a los pacientes que deben someterse a revascularización (véase la sección 5).

La reserva fraccional de flujo (RFF) derivada de la tomografía computarizada (RFF-TC) y la perfusión por TC podrían ser nuevas opciones para evaluar la isquemia relacionada específicamente con la lesión. Aunque por el momento la evidencia sobre ambas técnicas es escasa, hay muchos más datos de investigaciones clínicas sobre la RFF-TC. Varios estudios han mostrado una alta correlación entre la RFF-TC y la RFF invasiva^{2,3}. El estudio no aleatorizado PLATFORM mostró que, en pacientes referidos a angiografía invasiva por dolor torácico (predominantemente angina atípica) y probabilidad pretest intermedia de EC, la evaluación con TC y RFF-TC redujo el número de pacientes que después tuvieron un angiograma coronario invasivo normal respecto a las técnicas convencionales⁴. Actualmente los datos de estudios clínicos sobre RFF-TC son insuficientes para establecer recomendaciones sobre su uso en la práctica clínica.

3.1.2. Evaluación de la viabilidad miocárdica en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria

En pacientes con alteraciones regionales de la movilidad de la pared o disfunción ventricular, la IC puede estar causada por aturdimiento o hibernación del miocardio y puede revertirse mediante revascularización. La evaluación de la viabilidad miocárdica puede ser útil para seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse de la revascularización miocárdica. Para ello pueden emplearse distintas modalidades de imagen: la ecocardiografía miocárdica con contraste, la TC por emisión monofotónica (SPECT) y la resonancia magnética cardíaca (RMC) con realce tardío de gadolinio (RMC-RTG) permiten evaluar la integridad celular; la tomografía por emisión de positrones (PET) evalúa el metabolismo celular, y las técnicas con dobutamina evalúan la reserva contráctil^{1,5}. Evaluar la isquemia es más productivo que evaluar la viabilidad en los casos de EC leve o moderada, pero en la EC extensa puede ser suficiente con evaluar la viabilidad⁶. Para los pacientes con IC avanzada y miocardio viable, la primera opción debe ser la cirugía de revascularización coronaria (CABG) o la intervención

coronaria percutánea (ICP) antes de valorarlos para asistencia circulatoria mecánica o trasplante cardíaco^{7,8}.

El estudio PARR-2 incluyó a pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo (VI) grave evaluados para revascularización o trasplante y asignados aleatoriamente a diagnóstico asistido por PET con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) o al protocolo estándar⁶. El criterio primario de valoración compuesto de muerte cardíaca, infarto de miocardio (IM) o ingresos recurrentes por causas cardíacas a 1 año no fue superior en el grupo asignado a PET-FDG (riesgo relativo [RR] = 0,82; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,59-1,14; p = 0,16), aunque la tasa de cumplimiento con el tratamiento recomendado por PET-FDG fue variable.

En el subestudio de viabilidad del estudio STICH, se encontró miocardio viable en 487 de 601 pacientes (81%), mientras que en 114 (19%) no se detectó miocardio viable⁹. Hubo una asociación significativa entre la viabilidad miocárdica y los resultados en el análisis univariante, pero no en el análisis multivariante. La falta de correlación entre la viabilidad miocárdica y el beneficio de la revascularización indica que esta no debe ser la única prueba a la hora de seleccionar el tratamiento óptimo.

Recomendaciones sobre pruebas de imagen no invasivas en pacientes con enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se puede considerar el uso de técnicas de imagen no invasivas (RMC, ecocardiografía de estrés, SPECT o PET) para la evaluación de la isquemia y la viabilidad en pacientes con IC y EC (considerados candidatos a revascularización coronaria) antes de tomar una decisión sobre la revascularización ⁹⁻¹¹	IIB	B

©ESC 2018

EC: enfermedad arterial coronaria; IC: insuficiencia cardíaca; PET: tomografía por emisión de positrones; RMC: resonancia magnética cardíaca; SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.2. Herramientas diagnósticas invasivas

3.2.1. Reserva fraccional de flujo basada en mediciones de presión

3.2.1.1. Uso de la reserva fraccional de flujo en pacientes con estenosis coronarias de grado intermedio, incluidas las estenosis en tronco común izquierdo

La RFF basada en mediciones de presión es la actual técnica estándar para la evaluación funcional de la gravedad de la lesión en pacientes con estenosis de grado intermedio (típicamente estenosis del 40-90%) sin evidencia de isquemia en pruebas no invasivas o en pacientes con enfermedad multivaso.

Varios estudios han demostrado que la ICP se puede retrasar con seguridad con RFF > 0,75¹²⁻¹⁵. El estudio DEFER incluyó a 325 pacientes programados para ICP de una estenosis intermedia¹⁵. Se asignó aleatoriamente a los pacientes con RFF ≥ 0,75 a ICP diferida (n = 91) o ICP inmediata (n = 90). La tasa compuesta de muerte cardíaca e infarto agudo de miocardio (IAM) en el grupo de ICP diferida fue del 3,3 frente al 7,9% del grupo de ICP inmediata (p = 0,21).

No obstante, en estudios contemporáneos se ha utilizado un valor de corte de 0,80 para la RFF. Un reciente gran estudio observacional apoya el uso de un valor de corte para la RFF > 0,80, en lugar de 0,75¹⁶. En efecto, los 2 estudios más grandes realizados en este campo, el DEFINE-FLAIR¹⁷ y el iFR-SWEDEHEART¹⁸, emplearon un valor de corte de 0,80 para la selección de las estenosis mediante RFF y obtuvieron tasas favorables de eventos a 1 año. Por lo tanto, el valor de 0,80 es el

umbral aceptado de RFF para definir las estenosis hemodinámicamente relevantes.

La relevancia hemodinámica, como se define por una RFF $\leq 0,80$, no se correlaciona bien con el diámetro de la estenosis estimado visualmente. En el estudio FAME, solo el 35% de las estenosis del 50-70% fueron hemodinámicamente relevantes y el 20% de las estenosis del 71-90% no fueron relevantes. Solo un diámetro estimado de estenosis $> 90\%$ predijo con gran precisión la relevancia hemodinámica (clasificó correctamente el 96%). Varios estudios han mostrado que el uso de una estrategia basada en la RFF en el momento de la angiografía permitió reclasificar la estrategia de revascularización (ICP, CABG o tratamiento médico) en un alto porcentaje de pacientes con lesiones de grado intermedio (se reclasificó a más del 40% de los pacientes)¹⁹⁻²². Además, análisis separados y conjuntos de los pacientes incluidos en estos estudios mostraron que el resultado final de la reclasificación basada en la RFF durante la angiografía diagnóstica es, en general, neutro para el número de pacientes referidos a revascularización²³.

Un metanálisis de pacientes y de estudios que incluyó 9.173 lesiones demostró que, en lesiones con RFF $< 0,75$, la revascularización reduce el riesgo a 1 año de eventos adversos cardíacos mayores (MACE), incluida la variable compuesta de muerte e IM²⁴. Por lo tanto, el umbral de RFF de 0,75 se emplea para definir la isquemia más grave que tiene importancia pronóstica.

La presencia de estenosis intermedias en el tronco común izquierdo (TCI) no es inusual y su evaluación angiográfica es compleja. En comparación con otros segmentos coronarios, la evaluación de estenosis en el TCI mediante RFF es técnicamente más compleja debido a que es preciso descartar el catéter guía, lo cual dificulta la administración intracoronaria de adenosina. Algunos estudios observacionales apoyan el uso de la RFF para decidir si la revascularización debe realizarse inmediatamente o aplazarse²⁵. En el mayor estudio realizado, que incluyó a 230 pacientes con estenosis intermedias en el TCI, solo el 23% mostró una RFF $< 0,80$. Se aplazó el tratamiento para los pacientes con RFF $\geq 0,80$, y se sometió a CABG a aquellos con RFF $< 0,80$ ²⁶. Los resultados clínicos a los 5 años fueron similares en ambos grupos. No obstante, es importante tener en cuenta la posible influencia de las estenosis no tratadas en la arteria descendente anterior izquierda o la circunfleja izquierda, que pueden asociarse con un mayor riesgo de resultados falsos negativos de la RFF²⁷.

La utilidad de la RFF para evaluar estenosis intermedias y guiar la selección de estenosis para revascularización en el momento de la CABG se ha demostrado en un estudio observacional²⁸. De los 627 pacientes con estenosis intermedias evaluados, 429 se sometieron a CABG sin RFF y 198 recibieron el mismo tratamiento pero con evaluación de la RFF; en este último grupo, la proporción de pacientes con enfermedad de 3 vasos se reclasificó del 94 al 86%. A los 3 años, los resultados fueron similares en ambos grupos (muerte, IM o revascularización del vaso diana, *hazard ratio* [HR] = 1,03; IC95%, 0,67-1,69), aunque el grupo con evaluación de la RFF se asoció con un menor número de anastomosis del injerto y una tasa de cirugía con circulación extracorpórea inferior que el grupo sometido a CABG guiada por angiografía.

3.2.1.2. Uso de la reserva fraccional de flujo para identificar lesiones que requieren revascularización en pacientes con enfermedad coronaria multivaso sometidos a intervención coronaria percutánea

La RFF también puede ser útil para la selección de las lesiones que requieren revascularización en pacientes con EC multivaso. El estudio FAME mostró que, en el grupo de pacientes con enfermedad multivaso asignados aleatoriamente a ICP guiada por RFF (con un valor de corte $\leq 0,80$ para indicar la necesidad de ICP), los resultados a los 12 meses en términos de muerte, IM no mortal y repetición de la revascularización fueron superiores y se necesitaron menos recursos que en el grupo de ICP guiada por angiografía²⁹. Además, la variable

compuesta de muerte o IM a los 2 años fue significativamente más baja en el grupo de ICP guiada por RFF³⁰. El seguimiento a los 5 años mostró resultados muy similares, aunque la diferencia entre ambos grupos en cuanto a la variable principal ya no era significativa³¹. Estos hallazgos indican que la ICP guiada por RFF debe ser la estrategia de tratamiento preferida para estos pacientes.

3.2.1.3. Tratamiento guiado por la reserva fraccional de flujo frente a tratamiento médico en pacientes con enfermedad coronaria

El estudio FAME 2 mostró que, en pacientes con EC estable y al menos una estenosis con RFF $\leq 0,80$, la ICP con implante de *stents* farmacológicos (SFA) mejoró la variable principal compuesta de muerte, IM no mortal o revascularización urgente en los primeros 2 años respecto al tratamiento médico solo, debido fundamentalmente a la menor necesidad de revascularización urgente³². La superioridad de la ICP guiada por RFF sobre el tratamiento médico se mantenía a los 3 años³³.

3.2.2. Otros índices derivados de fisiología coronaria

La evaluación de la RFF requiere hiperemia máxima y estable, la cual se obtiene normalmente mediante la administración intravenosa de adenosina. Recientemente se ha renovado el interés por índices derivados únicamente de gradientes de presión en reposo (como el cociente de presión distal y presión proximal [Pd/Pa] o el índice diastólico instantáneo sin ondas [iFR]). Dos recientes grandes estudios aleatorizados han mostrado claramente resultados comparables de la revascularización guiada por RFF o por iFR en pacientes con estenosis intermedias^{17,18}. En ambos estudios la revascularización estaba indicada con RFF $\leq 0,80$ o iFR $\leq 0,89$. En el estudio DEFINE-FLAIR, la variable principal compuesta de MACE a 1 año ocurrió en el 6,8% de los pacientes aleatorizados a revascularización guiada por iFR frente al 7,0% de los pacientes del grupo de revascularización guiada por RFF ($p < 0,001$ para la no inferioridad; HR = 0,95; IC95%, 0,68-1,33; $p = 0,78$)¹⁷. En el estudio iFR-SWEDEHEART, la tasa de la variable principal compuesta de muerte por cualquier causa, IM no mortal o revascularización no planificada fue del 6,7% del grupo asignado a iFR y el 6,1% del grupo de RFF ($p = 0,007$ para la no inferioridad; HR = 1,12; IC95%, 0,79-1,58; $p = 0,53$)¹⁸. En este estudio el 17,5% de los pacientes se presentaron con SCA. No hubo interacción entre los resultados. Ambos estudios están limitados por tener un seguimiento de solo 1 año.

El estudio SYNTAX II, con diseño prospectivo y de un solo brazo en pacientes con enfermedad multivaso que incorporó una estrategia de tratamiento basada en la evaluación de la gravedad de la estenosis mediante iFR y RFF, implante de *stents* guiado por ecografía intravascular (IVUS) y tratamiento médico acorde con las guías de práctica clínica, mostró resultados prometedores comparados con los obtenidos en la cohorte histórica del estudio SYNTAX³⁴.

No hay estudios aleatorizados que hayan comparado la revascularización guiada por iFR frente a la revascularización guiada por angiografía o tratamiento médico. Hasta la fecha, el uso de iFR no se ha validado adecuadamente para pacientes con estenosis en el TCI.

Tampoco hay datos de estudios aleatorizados y controlados para respaldar el uso del índice Pd/Pa de ciclo cardíaco completo para guiar la toma de decisiones sobre la revascularización.

3.2.3. Uso de la reserva fraccional de flujo e índices derivados de la fisiología coronaria en pacientes con estenosis aórtica grave

Aunque se han realizado algunos estudios observacionales (véase la sección 11), no hay suficientes datos de estudios aleatorizados para apoyar el uso de la RFF o el iFR para guiar las decisiones relativas a la revascularización de pacientes con estenosis coronarias intermedias y estenosis aórtica grave concomitante.

3.2.4. Uso de la imagen intravascular para la evaluación diagnóstica de la estenosis

La IVUS es una modalidad de imagen intravascular basada en ultrasonidos que tiene una resolución axial de aproximadamente 150 μm . La IVUS permite la evaluación tomográfica en tiempo real del tamaño del vaso, el área luminal y la composición y el volumen de la placa. Comparada con la tomografía de coherencia óptica (OCT), la IVUS tiene menos resolución espacial, pero mejor penetración en profundidad y otras ventajas potenciales para la estimación del tamaño del vaso. La OCT es una modalidad de imagen basada en la luz, que tiene una mayor resolución axial que la IVUS (15 frente a 150 μm). Las desventajas de la OCT es que requiere un aclaramiento completo de sangre en la luz del vaso para la visualización y tiene menor penetración, lo cual limita la evaluación completa de la carga de la placa y la estimación adecuada del tamaño del vaso.

Los posibles usos clínicos de la imagen intravascular en la evaluación diagnóstica de pacientes valorados para revascularización miocárdica son la evaluación de la gravedad de las estenosis de grado intermedio y la morfología de las estenosis angiográficamente ambiguas y la caracterización de la composición de la placa. La mayoría de los datos de estudios clínicos se refieren al uso de la imagen intravascular para guiar los procedimientos de ICP (véase la sección 16). El uso de imagen intravascular para evaluar a los pacientes con fracaso del *stent* se trata en la sección 13.

En cuanto a la evaluación de las estenosis de grado intermedio, varios estudios han investigado el valor de corte óptimo del área luminal mínima (ALM) para la identificación de las estenosis hemodinámicamente relevantes. Un registro prospectivo mostró una correlación total discreta entre el área luminal mínima y los valores de RFF, con valores de corte para detectar las estenosis hemodinámicamente relevantes ($< 2,4$, $< 2,7$ y $< 3,6 \text{ mm}^2$) según el tamaño del vaso (diámetro de referencia del vaso $< 3,0$, $3,0$ - $3,5$ y $> 3,5$ respectivamente)^{34a}. En general, la evaluación hemodinámica con RFF debe ser la opción preferida para esta indicación.

La presencia de estenosis intermedias en el TCI no es inusual y su evaluación angiográfica puede ser compleja. El uso de la IVUS para la evaluación de este tipo de lesiones en pacientes valorados para CABG o ICP se apoya en los datos de varios estudios observacionales³⁵⁻³⁸. En un estudio prospectivo multicéntrico³⁷, la revascularización se aplazó cuando el ALM era $\geq 6 \text{ mm}^2$ y se realizó cuando era $< 6 \text{ mm}^2$. En el seguimiento a los 2 años, la supervivencia libre de muerte cardiaca fue similar en ambos grupos (el 98 y el 95% respectivamente). En otro estudio clínico, el aplazamiento de la intervención en 131 pacientes con ALM $\geq 7,5 \text{ mm}^2$ se asoció con resultados clínicos favorables³⁶. En pacientes asiáticos, que en general tienen un corazón de menor tamaño, se ha estimado que un ALM de 4,5-4,8 mm^2 determinado por IVUS puede ser más adecuado³⁸.

Recomendaciones sobre pruebas funcionales y de imagen intravascular para la evaluación de lesiones coronarias

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Cuando no haya evidencia de isquemia, se recomienda el uso de RFF o iFR para evaluar la relevancia hemodinámica de las estenosis de grado intermedio ^{15,17,18,39}	I	A
Debe considerarse la ICP guiada por RFF para pacientes con enfermedad multivaso sometidos a ICP ^{29,31}	IIa	B
Debe considerarse el uso de IVUS para evaluar la gravedad de las estenosis de TCI no protegido ³⁵⁻³⁷	IIa	B

©ESC 2018

ICP: intervención coronaria percutánea; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; IVUS: ecografía intravascular; RFF: reserva fraccional de flujo; TCI: tronco común izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

3.3. Lagunas en la evidencia

Son necesarios estudios aleatorizados sobre el papel de nuevas técnicas de imagen anatómica y funcional, combinadas y no invasivas, como la RFF-TC, en pacientes con EC conocida o sospechada, además de investigación clínica adicional sobre TC de perfusión.

No se dispone de datos de estudios aleatorizados que comparen el tratamiento basado en el iFR frente al tratamiento médico en pacientes con estenosis intermedias. Son necesarios más estudios sobre el uso del índice Pd/Pa de ciclo cardiaco completo para guiar las decisiones sobre la revascularización en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados.

Son necesarios más estudios con ensayos aleatorizados que comparen la utilidad de las pruebas funcionales y anatómicas para guiar la CABG.

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

4.1. Información para el paciente y consentimiento informado

El consentimiento informado debe redactarse de modo transparente y claro, especialmente en caso de debate sobre distintas opciones de tratamiento. Se debe potenciar la participación del paciente en el proceso de toma de decisiones. La información para el paciente debe ser imparcial, basada en la evidencia, actualizada, fiable, comprensible, relevante y conforme con los requisitos legales. Es esencial el uso de terminología que el paciente comprenda. Es preciso discutir en profundidad los riesgos relacionados con el procedimiento, los riesgos a corto y largo plazo y los beneficios potenciales, incluidos los aspectos como la supervivencia, el alivio de la angina, la calidad de vida, la posible necesidad de una reintervención en el futuro, la necesidad de medidas de prevención y las incertidumbres asociadas con diferentes estrategias de tratamiento. Aunque las recomendaciones actuales se basan más que nada en la capacidad de los tratamientos para reducir eventos adversos, incluida la muerte, aumenta el interés en la estimación de los resultados referidos por los pacientes^{40,41}. Los pacientes no están interesados únicamente en conocer el impacto de un tratamiento recomendado en el pronóstico, sino también en su calidad de vida tal como ellos la perciben. Se debe proporcionar un documento escrito basado en la evidencia con la información para el paciente y, cuando sea preciso, ayudar al paciente a tomar decisiones.

Los pacientes deben disponer de tiempo para reflexionar sobre las ventajas y desventajas previstas por la estimación de los resultados. Entre el cateterismo diagnóstico y la intervención, los pacientes deben disponer de tiempo suficiente (varios días si fuera preciso) para discutir los hallazgos diagnósticos y sus consecuencias con su médico de referencia. Estas recomendaciones se refieren a pacientes con enfermedad estable para los que existen varias opciones de tratamiento y que pueden tomar una decisión sin las limitaciones impuestas por una situación urgente o emergente (tabla 3). Se debe respetar el derecho del paciente a renunciar a la opción de tratamiento recomendada por el *Heart team*. La renuncia del paciente al tratamiento debe quedar recogida en un documento escrito después de que un miembro del *Heart team* informe de manera adecuada al paciente. En este caso, el *Heart team* podría ofrecer al paciente un tratamiento alternativo.

El paciente tiene derecho a obtener información sobre el grado de experiencia del operador, el volumen de casos del centro, la disponibilidad de todas las opciones de tratamiento en el centro (incluida la cirugía) y los resultados de los procedimientos realizados en el centro de revascularización miocárdica percutánea y quirúrgica. Los pacientes valorados para revascularización también deben recibir información clara sobre la necesidad de tratamiento farmacológico continuo,

modificaciones en el estilo de vida y otras medidas de prevención secundaria (véase la sección 19)⁴².

4.2. Toma de decisiones multidisciplinaria (Heart team)

El *Heart team* —compuesto por cardiólogos clínicos o no invasivos, cirujanos cardíacos y cardiólogos intervencionistas, así como anestesiólogos y otros especialistas si se considera necesario— debe realizar un proceso de toma de decisiones equilibrado y multidisciplinario⁴³. Podría ser necesaria también la aportación de otros especialistas implicados en la asistencia al paciente. El *Heart team* debe reunirse regularmente para analizar e interpretar los hallazgos diagnósticos, determinar la indicación de revascularización miocárdica y evaluar la seguridad y la eficacia a corto y largo plazo de las opciones del tratamiento percutáneo y quirúrgico. Las sesiones *ad hoc* del *Heart team* deberían facilitar y apoyar de modo eficiente el flujo de trabajo clínico.

La necesidad de una estrategia interdisciplinaria se ha reflejado en informes publicados sobre a) la infrautilización de los procedimientos de revascularización en el 18-40% de los pacientes con EC⁴⁴, y b) el uso inadecuado de estrategias de revascularización y la ausencia de discusión de los casos⁴⁵. La llamativa variabilidad de las tasas de ICP a CABG entre países europeos (que variaron de 2,4 a 7,6 en 2013, por ejemplo) ha despertado el debate sobre la selección de las estrategias de revascularización⁴⁶. Se han publicado tasas de uso inapropiado de ICP (10-15%)^{43,47,48} y CABG (1-2%). La toma de decisiones multidisciplinaria por el *Heart team* puede minimizar sesgos relativos a las especialidades y prevenir la autorreferencia, los cuales interfieren con el cuidado óptimo de los pacientes⁴⁹.

Varios informes de diferentes centros hospitalarios han establecido que las recomendaciones de tratamiento realizadas tras la discusión del *Heart team* multidisciplinario son reproducibles y se implementan en la gran mayoría de los casos (93-95%)^{50,51}.

Se deben desarrollar protocolos institucionales interdisciplinarios para los casos más comunes, y evitar así la necesidad de revisar sistemáticamente caso a caso todos los angiogramas diagnósticos. No obstante, los casos complejos (definidos en los protocolos) deben discutirse de manera individualizada. En estos casos no se debe realizar la revascularización en el momento de la angiografía diagnóstica para disponer de tiempo suficiente para evaluar la información disponible y explicar claramente y discutir con el paciente dicha información. Los fundamentos de una decisión y el consenso sobre el tratamiento óptimo de revascularización deben documentarse en la historia del paciente. En instituciones que no dispongan de cirugía cardíaca, se requiere la colaboración con un centro externo de cirugía cardíaca y protocolos que definan cuándo es necesaria la discusión en el *Heart team*.

4.3. Momento idóneo para la revascularización

Los pacientes que requieren revascularización miocárdica tienen más riesgo de sufrir un evento adverso durante el periodo de espera⁵². Un metanálisis reciente de varios estudios observacionales estimó que un periodo de espera de 3 meses para la cirugía de revascularización miocárdica se asocia con un riesgo de 1 muerte cada 80 pacientes⁵³. La tabla 3 muestra los plazos más adecuados para la revascularización según la presentación clínica y la extensión y

Tabla 3

Vías de decisión multidisciplinaria, consentimiento informado del paciente y momento idóneo para la revascularización

	SCA			EC estable sin indicación de ICP <i>ad hoc</i> según el protocolo del <i>Heart team</i>	EC estable con indicación de ICP <i>ad hoc</i> según el protocolo del <i>Heart team</i>
	<i>Shock</i>	IAMCEST	SCASEST		
Toma de decisiones multidisciplinaria	No es obligatoria durante la fase aguda; asistencia circulatoria mecánica según el protocolo del <i>Heart team</i>	No es obligatoria durante la fase aguda	No es obligatoria durante la fase aguda; se recomienda tras la estabilización del paciente, al igual que en la EC estable	Requerida	No requerida
Consentimiento informado	Consentimiento informado verbal con testigos o consentimiento de la familia, siempre que sea posible sin retraso	El consentimiento informado verbal con testigos puede bastar, salvo que se requiera legalmente el consentimiento por escrito	Consentimiento informado por escrito*; en casos urgentes puede ser suficiente el consentimiento informado verbal	Consentimiento informado por escrito ^a	Consentimiento informado por escrito ^a
Momento recomendado para la revascularización	Emergente: sin retraso	Emergente: sin retraso	Urgente: durante las primeras 2-72 h dependiendo de los factores de riesgo	Durante las primeras 2 semanas para los pacientes con alto riesgo ^b y las primeras 6 semanas para los demás	<i>Ad hoc</i>
Procedimiento	Con base en la evidencia/disponibilidad. El tratamiento <i>ad hoc</i> de la lesión culpable y el tratamiento en fases de lesiones no culpables, según el protocolo del centro o la decisión del <i>Heart team</i>	Con base en la evidencia/disponibilidad. El tratamiento de lesiones no culpables, según el protocolo del centro o la decisión del <i>Heart team</i>	Con base en la evidencia/disponibilidad. El tratamiento de lesiones no culpables, según el protocolo del centro o la decisión del <i>Heart team</i>	Se espera tras el cateterismo diagnóstico el tiempo suficiente para decidir sobre la modalidad de intervención más apropiada	Según el protocolo del centro, definido por el <i>Heart team</i>

CCS: Canadian Cardiovascular Society; EC: enfermedad arterial coronaria; EACTS: European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ESC: European Society of Cardiology; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^aPodría no ser aplicable en países donde la ley no requiere el consentimiento por escrito. La ESC y la EACTS abogan por la obtención del consentimiento del paciente para todos los procedimientos de revascularización.

^bSíntomas graves (clase 3 de la CCS), anatomía (enfermedad en el tronco común izquierdo o equivalente, enfermedad de 3 vasos o en la arteria descendente anterior izquierda proximal) o función del ventrículo izquierdo reducida.

la localización de la EC⁵⁴. Las secciones 7 y 8 incluyen información específica para pacientes con SCA.

La ICP *ad hoc* se define como una intervención terapéutica que se realiza durante el mismo procedimiento que la coronariografía diagnóstica. La ICP *ad hoc* es conveniente, suele ser coste-efectiva y segura, y se asocia con menos complicaciones en la zona de acceso y menor exposición a la radiación^{55,56}. No obstante, en Estados Unidos, hasta el 30% de los pacientes sometidos a ICP *ad hoc* son potenciales candidatos a CABG⁵⁶. Este porcentaje podría ser menor en Europa⁴⁵. Aunque no es aconsejable que la ICP *ad hoc* sea la estrategia sistemática para la EC estable compleja, podría estar justificada si se ha realizado previamente un diagnóstico completo que incluya pruebas funcionales y se ha informado adecuadamente al paciente de las opciones de revascularización percutánea y quirúrgica (véase la sección 4.1). El *Heart team* debe desarrollar protocolos acordes con las guías vigentes para definir criterios anatómicos y subgrupos clínicos específicos que se debería tratar *ad hoc* o no. En general, los pacientes estables con EC compleja, como se define en la escala SYNTAX, deben ser valorados por el *Heart team* y no tratados *ad hoc*.

Recomendaciones sobre la toma de decisiones y la información para el paciente en situaciones electivas

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda informar a los pacientes que van a someterse a angiografía coronaria sobre los riesgos y beneficios, así como las posibles consecuencias terapéuticas del procedimiento	I	C
Se recomienda informar adecuadamente a los pacientes sobre los beneficios del procedimiento de revascularización a corto y largo plazo, incluida información sobre la experiencia del centro, y darle el tiempo necesario para tomar una decisión después de ser informado	I	C
Se recomienda que el <i>Heart team</i> desarrolle protocolos institucionales para implementar la estrategia de revascularización más adecuada y acorde con las guías de práctica clínica vigentes	I	C
En los centros con ICP que no dispongan de cirugía, se establecerán protocolos conjuntos con un centro de referencia que disponga de servicio de cirugía cardíaca	I	C

©ESC 2018

ICP: intervención coronaria percutánea.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

5. REVASCULARIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE

5.1. Fundamentos para la revascularización

Las indicaciones de revascularización de pacientes con EC estable que reciben tratamiento médico conforme a las guías de práctica clínica son la persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento y la mejora del pronóstico¹.

Varios estudios han demostrado que la revascularización miocárdica mediante ICP o CABG es más eficaz para el alivio de la angina, reduce el uso de fármacos antianginosos y mejora la capacidad de ejercicio y la calidad de vida comparada con el tratamiento médico en el seguimiento a corto y largo plazo (tabla 1 del material suplementario)^{32,33,57-62}. Recientemente el estudio ORBITA ha comparado la ICP con placebo (procedimiento simulado) en pacientes con EC estable de 1 vaso (diámetro de estenosis > 70%) y función del VI conservada que presentaban por primera vez síntomas moderados de angina (clase II de la *Canadian Cardiovascular Society* [CCS] en el 59% de los pacientes durante 9 meses)⁶³. Después de 6 semanas de optimización de la medicación (número medio de fármacos antianginosos, 3) y prueba de esfuerzo cardiopulmonar basal, se aleatorizó a un total de 200 pacientes (105 asignados a ICP y 95 a placebo). A las 6 semanas

del periodo de inclusión, la variable principal de incremento del tiempo de ejercicio no era significativamente diferente, aunque las estimaciones fueron imprecisas (ICP menos placebo, 16,6 s; IC95%, -8,9 a 42,0; p = 0,20). En la ecocardiografía de estrés con dobutamina, el índice de pico de estrés de la movilidad parietal mejoró con la ICP (-0,09; IC95%, -0,15 a -0,04; p = 0,001). Los resultados del estudio ORBITA plantean la cuestión de si el alivio de los síntomas tras la ICP en el contexto específico de la EC estable de 1 vaso está relacionado en parte con el efecto placebo. Entre las limitaciones del estudio, reconocidas por los investigadores y descritas en otros documentos, se incluye el corto periodo de observación (6 semanas), la inclusión de pacientes con síntomas leves antes de la aleatorización (clase 0-I de la CCS en el 25% de los pacientes), el desequilibrio entre ambos grupos en el porcentaje de lesiones ostiales y proximales (el 37 frente al 57%; p = 0,005), pérdida en el seguimiento tras la aleatorización y potencia estadística insuficiente para detectar una diferencia real⁶⁴. Estas limitaciones no permiten llegar a conclusiones definitivas; no obstante, los resultados del estudio muestran la importancia del tratamiento médico óptimo en la EC estable.

En el estudio FAME 2, los resultados del seguimiento a los 3 años indican una mejoría anual mantenida de la angina (el 10,2 frente al 28,5 al mes y el 5,2 frente al 9,7% a los 3 años) a favor de la ICP guiada por RFF, a pesar de una tasa considerable de *crossover* en el grupo asignado a tratamiento médico³³. En pacientes con enfermedad multivaso, la evaluación de la frecuencia de la angina y la calidad de vida en los estudios SYNTAX, FREEDOM y EXCEL mostró de manera homogénea una mejoría temprana y mantenida con la ICP y la CABG en el seguimiento a largo plazo⁶⁵⁻⁶⁷.

5.2. Revascularización basada en la evidencia

Las indicaciones de revascularización para pacientes con angina estable o isquemia silente se resumen en la tabla de recomendaciones.

Indicaciones para la revascularización de pacientes con angina estable o isquemia silente

Extensión de la EC (anatómica o funcional)		Clase ^a	Nivel ^b
Por pronóstico	Enfermedad del tronco común izquierdo con estenosis > 50% ^{c,68-71}	I	A
	Estenosis proximal en ADA izquierda > 50% ^{c,62,68,70,72}	I	A
	Enfermedad de 2 o 3 vasos con estenosis > 50% y función del VI reducida (FEVI ≤ 35%) ^{c,61,62,68,70,73-83}	I	A
	Gran área de isquemia detectada en pruebas funcionales (> 10% del VI) o RFF invasiva anormal ^{d,24,59,84-90}	I	B
	Solo una arteria coronaria permeable con estenosis > 50% ^c	I	C
Por síntomas	Estenosis coronaria hemodinámicamente significativa ^e en presencia de angina limitante o equivalente de angina, con respuesta insuficiente al tratamiento médico óptimo ^{c,24,63,91-97}	I	A

©ESC 2018

ADA: arteria descendente anterior; EC: enfermedad arterial coronaria; FEVI: fracción de eyección del VI; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; RFF: reserva fraccional de flujo; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cCon isquemia documentada o estenosis hemodinámicamente relevante definida por una RFF ≤ 0,80 o iFR ≤ 0,89 (véase la sección 3.2.1.1) o estenosis > 90% en un vaso coronario importante.

^dCon base en una RFF < 0,75 que indica la importancia pronóstica de la lesión (véase la sección 3.2.1.1).

^eTeniendo en cuenta la adherencia al tratamiento y el deseo del paciente sobre la intensidad del tratamiento antianginoso.

5.2.1. Revascularización mediante intervención coronaria percutánea

Varios metanálisis que compararon la estrategia de ICP frente a tratamiento médico inicial en pacientes con EC estable no mostraron beneficio alguno o solo un discreto beneficio en términos de supervivencia o IM con la estrategia invasiva, teniendo en cuenta que hasta un 40% de los pacientes después se cruzaron al grupo de revascularización durante el seguimiento a largo plazo^{91,98,99}. Un metanálisis en red que incluyó a 93.553 pacientes y 262.090 pacientes-año de seguimiento de 100 estudios clínicos, en los que se comparó una estrategia de tratamiento médico inicial frente a revascularización, mostró una mayor supervivencia mediante la ICP con SFA de nueva generación (everolimus: razón de tasas, 0,75; IC95%, 0,59-0,96; zotarolimus: razón de tasas, 0,65; IC95%, 0,42-1,00)¹⁰⁰.

El estudio FAME 2³² incluyó a pacientes con EC estable y al menos 1 estenosis funcionalmente significativa (RFF invasiva $\leq$ 0,80) aleatorizados a tratamiento médico o tratamiento médico más ICP guiada por RFF con SFA de nueva generación. El informe del seguimiento a los 3 años notificó una menor incidencia de la variable principal compuesta de muerte, IM y revascularización urgente (el 10,1 frente al 22,0%; $p < 0,001$), motivada fundamentalmente por una menor incidencia de revascularización urgente en el grupo de ICP (el 4,3 frente al 17,2%; $p < 0,001$), sin diferencias significativas en las tasas de muerte e IM³³. A los 2 años de seguimiento, la tasa de muerte o IM fue inferior en el grupo de ICP que en el grupo de tratamiento médico (el 4,6 frente al 8,0%; HR = 0,56; IC95%, 0,32-0,97; $p = 0,04$) según el análisis puntual realizado entre el día 8 y los 2 años de seguimiento, mientras que las tasas de eventos fueron mayores entre los días 0 y 7 debido a la incidencia de IM periprocedimiento (para más información sobre los estudios, véase la tabla 2 del material suplementario)⁹⁷.

5.2.2. Revascularización mediante cirugía de revascularización coronaria

La superioridad de la CABG frente al tratamiento médico inicial se estableció en un metanálisis de 7 ECA⁶⁸, realizado hace más de 2 décadas, en el que se demostró un beneficio en términos de supervivencia con la CABG para pacientes con EC estable y estenosis en el TCI o enfermedad de 3 vasos, especialmente cuando la arteria descendente anterior izquierda proximal estaba implicada. Estos hallazgos se han corroborado en estudios más recientes^{100,101}. Un metanálisis en red, que incluyó a 93.553 pacientes de 100 estudios clínicos en los que se comparó una estrategia de tratamiento médico inicial frente a revascularización, mostró una mayor supervivencia (RR = 0,80; IC95%, 0,63-0,99) y una reducción del riesgo de IM (RR = 0,79; IC95%, 0,83-0,99) en los pacientes sometidos a CABG comparados con los asignados a tratamiento médico inicial¹⁰⁰.

El estudio STICH aleatorizó a un total de 1.212 pacientes con EC y FE del VI (FEVI) $\leq$ 35% a tratamiento médico inicial o CABG. Los resultados del seguimiento a 10 años mostraron una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas (el 59 frente al 66%; HR = 0,84; IC95%, 0,73-0,97; $p = 0,02$) y cardiovascular (el 41 frente al 49%; HR = 0,79; IC95%, 0,66-0,93; $p = 0,006$)⁸¹. Véase la tabla 2 del material suplementario para más información sobre los estudios.

5.3. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía de revascularización coronaria

Las recomendaciones sobre el tipo de revascularización (CABG o ICP) para pacientes con EC estable, anatomía coronaria apta para ambos procedimientos y un riesgo bajo de mortalidad quirúrgica se resumen a continuación. En el proceso de toma de decisiones, el *Heart team* debe considerar las características cardíacas y extracardíacas individuales, además de las preferencias del paciente (figura 3). La tabla 3 del material suplementario resume los datos de estudios que

han comparado la revascularización mediante angioplastia frente a CABG e ICP con *stents* metálicos (SM) frente a CABG; la tabla 4 resume los datos de los estudios que han comparado la ICP con SFA frente a la CABG.

5.3.1. Criterios para la toma de decisiones

La mortalidad quirúrgica estimada, la complejidad anatómica de la EC y la posibilidad de revascularización completa son criterios importantes en el proceso de toma de decisiones sobre el tipo de revascularización (CABG o ICP). La elección de un tratamiento conservador, ICP o CABG debe depender de la relación entre el riesgo y el beneficio de estas estrategias de tratamiento, para lo que es preciso sopesar el riesgo de complicaciones periprocedimiento (p. ej., complicaciones cerebrovasculares, transfusiones sanguíneas, insuficiencia renal, nueva presentación de arritmias o infección de la herida quirúrgica) frente a la mejora de la calidad de vida relativa a la salud, así como la ausencia de muerte, IM o repetición de la revascularización a largo plazo.

5.3.1.1. Predicción de la mortalidad quirúrgica

Las escalas EuroSCORE II (www.euroscore.org/calc.html) y de la *Society of Thoracic Surgeons* (STS) (<http://riskcalc.sts.org>) se desarrollaron con base en variables clínicas para estimar el riesgo de mortalidad quirúrgica hospitalaria y a los 30 días (tabla 4 del material suplementario)¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Se ha demostrado la utilidad de ambas escalas en cohortes específicas de pacientes sometidos a CABG¹¹¹. La calibración de la escala STS se actualiza con regularidad. Se ha señalado que la escala STS es superior a la escala EuroSCORE II al compararlas directamente en una cohorte de pacientes sometidos a CABG¹¹²; sin embargo, en otros estudios se ha observado un rendimiento similar de ambos modelos^{113,114}.

No hay valores de corte establecidos para la predicción de baja mortalidad quirúrgica basada en las escalas EuroSCORE II o STS, por lo que las decisiones sobre el tratamiento deben ser individualizadas. Estas decisiones deben respetar la predicción del riesgo quirúrgico establecida en los ECA más importantes, la cual se tendrá en cuenta al elegir la modalidad de revascularización (tabla 5). En esos estudios, la predicción del riesgo quirúrgico se evaluó mediante el método EuroSCORE logístico. Comparado con el método más actual EuroSCORE II, el EuroSCORE logístico tiene una capacidad de discriminación similar pero una calibración peor, por lo que sobrestima por un factor de 2 la mortalidad quirúrgica¹¹⁵. A pesar de su utilidad, no existe un único modelo que proporcione una evaluación del riesgo perfecta, ya que todos ellos están limitados por: a) las definiciones específicas y la metodología empleadas; b) la ausencia de variables importantes, como la fragilidad; c) la viabilidad del cálculo; d) la imposibilidad de reflejar todas las variables relevantes a la morbilidad, y e) la insuficiente validación externa. La toma de decisiones no debe depender únicamente de las escalas de riesgo. Estas escalas deben emplearse para guiar las discusiones multidisciplinarias del *Heart team*.

La escala SYNTAX II, que deriva retrospectivamente de la cohorte del estudio SYNTAX II¹²⁷ y se validó posteriormente^{120,128,129}, permite estimar los riesgos clínico y anatómico combinados. Frente a la escala SYNTAX, su valor para asignar a los pacientes a ICP o CABG se ha estudiado menos. El hecho de que la escala SYNTAX II fuera incapaz de predecir los resultados del estudio EXCEL ha suscitado nuevas dudas¹³⁰.

5.3.1.2. Complejidad anatómica de la enfermedad coronaria

La escala del estudio SYNTAX (<http://www.syntaxscore.com>) se desarrolló prospectivamente para clasificar la complejidad anatómica de las lesiones coronarias en pacientes con enfermedad del TCI o con

Tabla 4Estudios clínicos aleatorizados que han comparado la revascularización coronaria percutánea mediante *stents* farmacoactivos frente a la revascularización quirúrgica

Tipo de <i>stent</i> y año de publicación	Estudio	N	Características basales					Criterio principal de valoración ^a			Criterios secundarios de valoración ^a				
			Edad (años)	Mujeres (%)	Diabetes (%)	Enfermedad MV	FEVI (%)	Definición	Años	Resultados	Años	Muerte	IM	Revascularización	ACV
SFA															
SLP 2009	SYNTAX ¹⁰²	1.800	65	22	25	MV, 61 TCI, 39	–	Muerte, IM, ACV o nueva revascularización	1	17,8 frente a 12,4%	5	13,9 frente a 11,4%	9,7 frente a 3,8%*	25,9 frente a 13,7%*	2,4 frente a 3,7%
SLS 2011	Boudriot ¹⁰³	201	68	25	36	TCI, 100	65	Muerte, IM o nueva revascularización	1	13,9 frente a 19%	1	2 frente a 5%	3 frente a 3%	14 frente a 5,9%	–
SLS 2011	PRECOMBAT ¹⁰⁴	600	62	24	32	TCI, 100	61	Muerte, IM, ACV o RVD	1	8,7 frente a 6,7% ^b	2	2,4 frente a 3,4%	1,7 frente a 1,0%	9,0 frente a 4,2%*	0,4 frente a 0,7%
SLE 2015	BEST ¹⁰⁵	880	64	29	41	MV, 100	60	Muerte, IM o RVD	2	11,0 frente a 7,9%	5	6,6 frente a 5,0%	4,8 frente a 2,7%	13,4 frente a 6,6%	2,9 frente a 3,3%
SLB 2016	NOBLE ¹⁰⁶	1.201	66	22	15	TCI, 100	60	Muerte, IM o RVD	5	15,4 frente a 7,2%	5	11,6 frente a 9,5%	6,9 frente a 1,9%* ^c	16,2 frente a 10,4%*	4,9 frente a 1,7%
SLE 2016	EXCEL ¹⁰⁷	1.905	66	24	30	TCI, 100	57	Muerte, IM o ACV	3	15,4 frente a 14,7% ^b	3	8,2 frente a 5,9%	8,0 frente a 8,3%	13,4 frente a 6,6%*	2,3 frente a 2,9%

ACV: accidente cerebrovascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IM: infarto de miocardio; MV: enfermedad multivascular; RVD: revascularización del vaso diana; SLB: *stent* liberador de biolimus; SLE: *stent* liberador de everolimus; SFA: *stent* farmacoactivo; SLP: *stent* liberador de paclitaxel; SLS: *stent* liberador de sirolimus; TCI: tronco común izquierdo. La edad y la FEVI se expresan como media.

* $p < 0,05$.

*Resultados de la revascularización coronaria percutánea frente a los de revascularización quirúrgica.

^bSe cumple la no inferioridad.^cIM no relacionado con el procedimiento (exclusión del IM periprocedimiento).**Tabla 5**

Grandes estudios aleatorizados sobre los métodos de EuroSCORE logístico que han comparado la revascularización coronaria percutánea frente a la revascularización quirúrgica

Estudio	EuroSCORE en ICP	EuroSCORE en CABG
SYNTAX	3,8 ± 2,6	3,8 ± 2,7
BEST	2,9 ± 2,0	3,0 ± 2,1
FREEDOM	2,7 ± 2,4	2,8 ± 2,5
PRECOMBAT	2,7 ± 1,8	2,8 ± 1,9
EXCEL	No comunicado	No comunicado
NOBLE	2 [2-4]	2 [2-4]

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; ICP: intervención coronaria percutánea.

enfermedad de 3 vasos (tabla 6 y tabla 4 del material suplementario)¹¹⁶. En la cohorte del estudio SYNTAX, y luego en cohortes de validación externa, se demostró que la escala SYNTAX es un predictor independiente de eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores (MACCE) y de mortalidad en pacientes tratados con ICP pero no con CABG¹¹⁷⁻¹²⁰.

En el estudio SYNTAX, los terciles de la escala SYNTAX (complejidad anatómica baja, intermedia o alta) permitieron clasificar al grupo de pacientes que tuvieron resultados similares con ICP o con CABG y a los que obtuvieron beneficios significativos con la CABG¹²¹⁻¹²³. En estu-

dios posteriores, la interacción entre los grados de la escala SYNTAX y el efecto del tratamiento aleatorizado fue menos pronunciada y no alcanzó relevancia estadística¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Sin embargo, en un reciente análisis combinado de los datos individuales de pacientes incluidos en estudios aleatorizados ($n = 11.518$)¹²⁴, el análisis de tendencia en los terciles ordenados de la escala SYNTAX fue positivo ($p = 0,0011$; análisis no publicado), lo cual confirma que los grados de la escala tienen un efecto modificador que tener en cuenta. Existen dudas respecto a los sesgos y la variabilidad interobservadores al calcular la escala SYNTAX¹²⁵, que deberían minimizarse mediante un entrenamiento adecuado.

5.3.1.3. Revascularización completa

El objetivo de la revascularización miocárdica es minimizar la isquemia residual. Según este concepto, el subestudio nuclear del estudio COURAGE demostró un incremento del beneficio al reducir el riesgo de muerte e IM por la reducción de la isquemia residual inducida por estrés de $> 10\%$ del miocardio a $\leq 5\%$ ⁸⁶.

En el estudio SYNTAX, la revascularización anatómica completa se definió como una ICP o CABG de todos los vasos epicárdicos con diámetro $\geq 1,5$ mm y una reducción luminal $\geq 50\%$ en al menos 1 proyección angiográfica¹³¹. Un metanálisis de 89.883 pacientes incluidos en estudios aleatorizados y observacionales reveló una tasa de mortalidad a largo plazo más baja (RR = 0,71; IC95%, 0,65-0,77; $p < 0,001$), infarto de miocardio (RR = 0,78; IC95%, 0,68-0,90; $p = 0,001$) y nueva revascularización (RR = 0,74; IC95%, 0,65-0,83; $p < 0,001$) mediante la revascularización completa (basada en la definición anatómica en el 87% de los pacientes) comparada con la revascularización incom-

Tabla 6

Guía para calcular la puntuación SYNTAX

Pasos	Variable evaluada	Descripción
Paso 1	Dominancia	La importancia de los segmentos coronarios varía según la coronaria dominante (derecha o izquierda). La codominancia no es una opción en el método SYNTAX
Paso 2	Segmento coronario	El segmento coronario enfermo afecta directamente a la puntuación, ya que se asigna a cada segmento una puntuación dependiendo de su localización, desde 0,5 (p. ej., rama posterolateral) a 6 puntos (p. ej., tronco común izquierdo en caso de dominancia izquierda)

Dominancia derecha

Dominancia izquierda

Factor de ponderación

- +6
- +5
- +3,5
- +2,5
- +1,5
- +1
- +0,5

© ESC 2018

Paso 3	Estenosis del diámetro	Los puntos de cada segmento coronario enfermo se multiplican por 2 en caso de estenosis del 50-99% y por 5 en caso de oclusión total. En caso de oclusión total, se añaden puntos adicionales según: - Duración > 3 meses o desconocida +1 - Morfología roma (sin muñón) +1 - Colaterales periadventiciales +1 - Primer segmento visible distalmente +1 por segmento no visible - Rama lateral en el lugar de la oclusión +1 si el diámetro es < 1,5 mm +1 con diámetro < 1,5 mm o ≥ 1,5 mm +0 si el diámetro es ≥ 1,5 mm (p. ej., lesión en bifurcación)
Paso 4	Lesión en trifurcación	La presencia de lesión en trifurcación añade puntos según el número de segmentos enfermos: 1 segmento +3 2 segmentos +4 3 segmentos +5 4 segmentos +6
Paso 5	Lesión en bifurcación	La presencia de lesión en bifurcación añade puntos por el tipo de bifurcación según la clasificación de Medina¹²⁶: - Medina 1,0,0-0,1,0-1,1,0 +1 - Medina 1,1,1-0,0,1-1,0,1-0,1,1 +2 Además, la presencia de un ángulo de bifurcación < 70° añade 1 punto
Paso 6	Lesión aortoostial	La presencia de lesión en segmentos aortoostiales añade 1 punto
Paso 7	Tortuosidad extensa	La presencia de tortuosidad extensa proximal al segmento enfermo añade 2 puntos
Paso 8	Longitud de la lesión	Una longitud de lesión > 20 mm añade 1 punto
Paso 9	Calcificación	La presencia de calcificación extensa añade 2 puntos
Paso 10	Trombos	La presencia de trombo añade 1 punto
Paso 11	Enfermedad difusa o en vasos pequeños	La presencia de segmentos con enfermedad difusa o segmentos estrechos distales a la lesión (cuando el 75% de la longitud del segmento distal a la lesión tiene un diámetro < 2 mm) añade 1 punto por cada segmento

pleta¹³². El beneficio de la revascularización completa fue independiente de la modalidad de tratamiento. En un metanálisis más reciente se observó un mayor beneficio cuando la revascularización completa se realizó con técnicas de última generación en pacientes con alto riesgo¹³³. Del mismo modo, en un análisis *post hoc* del estudio SYNTAX, la revascularización anatómica incompleta se asoció con peores resultados a largo plazo, tanto con CABG como con ICP¹³¹. Una puntuación SYNTAX residual > 8 después de la ICP se asoció con un aumento significativo del riesgo de muerte y de la variable compuesta de muerte, IM y accidente cerebrovascular (ACV) a los 5 años, y cualquier puntuación SYNTAX residual > 0 se asoció con el riesgo de una nueva intervención¹³⁴. En un estudio observacional del registro del Estado de Nueva York, que comparó la CABG y la ICP con el *stent* liberador de everolimus (SLE) de nueva generación en 9.223 pares de pacientes emparejados por propensión que presentaban enfermedad multivascular, el riesgo significativamente mayor de IM asociado con la ICP comparada con la CABG no se observó entre los pares de pacientes

en los que el grupo de ICP tuvo una revascularización completa (p para la interacción = 0,02)¹³⁵. En un análisis combinado de 3.212 pacientes de los estudios SYNTAX, BEST y PRECOMBAT, se obtuvieron resultados similares¹³⁶. Los valores medios de la puntuación SYNTAX y la FEVI fueron de 27 y 59% respectivamente. En un análisis por tendencia, la mortalidad y la variable compuesta por riesgo de muerte, IM y ACV fueron significativamente más bajas tras la ICP con revascularización completa que con la incompleta. Tras la ICP con revascularización completa, el riesgo de muerte o de la variable compuesta por muerte, IM o ACV no fue significativamente distinto de lo observado después de la CABG con revascularización completa (HR ajustada = 1,16; IC95%, 0,83-1,63; p = 0,39, y HR ajustada = 1,14; IC95%, 0,87-1,48; p = 0,35 respectivamente), mientras que estos riesgos fueron significativamente mayores después de la ICP con revascularización incompleta.

La revascularización funcional completa se alcanza cuando todas las lesiones que causan la isquemia en reposo o inducida por estrés

Recomendaciones sobre los criterios empleados para la elección entre cirugía de revascularización coronaria e intervención coronaria percutánea

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Evaluación del riesgo quirúrgico^c</i>		
Se recomienda calcular la puntuación STS para evaluar la mortalidad hospitalaria o a 30 días y la morbilidad hospitalaria tras la CABG ^{112,114,138}	I	B
Puede considerarse el cálculo de la puntuación EuroSCORE II para evaluar la mortalidad hospitalaria tras la CABG ¹¹²	IIb	B
<i>Evaluación de la complejidad de la EC</i>		
Se recomienda calcular la puntuación SYNTAX de los pacientes con enfermedad del TCI o multivascular para evaluar la complejidad anatómica de la EC y el riesgo de morbilidad a largo plazo tras la ICP ¹¹⁷⁻¹²⁴	I	B
La revascularización completa debe ser un aspecto prioritario cuando se decida entre CABG o ICP ^{131,132,134-136}	IIa	B

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EC: enfermedad coronaria; EuroSCORE: *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; ICP: intervención coronaria percutánea; STS: *Society of Thoracic Surgeons*; TCI: tronco común izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEl nivel de evidencia se refiere a la predicción de los resultados.

©ESC 2018

Recomendaciones sobre el tipo de revascularización para pacientes con enfermedad coronaria estable y anatomía coronaria adecuada para ambos procedimientos y baja mortalidad quirúrgica estimada^a

Recomendaciones según la extensión de la EC	CABG		ICP	
	Clase ^b	Nivel ^c	Clase ^b	Nivel ^c
<i>EC de 1 vaso</i>				
Sin estenosis en ADA izquierda proximal	IIb	C	I	C
Con estenosis en ADA izquierda proximal ^{68,101,139-144}	I	A	I	A
<i>EC de 2 vasos</i>				
Sin estenosis en ADA izquierda proximal	IIb	C	I	C
Con estenosis en ADA izquierda proximal ^{68,70,73}	I	B	I	C
<i>EC en el tronco común izquierdo</i>				
Enfermedad en tronco común izquierdo con una puntuación SYNTAX baja (0-22) ^{69,121,122,124,145-148}	I	A	I	A
Enfermedad en tronco común izquierdo con una puntuación SYNTAX intermedia (23-32) ^{69,121,122,124,145-148}	I	A	IIa	A
Enfermedad en tronco común izquierdo con una puntuación SYNTAX alta (≥ 33) ^{d,69,121,122,124,146-148}	I	A	III	B
<i>EC de 3 vasos sin diabetes mellitus</i>				
Enfermedad de 3 vasos con una puntuación SYNTAX baja (0-22) ^{102,105,121,123,124,135,149}	I	A	I	A
Enfermedad de 3 vasos con una puntuación SYNTAX intermedia o alta (≤ 22) ^{d,102,105,121,123,124,135,149}	I	A	III	A
<i>EC de 3 vasos con diabetes mellitus</i>				
Enfermedad de 3 vasos con una puntuación SYNTAX baja (0-22) ^{102,105,121,123,124,135,150-157}	I	A	IIb	A
Enfermedad de 3 vasos con una puntuación SYNTAX intermedia o alta (≤ 22) ^{d,102,105,121,123,124,135,149}	I	A	III	A

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

La información sobre el cálculo de la puntuación SYNTAX está disponible en: <http://www.syntaxscore.com>.

^aPor ejemplo, ausencia de cirugía cardíaca previa, morbilidad grave, fragilidad o inmovilidad que impide la CABG (véase también la tabla 5).

^bClase de recomendación.

^cNivel de evidencia.

^dSe debe considerar la ICP si el *Heart team* tiene dudas sobre el riesgo quirúrgico del paciente o si este rechaza el tratamiento con CABG después de recibir un asesoramiento adecuado.

©ESC 2018

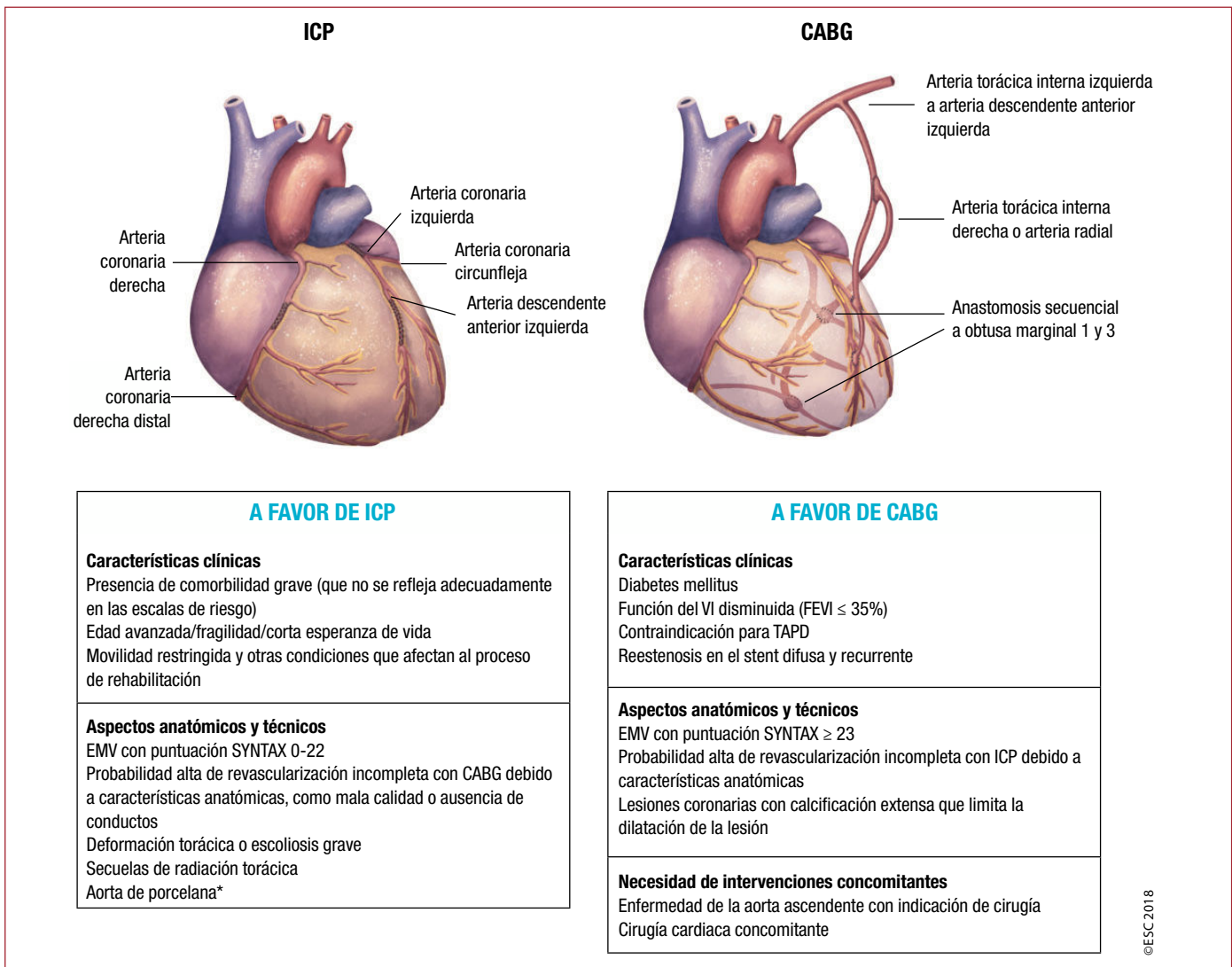


Figura 3. Aspectos que el Heart team debe considerar para decidir entre ICP o CABG en pacientes con enfermedad multivazo o enfermedad del tronco común izquierdo. CABG: cirugía de revascularización miocárdica; CEC: circulación extracorpórea; EMV: enfermedad multivazo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

*Considere la CABG sin CEC con la técnica «no-touch» en los casos de aorta de porcelana.

reciben tratamiento quirúrgico o percutáneo. Debido a las limitaciones de las técnicas de imagen no invasivas (véase la sección 3), es preciso identificar estas lesiones mediante la RFF o el índice diastólico instantáneo sin ondas (iFR) durante la coronariografía diagnóstica. En cuanto a la ICP, el estudio FAME demostró que la selección restrictiva de las lesiones diana guiada por la relevancia funcional permite obtener mejores resultados a largo plazo, comparada con la selección guiada por las características anatómicas (véase la sección 3)³¹. Por el contrario, el estudio FAME 2 demostró que dejar sin tratamiento las lesiones funcionalmente importantes se asocia con altas tasas de reintervenciones³³. Según los datos de los estudios FAME y FAME 2, la revascularización completa basada en la definición funcional es la estrategia preferida para la ICP.

El papel de la evaluación funcional para la CABG está menos establecido^{28,137}. Uno de los beneficios potenciales de la CABG es la protección contra la progresión de la enfermedad hacia segmentos proximales, la cual se vería mermada si se restringen los objetivos de la cirugía a las lesiones funcionalmente relevantes. Es preciso sopesar este posible beneficio frente al riesgo de oclusión del injerto cuando el flujo del vaso nativo es alto. Por lo tanto, en los casos de lesiones ambiguas, la evaluación funcional podría ser útil para guiar la estrategia de revascularización quirúrgica.

5.3.2. Enfermedad coronaria solo de la descendente anterior izquierda proximal

Los datos comparativos de la CABG y la ICP en pacientes con EC solo de la descendente anterior izquierda proximal muestran resultados similares en cuanto a muerte, IM y accidente cerebrovascular (ACV), pero mayor riesgo de repetición de la revascularización con la ICP^{68,70,73,101,139-144}.

5.3.3. Enfermedad coronaria del tronco común izquierdo

La evidencia disponible de ECA y metanálisis que han comparado la CABG y la ICP con SFA en pacientes con enfermedad del TCI indica resultados equivalentes para la variable de seguridad compuesta de muerte, IM y ACV hasta los 5 años de seguimiento¹⁴⁸. La interacción con la variable tiempo es significativa, ya que proporciona un beneficio inicial a la ICP en IM y ACV periprocedimiento que después se contrarresta con un mayor riesgo de IM espontáneo durante el seguimiento a largo plazo. La necesidad de repetir la revascularización es mayor con la ICP que con la CABG.

El ensayo EXCEL comparó la CABG frente a ICP con *stent* liberador de everolimus (SLE) de nueva generación en 1.905 pacientes que pre-

sentaban enfermedad del TCI significativa¹⁰⁷. A los 3 años de seguimiento, la variable principal de muerte, ACV o IM ocurrió con la misma frecuencia en ambos grupos (el 14,7 frente al 15,4%; HR = 1,00; IC95%, 0,79-1,26; $p = 0,98$). El análisis puntual planificado desde los 30 días hasta los 3 años de seguimiento mostró una diferencia significativa en la variable principal a favor de la CABG (el 7,9 frente al 11,5%; $p = 0,02$).

El ensayo NOBLE comparó la CABG frente a ICP con *stent* liberador de biolimus (SLB) de nueva generación en 1.201 pacientes que presentaban enfermedad del TCI significativa (puntuación SYNTAX media, 23)¹⁰⁶. Tras una mediana de seguimiento de 3,1 años, la variable primaria compuesta de muerte, IM no relacionado con el procedimiento, ACV y nueva revascularización fue más frecuente en el grupo de ICP que en el de CABG (el 29 frente al 19%; HR = 1,48; IC95%, 1,11-1,96; $p = 0,007$).

Un reciente análisis colaborativo del conjunto de pacientes individuales de ensayos aleatorizados ($n = 11.518$) ha revisado los datos disponibles de los estudios que compararon la CABG frente a la ICP para la enfermedad del TCI y la enfermedad multivascular¹²⁴. La variable principal de valoración fue la mortalidad por todas las causas. En la cohorte total, la CABG se asoció con un beneficio significativo en supervivencia tras un seguimiento medio de $3,8 \pm 1,4$ años (mortalidad por todas las causas a los 5 años: el 11,2% tras la ICP y el 9,2% tras la CABG; HR = 1,20; IC95%, 1,06-1,37; $p = 0,0038$). Se observa una tendencia lineal para las HR de mortalidad que aumenta según se incrementan los terciles de la puntuación SYNTAX (p de tendencia = 0,0011; análisis no publicado). Sin embargo, entre los 4.478 pacientes con enfermedad del TCI aleatorizados a CABG o ICP, tras una media de seguimiento de $3,4 \pm 1,4$ años, el riesgo a 5 años de la variable principal de muerte por todas las causas fue similar en ambos grupos (el 10,7% con ICP frente al 10,5% con CABG; HR = 1,07; IC95%, 0,87-1,33; $p = 0,52$). En el análisis de subgrupos por puntuación SYNTAX, no hubo diferencias significativas de mortalidad entre la ICP y la CABG. No obstante, en los pacientes con una puntuación SYNTAX alta, se apreció una tendencia hacia una mayor supervivencia en el grupo de CABG. La proporción de pacientes con puntuación SYNTAX alta estaba limitada por los criterios de inclusión de los respectivos estudios.

La evidencia actual indica que la ICP es una alternativa adecuada a la CABG para los pacientes con enfermedad del TCI y complejidad anatómica baja-intermedia. Para los pacientes con enfermedad del TCI y complejidad anatómica baja los resultados relativos a las variables clínicas más importantes son similares con ICP y CABG, por lo que reciben una recomendación de clase I. En cuanto a la enfermedad del TCI y gran complejidad anatómica, el número de pacientes evaluados en ensayos aleatorizados es bajo debido a los criterios de exclusión; las estimaciones de riesgo y los intervalos de confianza son imprecisos, pero indican tendencia a mayor supervivencia con la CABG. Por lo tanto, en este contexto no se puede aprobar una recomendación de clase III para la ICP, como se ha reflejado. En cuanto a la ICP para la enfermedad del TCI y complejidad anatómica intermedia, se mantiene la recomendación de clase IIa debido a que no se ha completado el periodo de seguimiento de los 2 estudios más importantes realizados en este campo.

5.3.4. Enfermedad coronaria multivascular

La superioridad observada de la CABG sobre la ICP para la supervivencia es homogénea entre los pacientes con enfermedad de 3 vasos-grave (puntuación SYNTAX intermedia o alta) y se ha atribuido, al menos en parte, al implante de injertos en el segmento medio del vaso coronario, lo cual proporciona profilaxis contra el desarrollo de la enfermedad en segmentos proximales.

El estudio BEST, que comparó la CABG frente a la ICP con SLE en pacientes con enfermedad multivascular (el 77% con enfermedad de 3 vasos y el 23% con enfermedad de 2 vasos; puntuación SYNTAX media, 24), se interrumpió prematuramente tras la inclusión de

880 pacientes debido a una inscripción excesivamente lenta¹⁰⁵. Tras una media de seguimiento de 4,6 años, la ICP se asoció con una mayor incidencia de la variable principal compuesta por muerte, IM y revascularización del vaso diana, comparada con la CABG (el 15,3 frente al 10,6%; HR = 1,47; IC95%, 1,01-2,13; $p = 0,04$). El riesgo de muerte, IM y ACV no fue estadísticamente diferente entre los 2 grupos de tratamiento (el 11,9 frente al 9,5%; HR = 1,26; IC95%, 0,84-1,89; $p = 0,26$), mientras que en el grupo de ICP fueron más frecuentes las nuevas revascularizaciones de cualquier vaso (el 11,0 frente al 5,4%; HR = 2,1; IC95%, 1,28-3,41; $p = 0,003$), pero no la revascularización de la lesión diana (el 5,7 frente al 3,8%; HR = 1,51; IC95%, 0,82-2,80; $p = 0,19$). La CABG se asoció con más revascularizaciones completas (el 71,5 frente al 50,9%; $p < 0,001$) y una menor incidencia de revascularización de lesiones nuevas (el 5,5 frente al 2,3%; HR = 2,47; IC95%, 1,18-5,17; $p = 0,01$).

En consonancia con los hallazgos en la cohorte total (véase la sección 5.3.3), el análisis colaborativo combinado de los pacientes individuales mostró que, de 7.040 pacientes con enfermedad multivascular, los asignados a CABG tuvieron menos mortalidad por todas las causas a los 5 años que los asignados a ICP (el 11,5% con ICP frente al 8,9% con CABG; HR = 1,28; IC95%, 1,09-1,49; $p = 0,0019$)¹²⁴. Los resultados de la variable principal de muerte por todas las causas fueron modificados por otras 2 variables, la diabetes mellitus y la complejidad de la enfermedad, determinadas por la puntuación SYNTAX. Comparados con los pacientes no diabéticos (el 8,7 frente al 8,0%; HR = 1,08; IC95%, 0,86-1,36; $p = 0,49$), hubo más mortalidad después de la ICP que tras la CABG entre los pacientes diabéticos (el 15,5 frente al 10,0%; HR = 1,48; IC95%, 1,19-1,84; $p = 0,0004$; p de interacción = 0,045). Hubo un gradiente de riesgo con un incremento gradual con la ICP según el tercil de la puntuación SYNTAX (0-22 puntos, el 10,5 frente al 8,4%, HR = 1,11; IC95%, 0,77-1,62; $p = 0,57$; 23-32 puntos, el 14,0 frente al 9,5%; HR = 1,50; IC95%, 1,09-2,08; $p = 0,0129$; > 32 puntos, el 19,2 frente al 11,2%; HR = 1,70; IC95%, 1,13-2,55; $p = 0,0094$).

Un análisis combinado de los pacientes individuales de los estudios SYNTAX y BEST, que comparó la CABG frente a la ICP con SFA en 1.275 pacientes con enfermedad multivascular y sin diabetes (el 89% con enfermedad de 3 vasos; puntuación SYNTAX media, 26), mostró un menor riesgo de muerte (el 6,0 frente al 9,3%; HR = 0,65; IC95%, 0,43-0,98; $p = 0,04$) e IM (el 3,3 frente al 8,3%; HR = 0,40; IC95%, 0,24-0,65; $p < 0,001$) en el grupo de CABG tras una media de seguimiento de 61 meses¹⁴⁹. El riesgo de muerte no fue significativamente distinto entre los pacientes con una puntuación SYNTAX baja (0-22 puntos, el 6,0 frente al 7,5%; $p = 0,66$), mientras que el beneficio de la CABG frente a la ICP fue mayor en pacientes con puntuación SYNTAX intermedia-alta (> 22 puntos, el 7,1 frente al 11,6%; $p = 0,02$). Otro análisis combinado de los pacientes individuales de los estudios SYNTAX y BEST, que comparó la CABG frente a la ICP con SFA en 1.166 pacientes con enfermedad multivascular y afección de la descendente anterior izquierda proximal (el 88% con enfermedad de 3 vasos; puntuación SYNTAX media, 28), mostró un mayor riesgo de la variable principal de muerte, IM y ACV (el 16,3 frente al 11,5%; HR = 1,43; IC95%, 1,05-1,96; $p = 0,02$), muerte cardiaca, IM y nueva revascularización en el grupo de ICP tras 5 años de seguimiento¹⁴⁷. Cabe destacar que los resultados de las variables no fueron significativamente distintos con la CABG y la ICP, a excepción del IM en el subgrupo de pacientes con puntuación SYNTAX baja (0-22).

La evidencia disponible indica que, en la EC multivascular sin diabetes y con una complejidad anatómica baja, la ICP y la CABG alcanzan resultados similares a largo plazo en la supervivencia y la variable compuesta de muerte, IM y ACV, lo cual justifica una recomendación de clase I para la ICP. En pacientes con EC multivascular y complejidad anatómica intermedia-alta, los 2 grandes estudios que emplearon SFA (SYNTAX y BEST) observaron una mortalidad significativamente más alta y una mayor incidencia de muerte, IM y ACV con la ICP en ausencia de diabetes. En el reciente metanálisis de los pacientes individuales, se han obtenido resultados similares en pacientes con EC

multivaso¹²⁴. Por consiguiente, se mantiene la anterior recomendación de clase III de ICP para la EC multivaso con complejidad anatómica intermedia-alta.

5.4. Lagunas en la evidencia

Queda por determinar si la revascularización mediante ICP mejora el pronóstico en la EC estable. El estudio ISCHEMIA (NCT01471522) actualmente está incluyendo a 5.000 pacientes con EC estable y evidencia de isquemia moderada-grave por técnicas de imagen no invasivas para aleatorizarlos antes de la coronariografía a tratamiento médico o una estrategia invasiva para detectar diferencias en la variable principal compuesta de muerte o IM. Las técnicas actuales están basadas en la coronariografía y la detección de lesiones que causan isquemia. Sin embargo, los eventos adversos futuros se relacionan, al menos en parte, con placas vulnerables que no limitan el flujo. Es necesario identificar con más precisión las placas vulnerables y desarrollar estrategias de tratamiento adecuadas. Del mismo modo, la revascularización completa y el momento idóneo para la revascularización no están bien definidos, como tampoco el papel de la isquemia residual y las lesiones. Además, hace falta más investigación sobre el uso de la escala SYNTAX y otras para guiar las decisiones sobre el tratamiento y estudios centrados en subgrupos específicos de pacientes. El seguimiento ampliado a muy largo plazo (10 años) de los estudios que comparan la ICP con la CABG, especialmente en el contexto de la enfermedad del TCI, proporcionará un mayor conocimiento de los beneficios relativos de ambas estrategias de revascularización.

6. REVASCULARIZACIÓN EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

La revascularización miocárdica en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) ya se ha tratado en guías previas respaldadas por este grupo de trabajo¹⁵⁸. En el presente documento se trata la nueva evidencia que hace necesario revisar y actualizarlas recomendaciones anteriores.

6.1. Estrategia invasiva temprana frente a estrategia conservadora

La estrategia invasiva se ha convertido en el tratamiento estándar para los pacientes con alto riesgo¹⁵⁸. Este abordaje permite diagnosticar pronto la EC subyacente, identificar la lesión causal, guiar el tratamiento antitrombótico y evaluar la viabilidad de la anatomía coronaria para ICP o CABG. Numerosos factores interactúan en el proceso de toma de decisiones, entre ellos la presentación clínica, las comorbilidades, la estratificación del riesgo (figura 4) y las características de alto riesgo específicas de cada modalidad de revascularización, como la fragilidad, el estado cognitivo, la esperanza de vida estimada y la gravedad funcional y anatómica de la EC.

Alrededor del 40% de los pacientes con SCASEST y enfermedad obstructiva presentan múltiples placas complejas¹⁵⁹⁻¹⁶² y el 25%, con una oclusión coronaria aguda¹⁶³, lo cual dificulta la identificación de la lesión culpable. La correlación entre los cambios electrocardiográficos y ecocardiográficos y el uso de la OCT en el 25% de los pacientes con SCASEST y vasos epicárdicos angiográficamente normales¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ podrían ayudar a la identificación de la lesión culpable o descartar otros mecanismos, como disección o hematomas (IM sin obstrucción de coronarias [MINOCA])¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

Se ha observado que una estrategia sistemáticamente invasiva para los pacientes con SCASEST mejora los resultados clínicos¹⁷⁰, aunque este beneficio se limita casi exclusivamente a los pacientes con biomarcadores positivos¹⁷¹ o con otros factores de alto riesgo definidos en la figura 4. Hay que destacar que el uso del acceso radial, SFA de nueva generación e inhibidores del P2Y₁₂ más eficaces no estaba disponible en estos estudios o no se emplearon de manera generalizada,

lo cual llevó a un aumento aparente del beneficio en poblaciones con SCA frágiles^{172,173}.

6.2. Momento idóneo para la angiografía y la intervención

Las recomendaciones actuales sobre el momento idóneo para realizar la angiografía y la intervención, como se define en la figura 4, están basadas en la revisión detallada de la evidencia recogida en la anterior guía sobre SCASEST¹⁵⁸. La intervención temprana, específicamente, se asoció con una reducción de la angina recurrente o refractaria y de la estancia hospitalaria^{174,175}. Más recientemente, un metanálisis colaborativo actualizado de datos publicados y no publicados (n = 5.324 pacientes; media de seguimiento, 180 días) ha mostrado que la intervención temprana podría estar asociada también con reducción de la mortalidad¹⁷⁶. En ese metanálisis se observa una tendencia estadística a una reducción de la mortalidad con la estrategia invasiva temprana, comparada con una estrategia tardía, para los pacientes con SCASEST no seleccionados (HR = 0,81; IC95%, 0,64-1,03; p = 0,088). En cuanto a la supervivencia, el beneficio obtenido con la ICP temprana es más pronunciado en los subgrupos de alto riesgo, que incluyen a pacientes con biomarcadores cardíacos basales elevados (HR = 0,76; IC95%, 0,58-0,996), diabetes (HR = 0,67; IC95%, 0,45-0,99), escala de riesgo *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) > 140 (HR = 0,70; IC95%, 0,52-0,95) y edad ≥ 75 años (HR = 0,65; IC95%, 0,46-0,93), aunque las pruebas sobre la interacción no fueron concluyentes.

6.3. Tipo de revascularización

6.3.1. Intervención coronaria percutánea

6.3.1.1. Aspectos técnicos

El acceso radial¹⁷² y el implante de SFA de nueva generación —aun cuando no se pueda mantener el tratamiento antiagregante doble (TAPD) durante más de 1 mes después de la intervención (véase la sección 17)^{173,177-179}— son actualmente las técnicas estándar de intervencionismo coronario. Se recomienda el TAPD de 12 meses, independientemente del tipo de *stent* que se emplee, aunque puede mantenerse más tiempo para los pacientes con alto riesgo isquémico que no hayan tenido complicaciones hemorrágicas (véase la sección 17). En el contexto de los SCASEST, no hay pruebas de que la trombectomía aporte beneficios adicionales a los pacientes sometidos a ICP¹⁸⁰. La RFF se considera la técnica invasiva estándar para la evaluación funcional de la lesión en la EC estable, y también se ha demostrado que es factible, fiable, segura y efectiva en pacientes con SCASEST y enfermedad multivaso, aunque su valor pronóstico no está claro^{22,137,181}.

6.3.1.2. Estrategias y resultados de la revascularización

Debe intentarse la revascularización completa de las lesiones hemodinámicamente relevantes en pacientes con SCASEST y enfermedad multivaso, como se desprende de los resultados de estudios que han comparado la intervención temprana frente a la tardía^{171,182,183}, ya que se ha demostrado que la revascularización incompleta se asocia con un pronóstico más desfavorable^{131,184}. Además, parece que la revascularización completa realizada durante el procedimiento inicial ofrece mejores resultados clínicos que la revascularización programada en varias etapas¹⁸⁵. El riesgo de complicaciones periprocedimiento de la ICP, definidas como IM o daño miocárdico e isquemia a largo plazo, sigue siendo mayor para los pacientes con SCASEST que para los estables^{186,187}. En los pacientes con SCA sometidos a ICP, los procedimientos de revascularización representan la causa de rehospitalización temprana más frecuente y costosa^{188,189}. Al igual que en el IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST), el tratamiento siste-

mático de lesiones no culpables durante la ICP primaria es perjudicial para los pacientes con SCASEST y *shock* cardiogénico, como ponen de manifiesto los resultados del estudio CULPRIT-SHOCK recientemente publicados (véase la sección 7.3)¹⁹⁰.

6.3.2. Cirugía de revascularización coronaria

Alrededor de un 5-10% de los pacientes con SCASEST requieren CABG¹⁹¹ y constituye un grupo especialmente complejo por sus características de alto riesgo comparados con los pacientes sometidos a CABG electiva¹⁹². Debido a la falta de datos de estudios aleatorizados, el momento idóneo para la CABG no emergente en pacientes con SCASEST debe determinarse de manera individualizada. El riesgo de eventos isquémicos probablemente relacionados con un tratamiento antiagregante inadecuado durante la espera para cirugía es < 0,1%, mientras que las complicaciones hemorrágicas perioperatorias asociadas con el tratamiento de inhibición plaquetaria son > 10%¹⁹³. En pacientes con isquemia o inestabilidad hemodinámica y una indicación de CABG, debe realizarse cirugía de emergencia para evitar que se aplase por la exposición del paciente al tratamiento antiagregante.

6.3.3. Intervención coronaria percutánea frente a cirugía de revascularización coronaria

La ICP y la CABG no se han comparado en estudios aleatorizados en el contexto específico del SCASEST. La evidencia disponible indica indirectamente que los criterios aplicados a los pacientes con EC estable para guiar la elección de la modalidad de revascularización deben emplearse para estabilizar a los pacientes con SCASEST^{100,121,150,194}. Un reciente análisis conjunto de los datos de los pacientes individuales de los estudios BEST, PRECOMBAT y SYNTAX ha comparado los resultados de la CABG frente a la PCI en 1.246 pacientes con SCASEST y enfermedad multivaso o enfermedad del TCI estabilizados¹⁹⁴. A los 5 años, la incidencia de la variable principal compuesta de muerte, IM o ACV era significativamente menor con CABG que con ICP (el 13,4 frente al 18%; $p = 0,036$). Los hallazgos de este metanálisis coinciden con los resultados principales de los estudios incluidos, lo cual respalda el concepto de que los principios aplicados a la EC estable deben emplearse también para estabilizar a los pacientes con SCASEST.

Recomendaciones sobre la evaluación y revascularización invasivas en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la coronariografía urgente (< 2 h) para pacientes con riesgo isquémico muy alto (figura 4) ¹⁹⁷	I	C
Se recomienda una estrategia invasiva temprana (< 24 h) para pacientes con al menos 1 factor de alto riesgo (figura 4) ^{164,174,176}	I	A
Está indicada la estrategia invasiva (antes de 72 h desde la primera presentación) para pacientes con al menos 1 factor de riesgo intermedio (figura 4) o síntomas recurrentes ^{170,171}	I	A
Se recomienda que la estrategia de revascularización (ICP <i>ad hoc</i> de la lesión culpable/ICP multivaso/CABG) se base en el estado clínico y las comorbilidades, además de la gravedad de la enfermedad (distribución y características angiográficas de la lesión —p. ej., con la escala SYNTAX—), de acuerdo con los principios de tratamiento para la EC estable ¹⁹⁴	I	B
En el <i>shock</i> cardiogénico, no se recomienda la revascularización sistemática de las lesiones no culpables del infarto durante la ICP primaria ¹⁹⁰	III	B

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cSe puede aplicar a los pacientes con SCASEST que han sido estabilizados.

Para los casos complejos, se recomienda la discusión en el *Heart team* y el uso de la escala SYNTAX¹⁹⁵, dada su capacidad para predecir mortalidad, IM y revascularización en pacientes con SCASEST y enfermedad multivaso sometidos a ICP. Para los pacientes con enfermedad multivaso y diabetes, la evidencia más reciente indica que la CABG es más beneficiosa que la ICP¹⁹⁶.

6.4. Lagunas en la evidencia

En el contexto del SCASEST, no se han realizado estudios prospectivos específicos sobre la estrategia de revascularización con enfermedad multivaso. Por esta razón, las recomendaciones actuales sobre la identificación de qué lesiones tratar y la modalidad de tratamiento

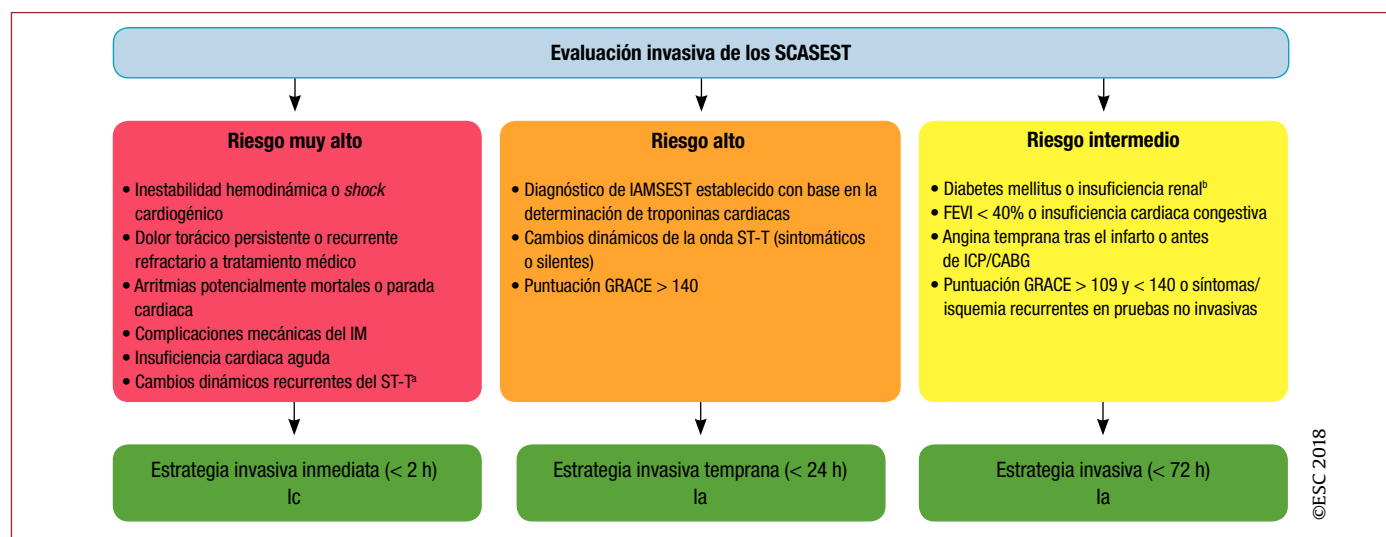


Figura 4. Selección de la estrategia de tratamiento y tiempos recomendados según la estratificación inicial del riesgo en los SCASEST. CABG: cirugía de revascularización miocárdica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Según la GPC ESC 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de los SCASEST.

^aEspecialmente en casos de elevación intermitente del segmento ST.

^bTasa de filtrado glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m².

(ICP o CABG) están basadas por analogía en los datos obtenidos en la EC estable y el IAMCEST. Del mismo modo, el papel pronóstico de la RFF y el iFR para guiar la revascularización miocárdica requiere más estudio.

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

La revascularización miocárdica de los pacientes con IAMCEST se trata en la correspondiente guía de la ESC publicada en 2017¹⁹⁸. Tras la revisión de la literatura publicada posteriormente, este grupo de trabajo respalda la mayoría de las recomendaciones incluidas en dicho documento.

7.1. Retrasos

Los retrasos en la aplicación de la terapia de reperusión son una cuestión clave en el contexto del IAMCEST. La reciente guía de la ESC sobre IAMCEST proporciona recomendaciones detalladas sobre el momento idóneo para la administración de tratamiento, cuestiones logísticas y atención prehospitalaria (figura 5)¹⁹⁸.

Un reciente análisis de 12.675 pacientes con IAMCEST incluidos en el estudio FITT-STEMI pone de manifiesto el fuerte impacto de los

retrasos temporales en la mortalidad, especialmente en los pacientes con IAMCEST y *shock* cardiogénico o con parada cardíaca extrahospitalaria¹⁹⁹. En el *shock* cardiogénico sin parada cardíaca extrahospitalaria, cada 10 min de retraso del tratamiento entre los 60 y 80 min desde el primer contacto médico (PCM) resultó en 3,3 muertes adicionales cada 100 pacientes tratados con ICP y 1,3 muertes adicionales después de una parada cardíaca extrahospitalaria sin *shock* cardiogénico. En pacientes estables con IAMCEST, los retrasos temporales fueron significativamente menos relevantes (0,3 muertes adicionales cada 100 pacientes tratados con ICP por cada 10 min de retraso entre los 60 y 80 min desde el PCM). Por lo tanto, los pacientes en alto riesgo con IAMCEST y *shock* cardiogénico o parada cardíaca extrahospitalaria son los que obtienen un mayor beneficio de la agilización de los protocolos de actuación médica.

7.2. Selección de la estrategia de reperusión

La ICP primaria, definida como la practicada en el contexto del IAMCEST sin tratamiento fibrinolítico previo, es la estrategia de reperusión preferida. La ICP primaria ha reemplazado a la fibrinólisis para los pacientes con IAMCEST, siempre que se pueda realizar en el momento oportuno y en hospitales de gran volumen, con operadores experimentados y laboratorio de cateterismos activo permanente-

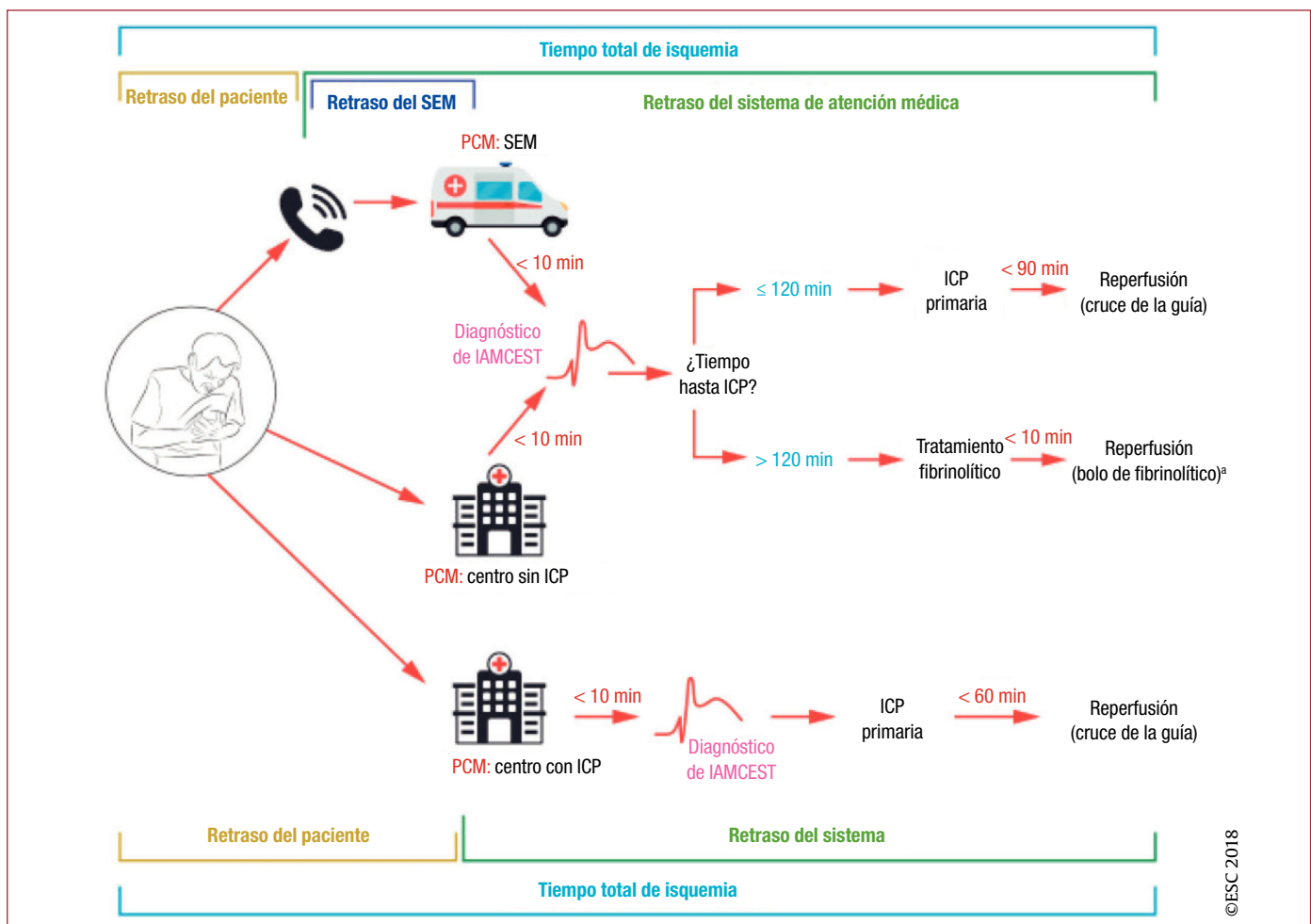


Figura 5. Vías de contacto médico para el paciente, componentes del tiempo de isquemia y diagrama de flujo para la selección de la estrategia de reperusión. El modo recomendado de presentación del paciente es alertando al SEM (llamando al teléfono 112 o similar dependiendo de la zona geográfica). Cuando el diagnóstico de IAMCEST se realiza en un contexto extrahospitalario (p. ej., SEM) o en un centro sin ICP, la elección de la estrategia de reperusión depende del tiempo estimado desde el diagnóstico de IAMCEST hasta la reperusión con ICP (cruce de la guía). El tiempo de retraso del sistema de atención médica para los pacientes que contactan con el SEM comienza desde el momento de la llamada telefónica, aunque el PCM ocurre cuando el SEM llega al lugar donde se encuentra el paciente. IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; PCM: primer contacto médico; SEM: servicio de emergencias médicas.

*Los pacientes que reciben tratamiento fibrinolítico deben ser trasladados inmediatamente a un centro con ICP tras la administración del bolo.

mente^{198,200,201}. Cuando no es factible realizar la ICP dentro de unos márgenes temporales adecuados, se debe administrar fibrinólisis lo antes posible. Si el PCM se produce fuera del hospital, la aplicación de fibrinólisis debe ser prehospitolaria (p. ej., en la ambulancia; figura 5)²⁰²⁻²⁰⁶. Después se debe trasladar al paciente a un centro con ICP para realizar una angiografía coronaria sistemáticamente a todos los pacientes, ICP de rescate en caso de fibrinólisis fallida o ICP dentro de las 2-24 h posteriores a la administración del bolo¹⁹⁸. La CABG de emergencia puede estar indicada para pacientes con IAMCEST que no sean candidatos a ICP.

7.3. Angioplastia primaria

Los aspectos clave para optimizar y guiar la angioplastia primaria se resumen a continuación.

La arteria responsable del infarto (ARI) debe tratarse sistemáticamente durante la intervención inicial. Los pacientes con EC extensa en vasos distantes de la ARI tienen un pronóstico desfavorable después de la angioplastia primaria²⁰⁷. La ICP en etapas es un predictor independiente de la supervivencia para los pacientes con enfermedad multivascular sin deterioro hemodinámico; por otra parte, se ha demostrado que la revascularización directa frente a la realizada en etapas se asocia con una mayor frecuencia de eventos isquémicos en pacientes con IAMCEST y enfermedad multivascular²⁰⁸⁻²¹⁰.

Cuatro grandes estudios aleatorizados (PRAMI²¹¹, CvLPRIT²¹², DANAMI-3-PRIMULTI²¹³ y Compare-Acute²¹⁴) han demostrado de modo coincidente un beneficio de la revascularización completa realizada directamente o en etapas, comparada con la ICP de la ARI únicamente en pacientes con IAMCEST y enfermedad multivascular (véase los detalles en el material suplementario). Un metanálisis más reciente de 10 estudios ha mostrado que la revascularización completa se asoció con menos riesgo de MACE (RR = 0,57; IC95%, 0,42-0,77), debido a un menor riesgo de revascularización urgente (RR = 0,44; IC95%, 0,30-0,66), sin una diferencia significativa en la mortalidad (RR = 0,76; IC95%, 0,52-1,12) o IM (RR = 0,54; IC95%, 0,23-1,27)²¹⁵. Este metanálisis no incluyó el estudio Compare-Acute. No obstante, y al igual que en estudios anteriores, el beneficio de la revascularización completa frente a la revascularización de la lesión causal únicamente que se observó en el estudio Compare-Acute se relacionó con una menor necesidad de reintervenciones no planificadas, mientras que la incidencia de muerte e IM recurrente fue similar en ambos grupos de tratamiento²¹⁴.

La mayoría de los estudios respaldan el concepto de la revascularización completa, ya sea durante el ingreso inicial por IAMCEST o en ingresos sucesivos²¹⁵, aunque de momento no se ha determinado cómo se identifican las lesiones que se deben revascularizar además de la lesión causal y si la revascularización completa debe realizarse en 1 o varios procedimientos. Asimismo, no hay suficiente evidencia sobre el momento idóneo para realizar los procedimientos en etapas. En la mayoría de los estudios, estos procedimientos tuvieron lugar durante la hospitalización inicial. Actualmente, se debe considerar la ICP multivascular en un solo procedimiento para los pacientes con IAMCEST sin *shock* cardiogénico cuando haya múltiples estenosis críticas o lesiones muy inestables (signos angiográficos de trombos o vulnerabilidad de la lesión) y cuando persista la isquemia después de la ICP de la lesión culpable.

En pacientes con IAM en *shock* cardiogénico y enfermedad multivascular, los resultados recientemente publicados del estudio CULPRIT-SHOCK muestran que la estrategia de ICP de la lesión culpable únicamente y la posibilidad de revascularización en etapas determinaron un menor riesgo a 30 días de la variable compuesta de mortalidad por todas las causas o insuficiencia renal grave, comparada con la ICP multivascular inmediata¹⁹⁰. Este resultado se debe fundamentalmente a una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas a los 30 días obtenida con la estrategia de revascularización de la lesión culpable únicamente, comparada con la ICP multivascular inmediata (el

43,3 frente al 51,6%; HR = 0,84; IC95%, 0,72-0,98; p = 0,03). Al interpretar estos hallazgos hay que tener en cuenta la baja tasa de cruzamiento (el 12,5%, 43 de 344 pacientes) desde la estrategia de ICP de la lesión culpable a la ICP multivascular inmediata, según el juicio del operador. Con base en estos datos, se recomienda la ICP limitada a la lesión culpable como estrategia sistemática para los pacientes con IAM y *shock* cardiogénico. El material suplementario incluye una discusión más detallada sobre la estrategia de revascularización para pacientes con IAM y *shock* cardiogénico.

En pacientes con IAMCEST, los SFA (especialmente los de nueva generación) mostraron mayor eficacia que los SM y deben emplearse como estrategia sistemática para estos pacientes, aun cuando el TAPD no se pueda mantener durante más de 1 mes (véase la sección 16.1.2)^{177,178,216-218}. Como se menciona en la sección 16.4, el acceso radial es preferible al femoral.

En 2 pequeños estudios se investigó el aplazamiento del implante de *stents* en la ICP primaria como una opción para reducir la obstrucción microvascular y conservar la función microcirculatoria, pero los resultados fueron contradictorios^{219,220}.

Más recientemente, en el estudio DANAMI-3-DEFER, que compara el implante aplazado de *stents* frente al implante convencional en 1.215 pacientes con IAMCEST, no se ha observado efecto alguno en la variable compuesta de muerte, IM no mortal o isquemia secundaria a la revascularización de lesiones no culpables tras una media de seguimiento de 42 meses²²¹. El implante de *stents* aplazado sistemáticamente se asoció con mayor riesgo de revascularización del vaso diana.

Se ha propuesto la aspiración de trombos como terapia adyuvante durante la ICP primaria para mejorar la reperusión epicárdica y miocárdica previniendo embolización distal de material trombótico y residuos de la placa²²². Dos grandes estudios aleatorizados y con potencia estadística para detectar la superioridad de la aspiración manual de trombos frente a la ICP convencional no demostraron beneficio en los resultados clínicos de la aspiración sistemática de trombos en la población total ni en subgrupos de pacientes con riesgo trombótico alto²²³⁻²²⁶.

En el estudio TOTAL surgió un problema de seguridad al aumentar el riesgo de ACV^{225,227}. Considerados en conjunto, estos resultados indican que el uso sistemático de la aspiración de trombos no está indicado. En el subgrupo de pacientes con carga trombótica alta, la tendencia a una reducción de la mortalidad cardiovascular y un aumento de ACV/accidentes isquémicos transitorios (AIT) puede servir de fundamento para investigaciones futuras sobre técnicas mejoradas de aspiración de trombos en este subgrupo de pacientes, aunque en análisis estadísticos no se haya observado una interacción significativa entre subgrupos²²⁸.

7.4. Intervención coronaria percutánea después de trombolisis y en pacientes con diagnóstico tardío

Se ha observado el beneficio de la ICP temprana sistemática después del tratamiento trombolítico en ausencia de un aumento del riesgo de eventos adversos (ACV o sangrado mayor). Basándose en los datos de los 4 estudios más recientes, todos ellos con una media de demora de 2-6 h entre el comienzo de la trombolisis y la angiografía, se recomienda un margen temporal de 2-24 h tras una trombolisis satisfactoria^{206,229-231}. En los casos de fibrinólisis fallida, o si hay evidencia de reoclusión o reinfarto con elevación recurrente del segmento ST, el paciente debe ser sometido inmediatamente a una angiografía coronaria e ICP de rescate²³². Los pacientes que se presentan transcurridas 12-48 h desde la aparición de los síntomas, aunque no tengan dolor y estén hemodinámicamente estables, podrían beneficiarse de la angiografía coronaria temprana y una ICP si está indicada^{233,234}. De los pacientes que se presentan con IM días después del episodio agudo, solo se debe valorar para revascularización a aquellos con angina recurrente o isquemia residual —y viabilidad documentada mediante técnicas de imagen no invasivas en un territorio mio-

cárdico extenso— si la ARI está ocluida. La ICP tardía sistemática de una ARI ocluida tras el IM en pacientes estables no proporciona más beneficio que el tratamiento médico²³⁵.

7.5. Lagunas en la evidencia

Los pacientes tratados con ICP primaria se benefician de la revascularización completa, pero se desconoce el momento idóneo para el tratamiento de las lesiones no culpables. Son necesarios estudios que investiguen la utilidad de la RFF y el iFR para la evaluación de las lesiones no culpables durante la ICP primaria, además de si el uso de técnicas de imagen intravascular para guiar la ICP primaria puede mejorar los resultados en pacientes con IAMCEST. Futuros estudios sobre técnicas mejoradas de aspiración de trombos podrían evaluar el papel de esta estrategia para los pacientes con alto riesgo, como los que tienen una gran carga trombótica²²⁸.

8. REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

8.1. Insuficiencia cardíaca crónica

8.1.1. Recomendaciones sobre revascularización miocárdica de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica

Comparada con el tratamiento médico solo, la revascularización coronaria es superior en términos de supervivencia en pacientes con IC de origen isquémico y está recomendada en la práctica clínica^{81,248}. No obstante, la estrategia óptima de revascularización no está definida. El *Heart team* debe elegir entre CABG o ICP después de evaluar minuciosamente el estado clínico del paciente, la anatomía coronaria, el grado de revascularización esperado (véase la sección 5.3.1.3), la viabilidad miocárdica y las valvulopatías y comorbilidades coexistentes.

Intervención coronaria percutánea primaria para la reperfusión miocárdica en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST: indicaciones y aspectos logísticos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Indicación</i>		
Está indicado el tratamiento de reperfusión para todos los pacientes cuando haya transcurrido un intervalo < 12 h desde la aparición de los síntomas y persista la elevación del segmento ST ^{200,201,236}	I	A
En ausencia de elevación del segmento ST, la ICP primaria está indicada para los pacientes con sospecha de síntomas isquémicos en curso compatibles con IM y al menos 1 de los siguientes criterios: • Inestabilidad hemodinámica o <i>shock</i> cardiogénico • Dolor torácico persistente o recurrente refractario al tratamiento médico • Arritmias potencialmente mortales o parada cardíaca • Complicaciones mecánicas del IM • Insuficiencia cardíaca aguda • Cambios dinámicos recurrentes del segmento ST o la onda T, especialmente con elevación intermitente del segmento ST	I	C
Se recomienda la ICP primaria frente a la fibrinólisis si se realiza en los plazos recomendados ^{200,201,237,238}	I	A
Cuando hayan transcurrido más de 12 h desde la presentación de los síntomas, la ICP primaria está indicada si hay síntomas o signos de isquemia, inestabilidad hemodinámica o arritmias potencialmente mortales	I	C
Debe considerarse sistemáticamente la ICP primaria cuando hayan transcurrido 12-48 h desde la presentación de los síntomas ^{233,234,239}	IIa	B
<i>Aspectos logísticos</i>		
Se recomienda que la atención prehospitalaria de los pacientes con IAMCEST se base en redes regionales diseñadas para administrar el tratamiento de reperfusión de manera efectiva y en los plazos recomendados y ofrecer la ICP primaria al mayor número de pacientes posible ^{240,241}	I	B
Se recomienda que todos los servicios de urgencias, unidades de cuidados coronarios y servicios de intervencionismo dispongan de un protocolo escrito actualizado para la atención de pacientes con IAMCEST que, preferiblemente, sea compartido por la red de atención médica de una zona geográfica	I	C
Se recomienda que los centros con ICP primaria ofrezcan este servicio ininterrumpidamente para garantizar que la ICP primaria se realice lo antes posible ²⁴²⁻²⁴⁴	I	B
Los pacientes trasladados a un centro con ICP primaria deben ingresar directamente en el laboratorio de cateterismos sin pasar por el servicio de urgencias ni la UCC/UCCI ²⁴⁵⁻²⁴⁷	I	B

IM: infarto de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; UCC: unidad de cuidados coronarios; UCCI: unidad de cuidados coronarios intensivos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Intervención coronaria percutánea primaria para la reperfusión miocárdica en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST: aspectos del procedimiento (estrategias y técnicas)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Estrategias</i>		
Debe considerarse la revascularización sistemática antes del alta hospitalaria de lesiones no localizadas en la ARI de pacientes con enfermedad multivascular ²¹¹⁻²¹⁴	IIa	A
Debe considerarse la CABG para los pacientes con isquemia persistente y grandes áreas de miocardio en riesgo cuando la ICP de la ARI no sea practicable	IIa	C
En el <i>shock</i> cardiogénico, no se recomienda la revascularización sistemática de lesiones no localizadas en la ARI durante la ICP primaria ¹⁹⁰	III	B
<i>Técnicas</i>		
No se recomienda la aspiración de trombos sistemática ^{223-226,228}	III	A

ARI: arteria responsable del infarto; CABG: cirugía de revascularización coronaria; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

tes. Las consideraciones sobre la necesidad de documentar la viabilidad antes de la revascularización se discuten en la sección 3.

Únicamente se dispone de los datos del estudio aleatorizado STICH que comparó la revascularización mediante CABG frente a tratamiento médico⁸¹. Un análisis de los resultados de este estudio mostró que la CABG puede realizarse con una tasa aceptable de mortalidad a los 30 días (5,1%) en pacientes con disfunción del VI (FEVI $\leq$ 35%)²⁴⁹. El estudio STICHES, que consistió en el seguimiento ampliado a muy largo plazo del estudio STICH, confirmó un beneficio significativo en términos de supervivencia con la CABG combinada con tratamiento médico frente a tratamiento médico solo al finalizar un periodo de observación de 10 años⁸¹.

Actualmente no existen estudios aleatorizados diseñados específicamente para comparar la ICP frente a tratamiento médico en pacientes con IC y FE reducida (IC-FER). Por otra parte, los estudios aleatorizados que han comparado la CABG frente a la ICP excluyen a los pacientes con IC grave. En un registro prospectivo que incluyó a 4.616 pacientes con enfermedad multivaso e IC-FER, el análisis ajustado por tendencia reveló similares tasas de supervivencia (seguimiento medio, 2,9 años) con la ICP (SLE) y la CABG²⁵⁰. La ICP se asoció con mayor riesgo de IM, sobre todo en pacientes con revascularización incompleta, y nueva revascularización, mientras que la CABG se asoció con mayor riesgo de ACV. La conclusión del estudio fue que la ICP de múltiples vasos puede ser una alternativa que considerar para pacientes con IC siempre que sea posible la revascularización completa. Una revisión sistemática de estudios que compararon la revascularización frente a tratamiento médico en pacientes con FEVI $\leq$ 40% mostró una reducción significativa de la mortalidad con la CABG (HR = 0,66; IC95%, 0,61-0,72; $p < 0,001$) y la ICP (HR = 0,73; IC95%, 0,62-0,85; $p < 0,001$), comparadas con el tratamiento médico, aunque estos hallazgos están limitados por la naturaleza predominantemente observacional de los estudios incluidos y la falta de información sobre el grado de revascularización²⁴⁸.

Un reciente estudio observacional ha analizado los resultados obtenidos con ICP o CABG en el contexto de la EC multivaso y disfunción del VI en 1.738 pacientes con diabetes mellitus emparejados por tendencia²⁵¹. De modo similar que los resultados obtenidos en ausencia de disfunción del VI, cuando la CABG se comparó con la ICP, se asoció con un riesgo significativamente menor de MACE, que incluyó una reducción significativa de la mortalidad. Las curvas de eventos se separaron muy pronto durante el primer año y continuaron separándose hasta los 12 años.

Se debe considerar la ICP para los pacientes mayores sin diabetes en los que se puede lograr una revascularización completa, mientras que la CABG es la opción preferible para los pacientes más jóvenes con EC extensa o con diabetes. En pacientes con diabetes y disfunción del VI moderada-grave (FEVI $< 50\%$), la CABG se asocia con un aumento de la supervivencia a largo plazo y una reducción de la incidencia de MACCE^{250,251}.

8.1.2. Reconstrucción ventricular y resección de aneurismas

El objetivo de la reconstrucción ventricular quirúrgica (RVQ) es restaurar el volumen fisiológico y la morfología elíptica del ventrículo mediante la resección de tejido cicatricial y la reconstrucción de la pared del VI sobre un modelo de tamaño predefinido. El objetivo de la aneurismectomía ventricular es retirar tejido cicatricial fibroso en los casos de dilatación extensa o formación de trombos, o cuando es origen de arritmias ventriculares potencialmente mortales.

El estudio STICH no logró demostrar diferencias en la variable combinada principal de valoración (mortalidad total u hospitalización por causas cardíacas) entre los pacientes asignados aleatoriamente a CABG o a la estrategia combinada (CABG y RVQ)²⁵². El análisis por subgrupos de los pacientes con el VI menos dilatado y la FEVI más conservada podrían beneficiarse de la RVQ²⁵³. En el estudio STICH, un índice telesistólico del VI (ITSVI) posoperatorio ≤ 70 ml/m² tras la

CABG combinada con RVQ se asoció con una mayor supervivencia que con la CABG sola^{252,254}. La RVQ se puede realizar al mismo tiempo que la CABG en centros con experiencia si los síntomas de IC predominan sobre la angina y siempre que haya tejido cicatricial miocárdico y un discreto remodelado del VI.

Recomendaciones sobre la revascularización de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección $\leq 35\%$)

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la revascularización miocárdica de los pacientes con disfunción sistólica grave del VI y enfermedad coronaria adecuada para intervención ^{81,250}	I	B
Se recomienda la CABG como tratamiento de revascularización de primera elección para pacientes con enfermedad multivaso y un riesgo quirúrgico aceptable ^{68,81,248,255}	I	B
Para los pacientes con enfermedad coronaria de 1 o 2 vasos, debe considerarse la ICP como una alternativa a la CABG cuando se pueda lograr la revascularización completa	Ila	C
Para los pacientes con enfermedad de 3 vasos, se debe considerar la ICP dependiendo de la evaluación del <i>Heart team</i> sobre la anatomía coronaria, el grado de revascularización estimado, el estado diabético y las comorbilidades	Ila	C
Debe considerarse la aneurismectomía del VI durante la CABG en pacientes en NYHA III-IV, aneurisma importante en el VI, formación de trombos grandes o si el aneurisma origina arritmias	Ila	C
Puede considerarse la reconstrucción ventricular quirúrgica durante la CABG en pacientes seleccionados que reciben tratamiento en centros con experiencia ^{252-254,256,257}	Ilb	B

CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

8.2. Insuficiencia cardíaca aguda y shock cardiogénico

En el contexto del IAM, la isquemia miocárdica aguda es el acontecimiento que precede al shock cardiogénico en la mayoría de los pacientes sometidos a revascularización percutánea. Las complicaciones mecánicas, como la insuficiencia mitral (IMi) grave por rotura del músculo papilar, la comunicación interventricular o la rotura de la pared libre, son otras causas desencadenantes.

8.2.1. Revascularización

El estudio SHOCK demostró, en pacientes con IAM complicado por shock cardiogénico, que la revascularización urgente con ICP o CABG mejora la supervivencia a largo plazo comparada con el tratamiento médico inicial intensivo. La mortalidad por todas las causas a los 6 meses fue más baja en el grupo asignado a revascularización que en el de tratamiento médico (el 50,3 frente al 63,1% respectivamente; RR = 0,80; IC95%, 0,65-0,98; $p = 0,03$)²⁵⁸.

La estrategia de revascularización para los pacientes con shock cardiogénico y enfermedad multivaso se trata en la sección 7.

Un subanálisis del estudio SHOCK que comparó al grupo de pacientes tratados con CABG frente a los tratados con ICP mostró tasas similares de supervivencia en ambos grupos²⁵⁹. En el grupo asignado a CABG hubo más pacientes con diabetes (el 48,9 frente al 26,9%; $p = 0,02$), enfermedad de 3 vasos (el 80,4 frente al 60,3%; $p = 0,03$) y enfermedad del TCI (el 41,3 frente al 13,0%; $p = 0,001$). Los hallazgos de esta comparación no aleatorizada indican que se debe considerar la CABG para pacientes con shock cardiogénico y una anatomía favorable, especialmente cuando la ICP no sea factible.

8.2.2. Asistencia circulatoria mecánica

Los dispositivos disponibles actualmente para la asistencia circulatoria mecánica (ACM) a corto plazo son el balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA), el oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) venoarterial y el dispositivo de asistencia del VI (DAVI) percutáneo. Se puede considerar la ACM en el *shock* cardiogénico refractario dependiendo de la edad del paciente, las comorbilidades, la función neurológica y la estimación de la supervivencia y la calidad de vida a largo plazo.

8.2.2.1. Balón de contrapulsación intraaórtico

El BCIA es un dispositivo de bajo coste que se puede implantar y retirar con facilidad. Aumenta moderadamente el gasto cardíaco y la perfusión coronaria y cerebral, pero reduce la carga de trabajo del VI. El estudio aleatorizado IABP-SHOCK, en pacientes con IAM complicado con *shock* cardiogénico ($n = 600$), mostró que el uso de BCIA no logra una reducción de la mortalidad a los 30 días ni evidencia beneficio a largo plazo^{260,261}. Una reciente revisión Cochrane de 7 estudios (790 pacientes) mostró que el BCIA podría tener un efecto beneficioso en algunos parámetros hemodinámicos, pero no ofrece beneficios en supervivencia²⁶². Por lo tanto, el uso sistemático de BCIA en pacientes con IAM complicado con *shock* cardiogénico no está recomendado.

8.2.2.2. Oxigenador extracorpóreo de membrana

El ECMO venoarterial, conocido también como asistencia vital extracorpórea, es una forma modificada actual de *bypass* cardiopulmonar. Permite descomprimir el sistema venoso, aumentar la perfusión coronaria, cerebral y periférica y proporcionar un aporte adicional de oxígeno a la sangre. Cuando se realiza de forma percutánea no permite la descompresión del VI y lleva a un aumento de la poscarga.

De los pacientes con parada cardíaca, los datos de estudios observacionales muestran una mayor supervivencia de los tratados con ECMO venoarterial que de los no tratados así²⁶³. Comparado con el BCIA, el ECMO venoarterial proporciona una asistencia circulatoria superior^{264,265}. Un metanálisis de estudios observacionales indica que, en pacientes con SCA complicado con *shock* cardiogénico, el ECMO venoarterial aumenta un 33% (IC95%, 14-52; $p < 0,001$; NNT = 13) la tasa de supervivencia a los 30 días respecto al BCIA²⁶³. No obstante, el escaso número de pacientes incluidos en los estudios analizados y la asignación no aleatorizada del tratamiento constituyen limitaciones importantes.

8.2.2.3. Dispositivos percutáneos de asistencia ventricular izquierda

La mayor parte de la experiencia con dispositivos percutáneos de asistencia del VI (DAVI) se limita a 2 tipos de dispositivo: a) la bomba transaórtica de flujo microaxial (Impella), que descarga directamente el VI y proporciona un flujo sanguíneo de 2,5-5,0 l/min, y b) la bomba centrífuga interventricular (TandemHeart), que descarga el ventrículo mediante una cánula insertada en la aurícula izquierda por punción a través del septo interventricular.

Un reciente metanálisis sobre ACM en el *shock* cardiogénico, que incluyó 4 estudios aleatorizados en los que se compara la eficacia y la seguridad del DAVI percutáneo frente al BCIA, demostró una mortalidad similar a corto plazo, a pesar del efecto beneficioso inicial en la presión arterial y la perfusión periférica determinado por la concentración sérica de lactato²⁶⁶. En todos los estudios se observó una mayor tasa de sangrado en las zonas de acceso vascular y una incidencia significativamente más alta de isquemia de las extremidades inferiores después del uso de DAVI percutáneo. En un estudio aleatorizado que incluyó a pacientes con alto riesgo y disfunción del VI tratados con ICP, se obtuvieron resultados similares. No hubo diferencias en la

incidencia de MACE a los 30 días entre los pacientes asignados a DAVI percutáneo o a BCIA²⁶⁷.

En resumen, no hay suficiente evidencia para establecer una recomendación sobre el uso clínico de DAVI percutáneo en el *shock* cardiogénico.

8.2.2.4. Dispositivos de asistencia ventricular izquierda implantados quirúrgicamente

Hay pocos datos sobre el implante quirúrgico de DAVI en pacientes con IAM y *shock* cardiogénico. Un registro multicéntrico mostró que los pacientes con IAM tratados con DAVI obtienen resultados similares que otros grupos de población que recibieron el mismo tratamiento, pese a ser pacientes más graves antes del implante²⁶⁸.

En la figura 6 se propone un algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con *shock* cardiogénico.

8.3. Lagunas en la evidencia

No hay estudios aleatorizados que comparen la revascularización mediante ICP frente a CABG en pacientes con IC.

El papel de la ACM activa comparada con el tratamiento estándar en pacientes con *shock* cardiogénico requiere más estudio.

Recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes en *shock* cardiogénico

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Está indicada la coronariografía urgente para los pacientes con SCA complicado con insuficiencia cardíaca aguda o <i>shock</i> cardiogénico ^{258,269}	I	B
Está indicada la ICP urgente de la lesión responsable para los pacientes en <i>shock</i> cardiogénico debido a IAMCEST o SCAEST, independientemente del tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas y siempre que la anatomía coronaria sea adecuada para ICP ²⁵⁸	I	B
Se recomienda la CABG urgente para los pacientes con <i>shock</i> cardiogénico si la anatomía coronaria no es adecuada para ICP ²⁵⁸	I	B
En caso de inestabilidad hemodinámica, están indicadas la CABG o ICP urgentes para el tratamiento de las complicaciones mecánicas del SCA, a decisión del <i>Heart team</i>	I	C
Para algunos pacientes con SCA y <i>shock</i> cardiogénico, se puede considerar la asistencia circulatoria mecánica temporal, dependiendo de la edad del paciente, las comorbilidades, la función neurológica y la estimación de la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida	IIb	C
No se recomienda el uso sistemático de BCIA en pacientes con <i>shock</i> cardiogénico debido a SCA ²⁶⁰⁻²⁶²	III	B

BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; CABG: cirugía de revascularización coronaria; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SCAEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

9. REVASCULARIZACIÓN DE PACIENTES CON DIABETES

Los pacientes con diabetes mellitus tienen mayor prevalencia de EC, la cual se suele manifestar a una edad más temprana y se asocia con un pronóstico significativamente más desfavorable que en los pacientes sin diabetes²⁷⁰. Los pacientes con diabetes que han sufrido un IM tienen peor pronóstico, especialmente los insulín dependientes, y la presencia de diabetes amplifica el riesgo de sufrir cualquier tipo de evento cardiovascular adverso²⁷¹. La diabetes mellitus está presente en el 25-30% de los pacientes ingresados por SCA y en alrededor del 40% de los pacientes tratados con CABG²⁷².

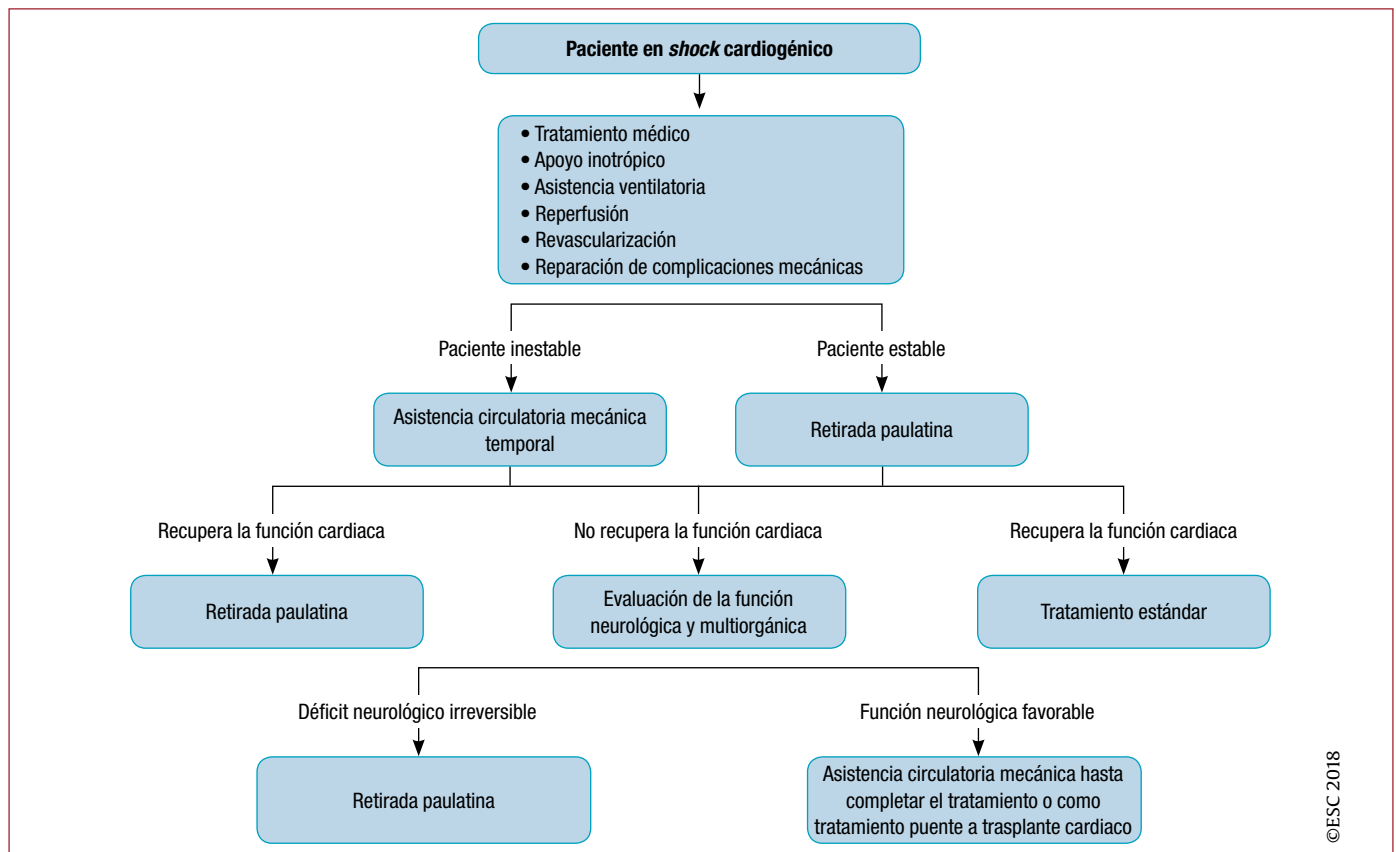


Figura 6. Algoritmo de tratamiento para los pacientes en shock cardiogénico.

El patrón anatómico de la EC en pacientes con diabetes influye claramente en el pronóstico y la respuesta a la revascularización. Estudios angiográficos han demostrado que en estos pacientes son más probables la enfermedad del TCI y la enfermedad multivaso, característicamente más difusa y en vasos más pequeños²⁷³. Además, los pacientes con diabetes tienen más carga aterosclerótica y un mayor número de placas ricas en lípidos, que son susceptibles de rotura^{274,275}, y los que presentan angina inestable tienen más placas con fisuras y trombos intracoronarios²⁷⁶. Los pacientes diabéticos sometidos a revascularización (CABG o ICP) tienen mayor riesgo de daño renal que los pacientes no diabéticos.

9.1. Evidencia sobre la revascularización miocárdica

Las indicaciones de revascularización miocárdica son similares para los pacientes diabéticos y los no diabéticos (véase las secciones 5, 6 y 7). Un metanálisis de 9 ECA que incluyeron a 9.904 pacientes con SCA no logró demostrar interacción entre la diabetes y el beneficio de la estrategia invasiva y revascularización²⁷⁷. Sin embargo, las reducciones del riesgo absolutas fueron mayores en los subgrupos de pacientes diabéticos que en los de pacientes no diabéticos. El estudio BARI-2D demostró el impacto adverso de la revascularización incompleta en pacientes con diabetes, de modo similar que los resultados obtenidos en pacientes sin diabetes²⁷⁸.

Los resultados de estudios aleatorizados sobre revascularización miocárdica en pacientes con diabetes se resumen en la tabla 5 del material suplementario.

9.2. Tipo de revascularización miocárdica

La elección de la estrategia óptima de revascularización miocárdica para los pacientes con diabetes y enfermedad multivaso requiere

una atención especial. Las recomendaciones se encuentran en la sección 5.

9.2.1. Ensayos clínicos aleatorizados

El estudio FREEDOM comparó la revascularización electiva con CABG o ICP con SFA de primera generación (94%) en 1.900 pacientes con diabetes (el 6% de la población cribada) y enfermedad multivaso pero sin estenosis en el TCI¹⁵⁰. La variable principal compuesta de mortalidad por todas las causas, IM no mortal o ACV a los 5 años se produjo en el 26,6% del grupo de ICP y el 18,7% del grupo de CABG (diferencia absoluta, 7,9%; IC95%, 3,3-12,5; $p = 0,005$). La incidencia de muerte (el 16,3% con ICP frente al 10,9% con CABG; diferencia absoluta, 5,4%; IC95%, 1,5-9,2; $p = 0,049$) e IM (el 13,9% con ICP frente al 6,0% con CABG; $p < 0,001$) fue superior en el grupo de ICP, mientras que la incidencia de ACV fue más baja (el 2,4 frente al 5,2%; $p = 0,03$). A los 5 años del estudio FREEDOM, los pacientes diabéticos insulino-dependientes tenían tasas de eventos más altas, pero no se observó una interacción significativa entre el tratamiento y la dependencia de insulina en la variable principal de valoración (p de interacción = 0,40), incluso después del ajuste por la puntuación SYNTAX: el NNT con CABG comparada con ICP para prevenir un evento fue de 12,7 pacientes insulino-dependientes y 13,2 no insulino-dependientes²⁷⁹.

En Estados Unidos, el estudio aleatorizado VACARDS comparó la CABG frente a la ICP en pacientes con diabetes y EC extensa¹⁵⁴. Solo se incluyó a 198 pacientes con diabetes debido a la interrupción prematura del estudio. El riesgo combinado de muerte o IM no mortal fue del 18,4% en el grupo de CABG y el 25,3% en el grupo de ICP (HR = 0,89; IC95%, 0,47-1,71; $p < 0,05$)¹⁵⁴.

En el estudio CARDia, se asignó aleatoriamente a 510 pacientes con diabetes y enfermedad multivaso o enfermedad compleja de un vaso a CABG o ICP (SMo SFA) y tratamiento sistemático con abcximab¹⁵⁶.

No se observaron diferencias entre la CABG y la ICP para la variable principal compuesta de muerte, IM o ACV al año, aunque el estudio no tenía suficiente potencia estadística para detectar estas diferencias. No obstante, una nueva revascularización fue más probable para los pacientes tratados con ICP ($p < 0,001$)¹⁵⁶.

En el subgrupo de 452 pacientes con diabetes y EC multivaso incluidos en el estudio SYNTAX, no hubo diferencias en la variable principal de seguridad compuesta de mortalidad por todas las causas, ACV e IM a los 5 años¹⁵⁵. Sin embargo, la necesidad de una nueva revascularización (HR = 2,01; IC95%, 1,04-3,88; $p < 0,001$) fue significativamente más frecuente en los pacientes con diabetes tratados con ICP que en los tratados con CABG^{155,275}. Los pacientes con diabetes tuvieron una tasa de nueva revascularización después de la ICP más alta que con CABG, en los terciles bajo e intermedio de la escala SYNTAX (≤ 22 puntos, el 38,5 frente al 18,5% respectivamente; $p = 0,014$; 23-33 puntos, el 27 frente al 13,4%; $p = 0,049$). Análisis adicionales sobre el tratamiento hipoglucemante oral o con insulina mostraron que la tasa de MACCE fue significativamente mayor después de la ICP en ambos subgrupos: el 40,4% con ICP frente al 26,4% con CABG ($p = 0,022$) en el grupo de tratamiento antiglucemante oral y el 56,2 frente al 32,6% ($p = 0,002$) en el grupo de pacientes dependientes de insulina. En el grupo de pacientes insulino dependientes tratados con ICP, se observó una tasa de muerte cardiaca más alta (el 18,8 frente al 7,1%; $p = 0,023$).

En el estudio SYNTAX, la diabetes no fue un predictor independiente de los resultados cuando se incluyó la puntuación SYNTAX en el modelo multivariable¹²⁷. Consecuentemente, la escala SYNTAX 2 no incluye la diabetes como una de las 8 variables que tienen impacto en la elección de la modalidad de revascularización¹²⁷. Sin embargo, los resultados de un estudio conjunto de los datos individuales de 6.081 pacientes tratados con *stents* (el 75% con SFA de nueva generación) y estratificados según la puntuación SYNTAX y el estado diabético no coincidieron con los observados en el estudio SYNTAX¹⁵⁷. Después de aplicar el análisis de regresión de Cox, la puntuación SYNTAX y la diabetes se asociaron con la incidencia de MACE ($p < 0,001$ y $p = 0,0028$ respectivamente). A los 2 años, los pacientes con diabetes tenían tasas de MACE (HR = 1,25; IC95%, 1,03-1,53; $p = 0,026$) y revascularización del vaso diana más altas y tasas de muerte e IM similares¹⁵⁷.

En el estudio BEST, los pacientes diabéticos tratados con ICP tuvieron una tasa de la variable principal compuesta de muerte, IM o revascularización del vaso diana más alta que con CABG (SLE, $n = 177$; CABG, $n = 186$; el 19,2 frente al 9,1%; $p = 0,007$) (véase la sección 5)¹⁰⁵.

9.2.2. Metanálisis sobre cirugía de revascularización coronaria frente a intervención coronaria percutánea en pacientes con diabetes

Un metanálisis restringido a 4 ECA ($n = 3.052$ pacientes) comparó la ICP con SFA de primera generación frente a la CABG en pacientes con diabetes y enfermedad multivaso. Los resultados indican un riesgo de muerte e IM más alto con la revascularización mediante SFA de primera generación (RR = 1,51; IC95%, 1,09-2,10; $p < 0,01$), pero menor riesgo de ACV (el 2,3 frente al 3,8%; RR = 0,59; IC95%, 0,39-0,90; $p < 0,01$)¹⁵². Un análisis de sensibilidad reveló que la ventaja de la CABG frente a la ICP con SFA de primera generación para la incidencia de MACCE fue más acentuada en pacientes con puntuaciones SYNTAX altas. Un metanálisis en red mostró que el beneficio de la CABG para la supervivencia, comparada con la ICP, de los pacientes con diabetes podría perderse con el uso de SLE¹⁵¹, aunque este hallazgo no se confirmó en un metanálisis posterior que incluyó también la comparación directa entre SLE y CABG en un subgrupo del estudio BEST¹⁵³.

En un análisis colaborativo conjunto de los datos individuales de 11.518 pacientes con enfermedad multivaso o enfermedad del TCI aleatorizados a CABG o ICP con *stents*, la mortalidad por todas las causas fue significativamente distinta después de la CABG o la ICP (el 9,2 frente al 11,2%; $p = 0,0038$), lo cual fue más evidente en los pacientes con diabetes (el 10,7 frente al 15,7%; $p = 0,0001$), pero no en los no

diabéticos (el 8,4 frente al 8,7%; $p = 0,81$; p de interacción = 0,0077)¹²⁴. Se obtuvieron resultados similares en el subgrupo de 7.040 pacientes con enfermedad multivaso (p de interacción = 0,0453), mientras que la interacción con la diabetes no fue significativa en 4.478 pacientes con enfermedad del TCI (p de interacción = 0,13).

Un reciente análisis por grupos de población ha confirmado el beneficio de la CABG comparada con la ICP en pacientes diabéticos con SCA¹⁹⁶. Por consiguiente, en términos generales, la evidencia disponible favorece el uso de la CABG como la modalidad de elección para la revascularización de pacientes con diabetes y enfermedad multivaso. Cuando haya alguna comorbilidad que aumente el riesgo quirúrgico, es aconsejable decidir la modalidad de revascularización después de una evaluación del riesgo multidisciplinaria e individualizada.

9.3. Revascularización mediante intervención coronaria percutánea

Por los motivos ya descritos, la ICP en pacientes con diabetes es más compleja que sin ella. No obstante, independientemente del estado diabético, se deben aplicar los mismos principios expresados en la sección 16. El implante de SFA de nueva generación es la estrategia por defecto.

9.4. Tratamiento antitrombótico

Con el uso actual de los inhibidores orales del P2Y₁₂, no hay ninguna indicación de que el tratamiento antitrombótico deba ser diferente para pacientes diabéticos o no diabéticos. Para más información, consulte la sección 17.

9.5. Metformina

Existe un riesgo teórico de acidosis láctica y deterioro de la función renal en pacientes tratados con metformina que se exponen a contrastes yodados²⁸⁰. Por ello, se recomienda que, en casos electivos, se suspenda la metformina 48 h antes de la angiografía o la ICP, ya que la vida media en plasma es de 6,2 h²⁸⁰, y se reinstaure el tratamiento 48 h más tarde. Sin embargo, la experiencia clínica indica que el riesgo real de acidosis láctica es muy pequeño y que comprobar la función renal después de la angiografía en pacientes tratados con metformina y suspender el tratamiento si hay deterioro renal puede ser una opción razonable²⁸⁰. En pacientes con insuficiencia renal se debe suspender la metformina antes del procedimiento. La detección de acidosis láctica relacionada con la metformina, determinada por un pH arterial $< 7,5$, una concentración de lactato en sangre > 5 mmol/l (45 mg/dl) y una concentración de metformina detectable en plasma, requiere la pronta iniciación de hemodiálisis.

Recomendación para pacientes tratados con metformina

Recomendación	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda evaluar la función renal de los pacientes que hayan tomado metformina inmediatamente antes de la angiografía y suspender la metformina si se deteriora la función renal	I	C

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

©ESC 2018

9.6. Lagunas en la evidencia

Después de una revascularización eficaz, la tasa de eventos durante el seguimiento sigue siendo alta en pacientes con diabetes, independientemente de la modalidad de revascularización. En el futuro, la investigación debería centrarse en identificar nuevos trata-

mientos modificadores de la enfermedad que influyan en la evolución de la enfermedad vascular en esta cohorte de alto riesgo.

10. REVASCULARIZACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

10.1. Evidencia disponible para la revascularización y recomendaciones

La revascularización miocárdica de los pacientes con ERC, sobre todo los pacientes en fase ≥ 3 de la *National Kidney Foundation*, se trata en la Guía ESC/EACTS 2014 sobre revascularización miocárdica. Después de revisar la literatura publicada con posterioridad, este grupo de trabajo no ha encontrado nueva evidencia que justifique una actualización importante de las recomendaciones. Un reciente análisis *post hoc* del estudio SYNTAX sobre pacientes con ERC confirma los principios para la asignación de tratamiento con ICP o CABG, como se discute en la sección 5 de este documento²⁸¹.

10.2. Prevención de la nefropatía inducida por contraste

El riesgo de nefropatía inducida por contraste (NIC) depende de diversos factores relacionados con el paciente, como la presencia de ERC, diabetes mellitus, IC congestiva, inestabilidad hemodinámica, volumen plasmático reducido, sexo femenino, edad avanzada, anemia y sangrado periprocedimiento, así como el tipo y el volumen del contraste administrado²⁸²⁻²⁸⁸. El riesgo de NIC aumenta significativamente cuando el cociente entre el volumen total de contraste (en ml) y la tasa de filtrado glomerular (en ml/min) es $> 3,7^{287,288}$.

La hidratación adecuada sigue siendo la medida más importante para la prevención de la NIC²⁸⁹⁻²⁹⁴. Las estatinas en dosis altas, como están indicadas para la prevención secundaria independientemente del riesgo de NIC, también son beneficiosas²⁹³. El resto de las estrategias propuestas para la prevención de la NIC no se han probado lo suficiente y no se puede justificar ninguna recomendación a favor o

en contra^{293,294}. Para más información, consulte el material suplementario.

10.3. Lagunas en la evidencia

Hasta la fecha, los estudios aleatorizados sobre revascularización miocárdica no han incluido a pacientes con ERC, por lo que la evidencia actual se basa únicamente en estudios observacionales. Actualmente está en curso el estudio ISCHEMIA-CKD con seguimiento a largo plazo sobre la estrategia óptima de revascularización para pacientes con isquemia inducida por estrés moderada o grave y ERC grave (NCT01985360). Son necesarios más datos de estudios aleatorizados sobre las estrategias óptimas para la prevención de la NIC.

11. REVASCULARIZACIÓN DE PACIENTES QUE REQUIEREN INTERVENCIONES VALVULARES

11.1. Indicación primaria para las intervenciones valvulares

La revascularización miocárdica de los pacientes sometidos a una intervención valvular primaria quirúrgica o transcáteter se trata en la guía ESC/EACTS 2014 dedicada a este tema. Después de revisar la literatura publicada con posterioridad, este grupo de trabajo respalda las recomendaciones de la edición de 2014 y no ha encontrado nueva evidencia que justifique una actualización importante. Las recomendaciones se incluyen a continuación para facilitar su consulta. Cabe destacar que la evidencia disponible sobre la evaluación funcional invasiva de la EC (mediante RFF o iFR) de los pacientes con estenosis aórtica grave se limita a un escaso número de estudios observacionales a pequeña escala. Esos estudios respaldan la viabilidad de estas técnicas en este contexto³⁰²⁻³⁰⁴. No obstante, no hay suficientes pruebas para apoyar la evaluación funcional invasiva de las lesiones coronarias en pacientes con estenosis aórtica, especialmente si se tienen en cuenta las alteraciones hemodinámicas asociadas con la presencia

Recomendaciones para la prevención de nefropatía inducida por contraste

Recomendaciones	Dosis	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Pacientes que se someten a coronariografía o TCMC</i>			
Se recomienda evaluar el riesgo de nefropatía inducida por contraste en todos los pacientes		I	C
Se recomienda una hidratación adecuada		I	C
<i>Pacientes con ERC moderada o grave (fase 3b y 4 de la National Kidney Foundation)</i>			
Se recomienda el uso de contraste de osmolaridad baja o isosmolar ²⁸⁴⁻²⁸⁶		I	A
Se recomienda minimizar el volumen de medio de contraste ^{287,288}	Volumen total de contraste/TFG $< 3,7^c$	I	B
Para los pacientes no tratados previamente con estatinas, debe considerarse el pretratamiento con dosis altas de estatinas ²⁹³	Rosuvastatina 40/20 mg o atorvastatina 80 mg	Ila	A
Debe considerarse la hidratación previa y posterior con salino isotónico si el volumen de contraste esperado es > 100 ml	1 ml/kg/h 12 h antes y durante 24 h después del procedimiento (0,5 ml/kg/h con FEVI $\leq 35\%$ o clase NYHA > 2)	Ila	C
Como alternativa a la hidratación previa y posterior, se puede considerar un régimen individualizado ^d de hidratación ²⁹⁵⁻²⁹⁷		Ilb	B
<i>Pacientes con ERC grave (fase 4 de la National Kidney Foundation)</i>			
Puede considerarse la hemofiltración profiláctica 6 h antes de procedimientos complejos de ICP ²⁹⁸⁻³⁰⁰	Tasa de sustitución de fluidos a 1.000 ml/h sin pérdida negativa; la hidratación con salino se mantendrá 24 h tras el procedimiento	Ilb	B
No se recomienda la hemodiálisis como medida de prevención ^{300,301}		III	B

ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; TCMC: tomografía computarizada multicorte; TFG: tasa de filtrado glomerular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEjemplo: 370 ml de medio de contraste en un paciente con una TFG de 100 ml/min da un cociente de 3,7.

^dLas opciones son: infusión de salino normal ajustada a la presión venosa central²⁹⁵ o furosemda con infusión ajustada de salino normal^{296,297} (para más detalles, consulte el material suplementario).

de dicha entidad. Por todo ello, este grupo de trabajo mantiene el consenso de que las indicaciones para la revascularización miocárdica deben estar basadas en la evaluación angiográfica de la EC, siguiendo las recomendaciones de la guía ESC/EACTS 2014 sobre revascularización miocárdica y la guía ESC/EACTS 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de las valvulopatías³⁰⁵.

11.2. Indicación primaria para la revascularización miocárdica

11.2.1. Valvulopatía aórtica

Las recomendaciones para los pacientes que van a someterse a CABG para el tratamiento de la EC como entidad clínica principal y estenosis o insuficiencia aórtica grave o intensa concomitantes siguen siendo las mismas que en la edición de 2014 y respaldan el reemplazo de la válvula aórtica³⁰⁵. Sin embargo, en la era actual de rápidos cambios en la tecnología de implante valvular transcáteter, el *Heart team* debe estudiar meticulosamente cada caso antes de tomar una decisión sobre el reemplazo de válvula aórtica para los pacientes con estenosis o insuficiencia aórtica moderada. Para ello, se debe tener en consideración la edad del paciente, el tipo de prótesis, la etiología de la estenosis o la insuficiencia aórtica, el tamaño del anillo aórtico, el tamaño estimado de la prótesis, las vías de acceso para el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) y la viabilidad técnica de un procedimiento de TAVI en el futuro en caso de evolución de la enfermedad³⁰⁶.

11.2.2. Valvulopatía mitral

En los pacientes con insuficiencia mitral (IMi) concomitante, primaria y grave, la reparación de la válvula mitral debe realizarse al mismo tiempo que la CABG, siguiendo las recomendaciones sobre la reparación quirúrgica de la IMi primaria³⁰⁵. Asimismo hay consenso de expertos sobre la reparación quirúrgica de la IMi secundaria grave combinada con CABG^{305,307}. Sin embargo, hay una controversia importante sobre el tratamiento de la IMi secundaria o isquémica moderada en pacientes que van a someterse a CABG. Hasta la publicación de los resultados a 2 años del estudio CTSN, que investigó el tratamiento de la IMi isquémica «moderada», la evidencia disponible se limitaba a los datos de estudios monocéntricos, estudios observacionales o series de casos que no lograron proporcionar una orientación clara. El estudio CTSN mostró que la reparación quirúrgica de la válvula mitral combinada con CABG no se asocia con una diferencia significativa en supervivencia, reducción total de los eventos adversos o remodelado inverso del VI a los 2 años^{308,309}. Asimismo, el estudio CTSN y otros ECA demostraron una mayor duración del ingreso hospitalario y en la unidad de cuidados intensivos, además de una mayor morbilidad, como complicaciones neurológicas y arritmias supraventriculares, en este grupo de pacientes³⁰⁸⁻³¹⁰. Debido a que el estudio CTSN usó una definición muy amplia de la IMi moderada, que incluía un área del orificio regurgitante efectivo (AORE) $\leq 0,2 \text{ cm}^2$ y otros criterios adicionales, no se puede llegar a conclusiones definitivas en relación con los pacientes con un AORE $\leq 0,2 \text{ cm}^2$. Los datos de estudios observacionales indican que en la IMi secundaria un AORE $> 0,2 \text{ cm}^2$ y un volumen regurgitante $> 3 \text{ ml}$ indican mayor riesgo de eventos cardiovasculares^{311,312}. Dada la falta de estudios específicos en este campo, el *Heart team* debe valorar caso a caso la decisión de combinar la cirugía de válvula mitral con CABG en pacientes con un AORE $> 0,2 \text{ cm}^2$ y un volumen regurgitante $> 3 \text{ ml}$. Para más información, consulte el material suplementario.

11.3. Lagunas en la evidencia

En pacientes con valvulopatía y EC concomitantes, la posibilidad de un tratamiento percutáneo de las válvulas aórtica y mitral en el

futuro ha tenido un impacto muy importante en el proceso de toma de decisiones para los pacientes con EC predominante y lesiones valvulares moderadas. No obstante, por el momento la evidencia disponible sobre este tema es muy escasa. La necesidad y el momento idóneo de realizar la ICP a pacientes que van a someterse a un TAVI también es un área que requiere más estudio. Asimismo se esperan los resultados a largo plazo de los pacientes sometidos a una reparación valvular quirúrgica por IM isquémica combinada con CABG.

Recomendaciones para intervenciones valvular y coronaria combinadas

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Intervención valvular como indicación principal y revascularización coronaria</i>		
Se recomienda la CABG para pacientes con indicación primaria de cirugía valvular aórtica/mitral y estenosis coronaria $> 70\%$ del diámetro	I	C
Debe considerarse la CABG para pacientes con indicación primaria de cirugía valvular aórtica/mitral y estenosis coronaria del 50-70% del diámetro	IIa	C
Debe considerarse la ICP para pacientes con indicación primaria de TAVI y estenosis coronaria $> 70\%$ del diámetro en segmentos proximales	IIa	C
Debe considerarse la ICP para pacientes con indicación primaria de intervención transcáteter de válvula mitral y estenosis coronaria $> 70\%$ del diámetro en segmentos proximales	IIa	C
<i>Revascularización coronaria como indicación principal e intervención valvular</i>		
Está indicado el remplazo quirúrgico de válvula aórtica para pacientes con EA grave que van a someterse a CABG o cirugía de la aorta ascendente o de otra válvula	I	C
La cirugía de válvula mitral está indicada para pacientes con insuficiencia mitral secundaria grave ^c sometidos a CABG y FEVI $> 30\%$	I	C
Debe considerarse la cirugía de válvula mitral para pacientes sintomáticos con insuficiencia mitral secundaria grave ^c y FEVI $< 30\%$ siempre que se confirme la viabilidad miocárdica y la opción de revascularización quirúrgica	IIa	C

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EA: estenosis aórtica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: intervención coronaria percutánea; TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLa insuficiencia mitral secundaria grave se define como un área de orificio regurgitante efectivo $> 0,40 \text{ cm}^2$.

© ESC 2018

12. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA CONCOMITANTE

12.1. Prevención del ACV asociado con enfermedad carotídea y revascularización miocárdica

Tras la revascularización miocárdica, el riesgo temprano de ACV es más alto después de la CABG que después de la ICP³¹³. Tras los primeros 30 días, las tasas de ACV con ambas técnicas de revascularización fueron similares, según los resultados de un reciente metanálisis de los datos individuales de los pacientes incluidos en 11 estudios aleatorizados³¹³.

La aparición de ACV isquémico después de la CABG depende de múltiples factores, entre los que se enumeran: la tromboembolia desde la aorta, sus ramas o el corazón; las arritmias auriculares; un medio inflamatorio protrombogénico; tratamiento antiagregante a bajas dosis en el periodo perioperatorio, y la inestabilidad hemodinámica. No obstante, el predictor más frecuente de ACV perioperatorio es tener el antecedente de ACV o AIT. No hay suficiente evidencia de que la estenosis en arterias carotídeas sea una causa importante

de ACV perioperatorio, excepto en los casos de estenosis carotídea bilateral grave en bifurcación³¹⁴. Por ello, la indicación de un estudio preoperatorio de las bifurcaciones carotídeas mediante ecografía dúplex es poco frecuente³¹⁵. Además, no hay evidencia de que la revascularización profiláctica de la estenosis carotídea unilateral asintomática en pacientes que van a someterse a CABG reduzca el riesgo de ACV perioperatorio. Podría ser razonable restringir la revascularización carotídea profiláctica a los pacientes con riesgo muy alto de ACV posoperatorio, como aquellos con lesiones bilaterales graves o antecedentes de ACV/AIT³¹⁶. Por consiguiente, la indicación de revascularización y la elección entre endarterectomía o implante de *stents* carotídeos en estos pacientes debe ser valorada por un equipo multidisciplinario que incluya a un neurólogo.

La guía de la ESC publicada en 2017 con la colaboración de la *European Society of Vascular Surgery* sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica aborda todos los aspectos relacionados con esta enfermedad, incluidos el cribado, las indicaciones, el momento idóneo y el tipo de revascularización carotídea para pacientes programados para CABG³¹⁷. Las recomendaciones se incluyen en el presente documento.

Se han propuesto medidas preventivas específicas para los pacientes con alto riesgo de ACV perioperatorio tras la CABG, como los pacientes ancianos o con antecedentes de ACV/AIT. Entre ellas, se ha propuesto la detección de atheroma en la aorta ascendente o en el arco aórtico mediante tomografía computarizada para estratificar el riesgo adecuadamente y guiar la estrategia quirúrgica para los pacientes ancianos³¹⁸. Está recomendado reinstaurar el tratamiento con ácido acetilsalicílico a las 6 h o, como máximo, a las 24 h después de la

cirugía, además de la adición de clopidogrel o ticagrelor para los pacientes con SCA. La fibrilación auricular de nueva aparición se asocia con un riesgo de ACV que aumenta de 2 a 3 veces después de la CABG. Su abordaje se trata en la sección 14.

12.2. Enfermedad coronaria y periférica concomitantes

Un 7-16% de los pacientes con EC también tienen enfermedad arterial de las extremidades inferiores, la cual se asocia con peor pronóstico y a menudo cursa sin síntomas enmascarada por los síntomas cardíacos. Por otra parte, la EC está presente en hasta el 70% de los pacientes con enfermedad arterial de las extremidades inferiores³¹⁷. La elección entre CABG o ICP es una cuestión controvertida y, dada la falta de datos concluyentes, se debe seguir un abordaje multidisciplinario¹²⁷. En pacientes programados para CABG, los resultados de la evaluación clínica, como el índice tobillo-brazo, deben guiar la decisión de conservar o diseccionar la vena safena. Además, la asimetría de la presión arterial entre ambos brazos debe llevar a investigar una posible estenosis en la arteria subclavia. Para más información, consulte la guía sobre enfermedad arterial periférica publicada en 2017³¹⁷.

Estrategias preoperatorias para reducir la incidencia de ACV en pacientes que se someten a cirugía de revascularización coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Antes de la CABG, se recomienda un estudio con ecografía dúplex para los pacientes con historia reciente (< 6 meses) de ACV/AIT ^{321,322}	I	B
Para pacientes sin historia reciente (< 6 meses) de ACV/AIT, puede considerarse la ecografía dúplex antes de la CABG en los siguientes casos: edad ≥ 70 años, EC multivazo, enfermedad arterial en las extremidades inferiores o soplo carotídeo ^{321,322}	IIb	B
No está indicado el cribado de estenosis carotídea para pacientes que requieren CABG urgente y no tienen historia reciente de ACV/AIT	III	C

ACV: accidente cerebrovascular; CABG: cirugía de revascularización coronaria; AIT: accidente isquémico transitorio; EC: enfermedad coronaria.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Recomendaciones para la detección y el tratamiento de estenosis carotídeas en pacientes que van a someterse a cirugía de revascularización coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes programados para CABG, se recomienda individualizar la indicación de revascularización carotídea (y en su caso el método y el momento oportunos) tras la discusión en un equipo multidisciplinario que incluya a un neurólogo	I	C
En pacientes programados para CABG con historia reciente (< 6 meses) de ACV/AIT:		
• Debe considerarse la revascularización carotídea para los pacientes con estenosis carotídea del 50-99% ^{319,320}	IIa	B
• Se debe considerar la revascularización con endarterectomía carotídea como tratamiento de primera elección para pacientes con estenosis carotídeas del 50-99% ^{319,320}	IIa	B
• No se recomienda la revascularización carotídea para pacientes con estenosis carotídeas < 50%	III	C
En pacientes sin síntomas neurológicos programados para CABG:		
• Puede considerarse la revascularización carotídea para pacientes con estenosis carotídea bilateral del 70-99% o con estenosis del 70-99% y oclusión contralateral	IIb	C
• Puede considerarse la revascularización carotídea para pacientes con estenosis carotídea del 70-99% y 1 o más factores de riesgo de ACV homolateral ^c con el propósito de reducir el riesgo de ACV más allá del período perioperatorio	IIb	C
• No se recomienda la revascularización carotídea profiláctica por sistema para pacientes con estenosis carotídeas del 70-99%	III	C

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

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cACV/AIT contralateral, infarto silente homolateral en imagen cerebral, hemorragia intraplaca o núcleo necrótico rico en lípidos en angiografía por resonancia magnética o cualquiera de los siguientes hallazgos ecográficos: progresión de la estenosis (> 20%), embolización espontánea en Doppler transcraneal, reserva vascular cerebral disminuida, placas grandes, placas ecolucientes o área yuxtaluminal hipoeogénica aumentada³¹⁷.

13. REPETICIÓN DE LA REVASCULARIZACIÓN

13.1. Fracaso temprano del injerto

Se ha comunicado el fracaso temprano del injerto, determinado por angiografía intraoperatoria³²³, en el 12% de los injertos tras la cirugía de revascularización, pero solo una minoría (alrededor del 3%) tiene manifestación clínica. El fallo del injerto puede ocurrir por defectos en los conductos, errores técnicos en la anastomosis, bajo flujo en el vaso nativo o competencia de flujo con la arteria nativa. Cuando es clínicamente relevante, el fallo agudo del injerto puede producir IM y aumentar, por consiguiente, la mortalidad y los eventos cardíacos graves. Se debe sospechar fallo del injerto si aparecen signos electrocardiográficos de isquemia, arritmias ventriculares, cambios en los biomarcadores, nuevas alteraciones de la movilidad de la pared o inestabilidad hemodinámica^{324,325}. Debido a que durante el posoperatorio los cambios electrocardiográficos y las alteraciones ecocardiográficas en la movilidad de la pared suelen ser poco específicos y se requiere tiempo para identificar cambios en los biomarcadores cardíacos, es necesario valorar conjuntamente dichas variables para determinar la necesidad de un estudio angiográfico.

En caso de sospecha de isquemia miocárdica grave, se recomienda realizar una angiografía para determinar la causa subyacente y decidir el tratamiento más adecuado^{323,325,326}. En pacientes sintomáticos, el fracaso agudo del injerto es la causa de la isquemia

en alrededor del 40-80% de los casos^{324,326-328}. En pacientes con fallo agudo del injerto, el cirujano cardiaco en consulta con el cardiólogo intervencionista deben decidir *ad hoc* la estrategia óptima de tratamiento, teniendo en cuenta el estado clínico del paciente y la extensión de miocardio en riesgo. En caso de fallo del injerto en el posoperatorio temprano, la ICP de urgencia puede limitar la extensión del infarto cuando sea técnicamente factible. El objetivo de la ICP es el vaso nativo o el injerto de arteria mamaria interna (AMI), pero debe evitar, siempre que sea posible, los injertos ocluidos de vena safena o las anastomosis por el riesgo de embolización o perforación. La repetición de la cirugía es la opción preferida cuando la anatomía no es adecuada para ICP, cuando se hayan ocluido varios injertos importantes o en caso de errores claros en las anastomosis. Para pacientes asintomáticos, se debe considerar una nueva revascularización si la arteria tiene un calibre adecuado y suministra riego a un territorio miocárdico grande.

Un reciente documento de posición publicado por la ESC proporciona más información sobre el diagnóstico y tratamiento del IM perioperatorio³²⁹.

13.2. Fracaso agudo de la intervención coronaria percutánea

No suele ser necesaria la cirugía urgente para resolver complicaciones relacionadas con la ICP (< 1%), y solo se requiere en pacientes con complicaciones graves que no pueden resolverse mediante técnicas percutáneas^{330,331}. La necesidad de cirugía urgente se limita fundamentalmente a pacientes con IM importante en evolución debido a una oclusión iatrogénica del vaso que no puede tratarse por vía percutánea o a pacientes con taponamiento cardiaco recurrente tras pericardiocentesis por rotura del vaso relacionada con la ICP^{330,332,333}.

13.3. Progresión de la enfermedad y fracaso tardío del injerto

Después de la CABG, la isquemia puede estar causada por la progresión de la enfermedad en vasos nativos o por estenosis *de novo* en los injertos³³⁴. Para estos pacientes, está indicado repetir la revascularización si hay síntomas significativos a pesar del tratamiento médico, y también para los pacientes asintomáticos si hay evidencia objetiva de isquemia miocárdica extensa (> 10% del VI)^{32,87}.

13.3.1. Repetición de la cirugía de revascularización coronaria o la intervención coronaria percutánea

En pacientes con CABG previa, la ICP tiene resultados inmediatos y a largo plazo más desfavorables que en pacientes sin CABG previa^{335,336}. Del mismo modo, la CABG repetida aumenta la mortalidad 2-4 veces respecto a la primera intervención, y normalmente no se realiza^{334,337-339}. Hay pocos datos comparativos sobre la eficacia de la ICP frente a la repetición de la CABG en pacientes sometidos previamente a cirugía de revascularización. Los porcentajes de pacientes asignados a ICP, repetición de la CABG o tratamiento conservador difieren significativamente entre estudios. Un estudio favoreció el uso de ICP en un ~50% de los pacientes, con solo un 22% asignados a CABG repetida, mientras que otro estudio favoreció el uso de CABG en el 67% de los pacientes^{340,341}. En el estudio y registro AWESOME, las mortalidades totales a los 3 años de los grupos de CABG repetida y de ICP eran comparables^{341,342}. Un estudio más reciente también mostró tasas comparables de muerte e IM entre la CABG repetida y la ICP, aunque la ICP se asoció con mayor número de revascularizaciones repetidas^{341,343}.

Teniendo en cuenta las tasas de mortalidad operatoria más altas con la CABG repetida y los resultados similares a largo plazo, la ICP es la estrategia de revascularización preferida para los pacientes con

anatomía adecuada³⁴⁰. La ICP de la arteria nativa intervenida debe ser la opción preferida. Si esta vía fracasa o no es viable, se debe intentar la ICP en el injerto de vena safena enfermo. Se debe considerar la CABG para los pacientes con EC extensa o injertos ocluidos y enfermedad difusa en vasos nativos, especialmente cuando no haya injertos arteriales permeables³⁴⁰. La AMi es el conducto de elección para la revascularización en las reintervenciones de CABG, si no se ha usado previamente, o se puede reservar y reutilizar en algunos casos específicos^{344,345}.

13.3.2. Intervención coronaria percutánea de lesiones en injerto de vena safena

La ICP de los injertos de vena safena (IVS) se asocia con un aumento del riesgo de embolización coronaria distal, que puede producir IM periprocedimiento³⁴⁶. La ICP de una estenosis *de novo* en un IVS se considera una intervención de alto riesgo, ya que el ateroma es más friable y propenso a la embolización distal. Se han evaluado distintas estrategias para prevenir la embolización distal de partículas residuales, entre ellas la oclusión o aspiración distal, la oclusión proximal, dispositivos de succión o dispositivos con filtros y *stents* recubiertos. Los resultados más alentadores se han obtenido con los dispositivos de protección distal mediante filtros. Sin embargo, aunque los resultados de un estudio aleatorizado respaldan el uso de la protección embólica distal en la ICP de IVS, los datos de estudios observacionales, incluidos grandes registros, son contradictorios³⁴⁷⁻³⁴⁹. Los resultados de estudios sobre otros dispositivos en la ICP de IVS no son suficientes para recomendar su uso³⁵⁰⁻³⁵³.

Según los datos de un pequeño número de ECA, el implante de SFA en lesiones de IVS se asocia con un riesgo de nueva revascularización en el seguimiento al año menor que con el implante de *stents* convencionales³⁵⁴⁻³⁵⁶. En el único estudio con suficiente potencia para estimar una variable clínica, el ISAR-CABG³⁵⁴, la variable principal compuesta por muerte, IM y revascularización de la lesión diana se redujo significativamente con el implante de SFA, comparados con los SM. Sin embargo, en el seguimiento a los 5 años, la ventaja de los SFA frente a los SM se perdió debido a una mayor incidencia de revascularización de la lesión diana entre el primer y el quinto año en los pacientes tratados con SFA³⁵⁷. Actualmente se dispone de los resultados del seguimiento a más largo plazo de 2 pequeños estudios: los resultados de uno respaldan la superioridad de los SFA frente a los SM, mientras que el otro indica una pérdida de eficacia de los SFA^{358,359}.

13.4. Repetición de la intervención coronaria percutánea

La recurrencia de síntomas o isquemia después de la ICP se produce por reestenosis, revascularización inicial incompleta o progresión de la enfermedad³³⁴. Los pacientes pueden requerir la repetición de la ICP por la presencia de trombosis del *stent* tardía o muy tardía.

13.4.1. Reestenosis

La reestenosis asociada con angina o isquemia requiere repetir el tratamiento de revascularización y, en la mayoría de estos casos, repetir la ICP es la estrategia de elección. En este contexto, los resultados del implante de SFA son superiores a los obtenidos con la angioplastia con balón, el implante de SM o la braquiterapia³⁶⁰⁻³⁶⁴.

Para la reestenosis en SM, los balones farmacoactivos se han demostrado más efectivos que la angioplastia convencional³⁶⁵⁻³⁶⁷ y comparables a los SFA de primera generación^{365,366,368-372}. Un estudio obtuvo peores resultados angiográficos en comparación con los SFA de nueva generación³⁷³, mientras que un segundo estudio mostró resultados comparables³⁷⁴. Para la reestenosis en SFA, los balones farmacoactivos se han demostrado superiores a la angioplastia con-

vencional^{367,369,371} y comparables a los SFA de primera generación³⁷¹. En un estudio, los balones farmacoactivos fueron inferiores al implante de SFA de nueva generación en la variable angiográfica principal³⁷⁵. Un estudio más reciente, que incluyó a pacientes con cualquier tipo de reestenosis en el *stent*, obtuvo resultados comparables entre los balones farmacoactivos y la repetición del implante con SFA de nueva generación³⁷⁶. Un estudio aleatorizado con pacientes tratados con balón farmacoactivo para la reestenosis en SFA mostró mejores resultados angiográficos con la estrategia de preparación de la lesión con *scoring balloons* frente a la angioplastia con balón estándar³⁷⁷.

Un metanálisis en red indica que la repetición del implante con SFA de nueva generación (SLE) y los balones farmacoactivos obtienen la primera y la segunda posición como tratamientos más efectivos^{378,379}. La mayor eficacia contra la reestenosis, determinada por los resultados angiográficos del implante de SFA de nueva generación, se debe sopesar frente al posible exceso de eventos adversos relacionados con la repetición del implante durante el seguimiento a largo y muy largo plazo observados en estos estudios^{380,381}. No obstante, estas observaciones sobre eventos clínicos se deben interpretar con precaución, ya que ninguno de esos estudios tenía suficiente potencia para estimar variables clínicas y el *stent* comparador empleado en los estudios con seguimiento a largo plazo era un SFA de primera generación.

El uso de pruebas de imagen intracoronaria proporciona una mayor comprensión de los mecanismos subyacentes a la reestenosis en el *stent* (véase la sección 16.2). La OCT permite detectar la formación de neoaterosclerosis en un número importante de pacientes. La presencia de un *stent* insuficientemente expandido se debe abordar de manera agresiva mediante dilataciones a altas presiones empleando balones no compliantes. La optimización de los resultados finales sigue siendo un objetivo primordial en las reintervenciones por reestenosis en el *stent*, y en este sentido las técnicas de imagen intracoronaria pueden ser particularmente útiles. Los resultados de los pacientes con reestenosis en SFA son peores que con reestenosis

en SM, independientemente de la modalidad terapéutica³⁸². Para los pacientes con episodios recurrentes de reestenosis en *stents* en grandes vasos y los pacientes con enfermedad multivascular concomitante, sobre todo en presencia de otras lesiones complejas como las oclusiones crónicas totales, se debe considerar la cirugía de revascularización coronaria antes de volver a intentar la ICP.

13.4.2. Progresión de la enfermedad

La progresión de la enfermedad tras la ICP en pacientes sintomáticos es la causa del 50% de las reintervenciones^{383,384}. Se debe tratar a estos pacientes según los mismos criterios que para los pacientes no revascularizados previamente.

13.4.3. Trombosis del *stent*

Aunque la trombosis del *stent* ocurre raras veces, especialmente tras la introducción de los SFA de nueva generación, sus consecuencias clínicas pueden ser devastadoras. La primera manifestación de la trombosis del *stent* suele ser un IM importante y se debe tratar a estos pacientes según los principios señalados en la sección 8³⁸⁵. Se debe emplear la dilatación agresiva con altas presiones para corregir los problemas mecánicos subyacentes relacionados con el *stent*^{386,387}. Se recomienda un uso frecuente de técnicas de imagen intracoronaria para detectar y modificar factores mecánicos subyacentes (figura 7) (véase la sección 16.2).

Aunque se puede evitar la repetición del implante de *stents* en pacientes con trombosis del *stent* si se obtienen resultados satisfactorios con la dilatación del balón, podría ser necesario implantar un nuevo *stent* para tratar la disección en los bordes y las lesiones adyacentes o para optimizar el resultado final³⁸⁸.

No hay evidencia de que el tratamiento posoperatorio de los pacientes con trombosis del *stent* deba ser diferente que el de los pacientes con trombosis de una lesión *de novo* que produce un IAMCEST.

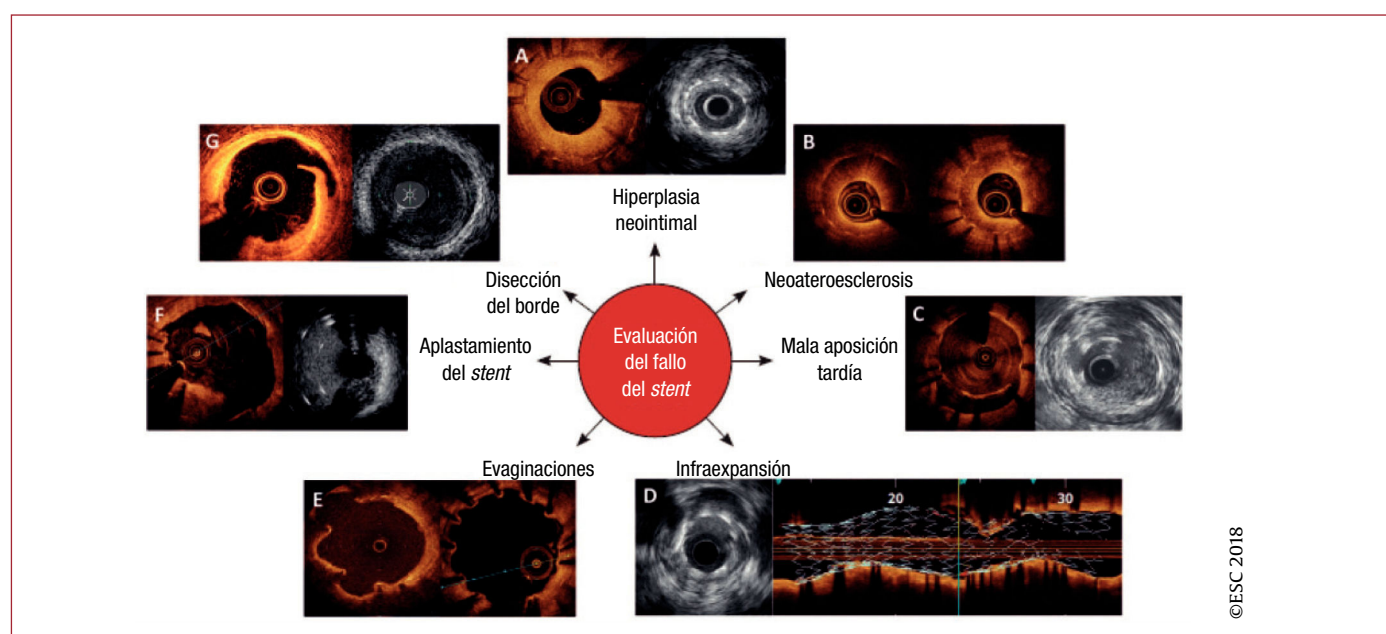


Figura 7. Imagen intracoronaria para la evaluación del fallo del *stent*. Ejemplos de hallazgos con técnicas de imagen intravascular (OCT e IVUS) de pacientes con fallo del *stent*. A: ejemplos de OCT (izquierda) e IVUS (derecha) de reestenosis en el *stent* por hiperplasia neointimal excesiva. B: dos ejemplos de OCT de reestenosis del *stent* por neoaterosclerosis. C: ejemplos de OCT (izquierda) e IVUS (derecha) de mala aposición tardía. D: imágenes de IVUS (izquierda) y reconstrucción longitudinal mediante OCT (derecha) de infraexpansión del *stent*. E: dos imágenes de OCT de evaginaciones en el *stent*, un hallazgo típico de reparación vascular tardía. F: ejemplo de OCT (izquierda) e IVUS (derecha) de aplastamiento del *stent*. G: ejemplo de OCT (izquierda) e IVUS (derecha) de disección coronaria en el borde del *stent*. IVUS: ecografía intravascular; OCT: tomografía de coherencia óptica. Imágenes intracoronarias cedidas amablemente por los Dres. Nicolas Amabile, Fernando Alfonso y Gennaro Sardella.

Recomendaciones sobre la repetición de la revascularización

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Isquemia y fallo del injerto en la fase posoperatoria temprana</i>		
Se recomienda coronariografía tras la CABG para los pacientes con: • Síntomas de isquemia o valores anormales de biomarcadores que indican IM perioperatorio • Cambios isquémicos en ECG que indican una gran área en riesgo • Nuevas alteraciones significativas de la movilidad de la pared • Inestabilidad hemodinámica	I	C
Se recomienda que la decisión sobre la reoperación o ICP de urgencia se tome tras la consulta <i>ad hoc</i> del <i>Heart team</i> sobre la base de la viabilidad de la revascularización, el área en riesgo, las comorbilidades y el estado clínico del paciente	I	C
<i>Progresión de la enfermedad y fallo tardío del injerto</i>		
Para pacientes con áreas grandes de isquemia o síntomas graves a pesar del tratamiento médico óptimo, está indicado repetir la revascularización ^{84,334}	I	B
Siempre que sea seguro, debe considerarse la ICP como primera opción frente a la CABG	IIa	C
<i>Aspectos del procedimiento de cada modalidad de revascularización</i>		
CABG:		
• La AMi es el conducto de elección para la repetición de la CABG en pacientes en los que no se ha usado previamente este conducto ³⁴⁴	I	B
• Debe considerarse la repetición de la CABG para pacientes sin un injerto de AMi a la ADA izquierda permeable ^{340,341,344}	IIa	B
ICP:		
• Debe considerarse el uso de dispositivos de protección distal para las ICP de lesiones en IVS ^{348,350,351}	IIa	B
• Debe considerarse la ICP de la arteria injertada antes que la ICP del injerto implantado	IIa	C
<i>Reestenosis</i>		
Se recomiendan los SFA para el tratamiento de la reestenosis en un SM o SLF ^{373,375,378,379}	I	A
Se recomiendan los balones recubiertos de fármaco para el tratamiento de la reestenosis en SM o SLF ^{373,375,378,379}	I	A
Para pacientes con episodios recurrentes de reestenosis del <i>stent</i> difusa, el <i>Heart team</i> debe considerar la CABG antes que un nuevo intento de ICP	IIa	C
Se debe considerar el empleo de IVUS u OCT para detectar problemas mecánicos relacionados con el <i>stent</i> que pueden producir reestenosis	IIa	C

ADA: arteria descendente anterior; AMi: arteria mamaria interna; CABG: cirugía de revascularización coronaria; ECG: electrocardiograma; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; IVS: injerto de vena safena; IVUS: ecografía por ultrasonidos; OCT: tomografía de coherencia óptica; SFA: *stent* farmacoactivo; SM: *stent* metálico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

14. ARRITMIAS**14.1. Arritmias ventriculares****14.1.1. Revascularización para la prevención de la muerte súbita cardíaca de pacientes con enfermedad coronaria estable y función del ventrículo izquierdo reducida**

La revascularización tiene un importante papel para reducir la frecuencia de arritmias ventriculares en pacientes con función del VI normal o ligeramente disminuida^{389,390}, además del riesgo de muerte súbita de los pacientes con EC y FEVI $\leq 35\%$ ³⁹¹.

El efecto protector de la revascularización se ha demostrado indirectamente en los estudios MADIT II y SCDHEFT, en los que la eficacia del implante de desfibriladores automáticos implantables (DAI) se redujo cuando la revascularización se realizó antes del implante del DAI^{392,393}. En pacientes con FEVI reducida, la CABG redujo la mortalidad cardíaca y total tras un seguimiento de 10 años^{78,81}. Dado el efecto protector de la revascularización contra las arritmias ventriculares, se debe evaluar la presencia de isquemia residual y lesiones potencialmente tratables con revascularización en los pacientes con disfunción isquémica del VI (FEVI $\leq 35\%$), para los que se considera el implante de DAI como medida de prevención primaria.

14.1.2. Revascularización para el tratamiento de la tormenta eléctrica

La tormenta eléctrica es un síndrome potencialmente mortal producido por arritmias ventriculares incesantes, que se observa

más frecuentemente en pacientes con cardiopatía isquémica, IC sistólica avanzada, valvulopatías, cardiopatía congénita corregida y trastornos genéticos como el síndrome de Brugada, la repolarización precoz y el síndrome del QT largo³⁹⁴. En caso de tormenta eléctrica, el paciente requiere angiografía y revascularización urgente, además de tratamiento antiarrítmico o ablación de la taquicardia ventricular.

14.1.3. Revascularización tras una parada cardíaca extrahospitalaria

Aproximadamente el 70% de los supervivientes a una parada cardíaca extrahospitalaria tienen EC y el 50% de estos pacientes tienen oclusión coronaria aguda³⁹⁵. Los datos de varios estudios no aleatorizados indican que la coronariografía y, si es necesario, la ICP urgentes tras una parada cardíaca extrahospitalaria se asocian con una tasa favorable de supervivencia $\leq 60\%$ al año, lo cual es considerablemente superior a la tasa total de supervivencia del 25% observada en pacientes con parada cardíaca recuperada^{396,397}. Datos más recientes señalan que casi 1/4 pacientes reanimados de una parada cardíaca sin elevación del segmento ST presentan una lesión coronaria culpable (oclusión del vaso o lesión irregular)³⁹⁸⁻⁴⁰¹. Recientes estudios observacionales a gran escala han demostrado que la coronariografía inmediata tiene un impacto en la mortalidad tras una parada cardíaca extrahospitalaria^{402,403}. Por lo tanto, a los supervivientes de una parada cardíaca extrahospitalaria se les debe realizar coronariografía urgente e ICP, si está indicada, independientemente de los patrones electrocardiográficos y siempre que no haya otra causa identificable para la arritmia⁴⁰⁴.

14.2. Arritmias auriculares

El tratamiento de la FA en pacientes con cardiopatía isquémica se trata en la guía específica publicada en 2016 por la ESC con la colaboración de la EACTS⁴⁰⁵. Tras la revisión de la literatura publicada posteriormente, este grupo de trabajo respalda las recomendaciones de dicha guía y no estima necesario realizar ninguna actualización importante. Por ello, las tablas de recomendaciones proceden de la guía de 2016, donde se puede consultar información más detallada⁴⁰⁵.

14.2.1. Intervención coronaria percutánea en el contexto de fibrilación auricular

La FA en pacientes sometidos a ICP ocurre en un 2-6% de los procedimientos y su incidencia aumenta con la edad, la IC preexistente, el IAM y la hipertensión arterial⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁹. Cabe destacar que la FA de nueva aparición (definida como el cambio en el ingreso de ritmo sinusal a FA durante o después de la ICP) ocurre típicamente durante los primeros 4 días tras el IAM y se asocia con un pronóstico desfavorable y un riesgo 2 veces mayor de muerte, IC congestiva y ACV⁴⁰³.

Aunque los estudios prospectivos son escasos, el tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) para la prevención de ACV en pacientes con FA que aparece durante o después de una ICP debe seguir las pautas del tratamiento antitrombótico para la FA fuera del contexto de la ICP según recomienda la guía de la ESC sobre FA⁴⁰⁵. La combinación y la duración de la anticoagulación y del tratamiento antiagregante estarán determinadas por la situación clínica, como se señala en la sección 17 de la guía de la ESC sobre FA⁴⁰⁵ y en el documento *ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy*⁴¹⁰.

14.2.2. Cirugía de revascularización coronaria en el contexto de fibrilación auricular

La FA posoperatoria afecta a un tercio de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca⁴¹¹⁻⁴¹⁴. El más importante factor de riesgo de FA poso-

operatoria es la edad y esta se asocia con un aumento inmediato de riesgo de ACV, morbilidad y mortalidad a los 30 días⁴¹⁵⁻⁴¹⁷. A largo plazo, los pacientes que han sufrido un episodio de FA posoperatoria tienen un riesgo 2 veces mayor de mortalidad cardiovascular y un riesgo significativamente más alto de FA y ACV isquémico en el futuro, comparados con los pacientes que permanecen en ritmo sinusal después de la cirugía^{416,418-422}.

La FA posoperatoria es una complicación frecuente para la que el tratamiento profiláctico tiene un efecto moderado. Se puede iniciar un tratamiento antiarrítmico preoperatorio, pero antes se ha de valorar sus efectos secundarios. Los bloqueadores beta reducen la incidencia de FA posoperatoria tras la CABG^{412,423-429}.

14.2.3. Fibrilación auricular posoperatoria y riesgo de ACV

Los pacientes con FA posoperatoria tienen un riesgo de ACV aumentado durante el posoperatorio y el seguimiento^{419,430} y el tratamiento al alta con warfarina se ha asociado con una reducción de la mortalidad a largo plazo⁴³¹. Hasta la fecha, no hay datos de estudios que indiquen que la FA posoperatoria sea menos perjudicial que otras formas de FA, y son necesarios más datos de calidad sobre este particular. El tratamiento anticoagulante con warfarina o los nuevos ACO no dependientes de la vitamina K (NACO) para la prevención del ACV en pacientes con FA posoperatoria debe seguir las recomendaciones sobre tratamiento antitrombótico para la FA que ocurre fuera del contexto de la CABG, para lo cual se debe aplicar la escala CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad ≥ 75 [doble], diabetes, ictus [doble]-enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo [mujer]). El momento de la instauración y la duración del tratamiento con ACO para pacientes con FA posoperatoria se deben valorar individualizadamente.

Pequeños estudios y registros han obtenido resultados contradictorios al estudiar si la obliteración quirúrgica de la orejuela izquierda (OI) reduce el riesgo de ACV⁴³²⁻⁴³⁴, y está en curso un estudio aleatorizado a gran escala⁴³⁵. Hasta que se disponga de más datos, la

Recomendaciones para la prevención de arritmias ventriculares por la revascularización

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la ICP primaria para pacientes con parada cardíaca recuperada y ECG que indique IAMCEST ^{395,397,436,437}	I	B
Debe considerarse la angiografía urgente, e ICP si está indicada, para pacientes con parada cardíaca recuperada, sin elevación diagnóstica del segmento ST y con alta sospecha de isquemia miocárdica	IIa	C
Para pacientes con tormenta eléctrica, debe considerarse una coronariografía urgente y, si procede, revascularización	IIa	C

ECG: electrocardiograma; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

©ESC 2018

Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la fibrilación auricular en el contexto de la revascularización miocárdica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento perioperatorio con bloqueadores beta para prevenir la FA posoperatoria tras la CABG ^{412,438}	I	B
Se recomienda la restauración del ritmo sinusal mediante cardioversión eléctrica o fármacos antiarrítmicos en la FA posoperatoria con inestabilidad hemodinámica	I	C
Debe considerarse la administración perioperatoria de amiodarona como tratamiento profiláctico para prevenir la FA tras la CABG ^{412,439}	IIa	A
Debe considerarse la anticoagulación a largo plazo para pacientes con FA tras la CABG o ICP y riesgo alto de ACV, valorando individualmente los riesgos de ACV y de sangrado ^{440,441}	IIa	B
Debe considerarse el control de la frecuencia cardíaca y la anticoagulación como tratamiento inicial para pacientes con FA posoperatoria asintomática ⁴⁴²	IIa	B
Debe considerarse la administración de fármacos antiarrítmicos para la FA posoperatoria sintomática tras la CABG o ICP en un intento de restaurar el ritmo sinusal	IIa	C
Puede considerarse la oclusión o exclusión quirúrgica del OI para prevenir el ACV en pacientes con FA sometidos a CABG ⁴³²⁻⁴³⁴	IIb	B

ACV: accidente cerebrovascular; CABG: cirugía de revascularización coronaria; FA: fibrilación auricular; ICP: intervención coronaria percutánea; OI: orejuela izquierda.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

©ESC 2018

disección o cierre de la OI se debe considerar como tratamiento complementario a la anticoagulación y no como tratamiento alternativo.

14.3. Lagunas en la evidencia

La duración del tratamiento anticoagulante y la combinación con el tratamiento antiagregante para los pacientes con FA de nueva aparición tras la ICP o la CABG no se ha estudiado suficientemente. Asimismo, el papel de la obliteración quirúrgica de la OI para la prevención del ACV no está claro.

15. ASPECTOS DEL PROCEDIMIENTO DE CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

La CABG es el procedimiento quirúrgico cardíaco más frecuente y sus técnicas se han perfeccionado durante sus 50 años de evolución⁴⁴³. El tratamiento médico perioperatorio y el tratamiento de la sangre se tratan en guías específicas^{410,444}.

15.1. Técnicas quirúrgicas

15.1.1. Revascularización completa

La práctica quirúrgica actual se basa mayormente en la definición anatómica de revascularización completa, que se define como el implante de injertos en cualquier vaso epicárdico $\geq 1,5$ mm que presenta una reducción luminal $\geq 50\%$ visualizada en al menos 1 proyección angiográfica¹³¹. Dependiendo de la definición de revascularización completa, los resultados después de la CABG en pacientes con revascularización incompleta han sido similares⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁹ o inferiores^{131,132,449-451} que en pacientes con revascularización completa. De hecho, en algunos pacientes con estenosis de vasos pequeños y poco miocardio en riesgo, la revascularización completa podría no ser necesaria.

La revascularización quirúrgica guiada por RFF se ha asociado con mayor permeabilidad del injerto, pero son necesarios más estudios que determinen si esta estrategia puede mejorar los resultados clínicos^{28,452}. En las secciones 3.2.1.1 y 5.3.1.3 se encuentra más información sobre la revascularización guiada por RFF.

15.1.2. Selección de injertos

Además de los factores relacionados con el paciente, los resultados de la CABG se relacionan con la permeabilidad de los injertos a largo plazo, la cual es máxima con el uso de injertos arteriales, específicamente de la AMi^{453,454}. Excepto en raras ocasiones, se debe implantar a todos los pacientes como mínimo 1 injerto arterial (AMi izquierda), preferiblemente a la arteria descendente anterior (ADA) izquierda^{453,455}. Según los datos publicados, las tasas de permeabilidad de los IVS para objetivos distintos que la ADA no son óptimas⁴⁵⁶. Los injertos bilaterales de AMi y de arteria radial para objetivos distintos que la ADA han mostrado mejores tasas de permeabilidad que los IVS, especialmente para el sistema coronario izquierdo⁴⁵⁷. Por lo tanto, se debe considerar el implante de un segundo injerto arterial dependiendo de la esperanza de vida del paciente, los factores de riesgo de complicaciones de la herida esternal, la anatomía coronaria, el grado de estenosis del vaso diana, la calidad del injerto y la experiencia quirúrgica.

Sigue siendo motivo de debate si el uso de injertos arteriales adicionales se traduce en una mayor supervivencia. Los datos de estudios no aleatorizados indican que el uso de injertos bilaterales de AMi, frente a injerto unilateral, se asocia con mayor supervivencia a largo plazo y menor incidencia de complicaciones no mortales, como IM, angina recurrente y necesidad de reoperar⁴⁵⁸⁻⁴⁶⁵. Sin

embargo, los estudios observacionales están sujetos a sesgos de selección, a pesar del ajuste por tendencia, y el efecto en la supervivencia de implantar injertos adicionales tiene que confirmarse en estudios aleatorizados⁴⁶⁶.

El estudio ART se diseñó para responder a la pregunta de si el implante de injertos bilaterales de AMi puede mejorar la supervivencia a los 10 años, comparados con los injertos unilaterales. Los resultados del análisis provisional a los 5 años no muestran diferencias en las tasas de la variable compuesta de muerte, IM o ACV, y se espera que los resultados a los 10 años permitan extraer conclusiones finales⁴⁶⁷. El estudio ART está limitado por una alta tasa de cruzamientos desde el grupo asignado a injertos bilaterales al grupo de injerto unilateral y por una alta tasa de injertos de arteria radial en este último grupo, que podría ocultar el beneficio de los injertos de AMi bilaterales⁴⁶⁸⁻⁴⁷⁰. El uso de injertos bilaterales de AMi se ha asociado con un aumento de la incidencia de dehiscencia esternal y una tasa aumentada de mediastinitis en pacientes obesos y en diabéticos^{458,464,471-475}. Además, en el estudio ART, su uso se asoció con un aumento de un 1,0-1,5% en el riesgo absoluto de necesidad de reconstrucción de la herida esternal, pero un subanálisis posterior mostró que este riesgo se minimiza con el uso de injertos esqueletizados⁴⁷⁶. Mientras se esperan los resultados del seguimiento a los 10 años del estudio ART, se debe considerar el injerto bilateral de AMi para los pacientes con una esperanza de vida razonable y un riesgo de complicaciones de la herida esternal bajo.

La arteria radial es una alternativa como segunda opción de injerto arterial para los pacientes en quienes la AMi bilateral no sea factible, en caso de alto riesgo de complicaciones de la herida esternal o como tercer injerto arterial. Una estenosis $< 70\%$ en la arteria nativa influye negativamente en la permeabilidad de los injertos de arteria radial, de modo que su uso debe limitarse a estenosis coronarias $> 70\%$ o, idealmente, $> 90\%$ ⁴⁷⁷. En varios registros, el uso de la arteria radial como segundo conducto de elección se ha relacionado con una mayor supervivencia⁴⁷⁸⁻⁴⁸⁰. Los estudios aleatorizados que han comparado los injertos de arteria radial frente a IVS emplearon la permeabilidad del injerto determinada angiográficamente como variable principal de valoración y ninguno de ellos tenía suficiente potencia para detectar diferencias en las variables clínicas⁴⁸¹. Un reciente metanálisis de los datos individuales de los pacientes incluidos en 6 ECA que comparan el injerto de arteria radial y el IVS ha mostrado que el uso de injertos de arteria radial se asocia con una tasa de la variable combinada principal (muerte, IM y nueva revascularización) más baja en el seguimiento medio a los 50 meses, fundamentalmente determinada por una fuerte reducción en la necesidad de reintervención y una más discreta reducción de posteriores IM⁴⁸². A pesar de un riesgo de oclusión significativamente menor en el seguimiento angiográfico, no se observaron diferencias en la tasa de mortalidad por todas las causas.

15.1.3. Disección de arteria mamaria

Aunque la técnica de injerto de AMi esqueletizado en teoría tiene un mayor riesgo de deterioro del conducto, esta técnica puede obtener conductos más largos, ofrece más versatilidad (anastomosis secuenciales) y mayor flujo sanguíneo y se asocia con menos problemas de cicatrización de la incisión^{471,483-488}. Por lo tanto, se recomienda la técnica de injerto esqueletizado para los pacientes con más riesgo de complicaciones de la herida esternal.

15.1.4. Disección de arteria radial

La disección de la arteria radial se asocia con una mínima morbilidad si antes se evalúa la circulación colateral de las manos. Los conductos de arteria radial pueden obtenerse mediante endoscopia, pero

no hay suficiente evidencia sobre su seguridad y su eficacia^{489,490}. No es aconsejable el uso de la arteria radial después de una coronariografía reciente debido al posible daño endotelial⁴⁹¹. La disección del pedículo completo de la arteria radial combinada con inyección intraluminal y subadventicial de vasodilatadores son medidas útiles para prevenir el espasmo.

15.1.5. Disección de vena safena

Los conductos de vena safena pueden obtenerse mediante técnicas abiertas o con técnicas mínimamente invasivas, entre las que se incluyen la sutura con puntos discontinuos y los procedimientos endoscópicos parciales o totales. Aunque la obtención de injertos venosos mediante endoscopia se ha asociado con una reducción de las tasas de complicaciones de la incisión en las extremidades inferiores⁴⁹²⁻⁴⁹⁵, se ha cuestionado la permeabilidad a corto y largo plazo de los injertos venosos obtenidos mediante endoscopia, comparados con los obtenidos mediante cirugía abierta^{456,496-498}. A este respecto, aunque no hay datos definitivos sobre las tasas de permeabilidad, los resultados más recientes de metanálisis y estudios aleatorizados y no aleatorizados no indican que los resultados clínicos sean inferiores cuando se emplean técnicas endoscópicas^{492,493,499,500}. Deben ser cirujanos expertos quienes obtengan los conductos venosos mediante endoscopia, o sus asistentes si tienen una formación adecuada y un volumen de casos razonable⁵⁰¹⁻⁵⁰³. En caso de que se utilice cirugía abierta, la técnica denominada «no-touch» ha mostrado tasas de permeabilidad más altas en varios estudios aleatorizados⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁷, con tasas > 80% a los 16 años⁵⁰⁷.

15.1.6. Realización de anastomosis central

Con el fin de evitar eventos ateroembólicos, la técnica de pinzamiento único es preferible a la de manipulaciones múltiples de la aorta, pero la técnica estrictamente «no-touch» reduce más eficazmente la embolización de material aterosclerótico⁵⁰⁸⁻⁵¹⁰. En los casos de cirugía sin circulación extracorpórea (CEC), el uso de dispositivos que permiten un procedimiento sin pinzamiento puede ayudar a reducir la incidencia de complicaciones cerebrovasculares^{511,512}.

15.1.7. Control de calidad intraoperatorio

Además de la monitorización electrocardiográfica continua y la ecocardiografía transesofágica inmediata después de la revascularización, el control de calidad intraoperatorio incluye también la medición del flujo a través del injerto para confirmar o descartar cualquier problema técnico del implante⁵¹³. La medición del tiempo de tránsito del flujo es la técnica más empleada para la evaluación del injerto y ha permitido detectar un 2-4% de injertos que requieren revisión^{513,514}. En estudios observacionales, la evaluación intraoperatoria de los injertos se ha asociado con una reducción de la tasa de eventos adversos y fracaso del injerto, aunque su interpretación puede ser compleja en configuraciones secuenciales o en forma de T^{513,515-517}.

15.1.8. Procedimientos quirúrgicos con o sin circulación extracorpórea

En 2 grandes ECA internacionales, no se observaron diferencias a los 30 días y al año en los resultados clínicos de la cirugía con o sin CEC realizada por cirujanos expertos⁵¹⁸⁻⁵²⁰. Sin embargo, hay datos suficientes para concluir que, para la mayoría de los pacientes y los cirujanos, la cirugía con CEC proporciona resultados excelentes a corto y largo plazo^{518,520-523}. Para algunos cirujanos, la cirugía sin CEC se asocia con tasas de permeabilidad del injerto más bajas a corto y largo plazo, y con un posible deterioro de la supervivencia a largo

plazo; sin embargo, en manos de equipos altamente especializados, los procedimientos sin CEC ni manipulación de la aorta (técnica «no-touch»/sin pinzamiento) se asociarían con una reducción del riesgo de morbilidad inmediata (como el ictus) y menos transfusiones sanguíneas^{508-510,524-528}. Para el grupo de pacientes con ERC terminal, algunos datos indican que la cirugía sin CEC se asocia con menos mortalidad hospitalaria y necesidad de nueva terapia de sustitución renal⁵²⁹.

La figura 8 contiene un resumen de estos aspectos técnicos.

15.1.9. Procedimientos híbridos y mínimamente invasivos

La cirugía coronaria mínimamente invasiva con injertos de AMi izquierda, obtenidos directamente o con visualización asistida por video, puede ser una alternativa interesante a la esternotomía⁵³⁰. Tiene similares perfiles de seguridad y eficacia que los procedimientos convencionales con o sin CEC, y se asocia con una reducción importante de la hospitalización posoperatoria y una mejora inmediata de la calidad de vida, aunque la necesidad de realizar separación costal aumenta el dolor posoperatorio⁵³¹⁻⁵³³. Hay datos que indican su seguridad y su eficacia para el tratamiento de estenosis en la ADA izquierda proximal o en ADA con oclusión crónica¹⁴⁴. Además, cuando se comparó con la ICP en el contexto de enfermedad de un vaso en ADA proximal, la CABG mínimamente invasiva se asoció con una menor necesidad de reintervención coronaria^{143,534,535}. Cuando se combina con la ICP en otros vasos, hace posible un procedimiento híbrido de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad multivaso seleccionados⁵³⁶.

Los procedimientos híbridos de revascularización se pueden realizar consecutivamente en una sala híbrida o en procedimientos realizados secuencialmente por separado en el entorno quirúrgico e intervencionista convencional⁵³⁷⁻⁵⁴⁰. En un pequeño estudio aleatorizado (200 pacientes), las tasas de mortalidad, IM, ACV y sangrado mayor a 1 y 5 años no fueron significativamente diferentes entre la revascularización híbrida y la CABG^{536,541}. La discusión del *Heart team* y la planificación anticipada de los procedimientos son esenciales para el éxito de la estrategia de revascularización híbrida⁵⁴².

15.2. Informes sobre resultados perioperatorios

Los informes sobre los resultados perioperatorios de la CABG deben estar basados en el ajuste del riesgo. El periodo de riesgo temprano tras la CABG se extiende hasta 3 meses, es multifactorial y depende de la interrelación entre la variabilidad técnica y las comorbilidades del paciente⁵⁴³.

15.3. Lagunas en la evidencia

El papel de la RFF y el iFR para guiar la revascularización quirúrgica requiere más estudio para determinar si mejora los resultados clínicos. Del mismo modo, no hay datos suficientes sobre el impacto de la evaluación intraoperatoria del flujo del injerto en los resultados.

Debido a las limitaciones de los estudios observacionales que han comparado el implante de AMi bilateral frente al unilateral y a las limitaciones del estudio ART, el estudio ROMA pretende responder a la pregunta de si el uso de conductos arteriales adicionales (ya sea AMi bilateral o arteria radial) se traduce en mejores resultados clínicos que con el uso de AMi unilateral complementado únicamente con IVS.

Se ha demostrado que los procedimientos híbridos que combinan la revascularización mínimamente invasiva con la ICP son factibles y seguros. Sin embargo, son necesarios más estudios para probar la eficacia y la superioridad de esta estrategia en la EC multivaso estable.

Recomendaciones para los procedimientos de cirugía de revascularización coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Consideraciones generales</i>		
Se recomienda la revascularización miocárdica completa ^{c,131,132}	I	B
Se recomienda una mínima manipulación de la aorta ^{508,509,544,545}	I	B
Se recomienda la medición sistemática del flujo en el injerto durante el procedimiento ^{516,517}	IIa	B
Debe considerarse el empleo de TC de la aorta ascendente para pacientes mayores de 70 años o con signos de aterosclerosis extensa y generalizada	IIa	C
Antes de la manipulación de la aorta, debe considerarse la realización de una ecografía epiáortica para identificar placas ateromatosas y seleccionar la estrategia quirúrgica óptima	IIa	C
<i>Selección de conductos</i>		
Se recomienda el implante de injertos arteriales de AMi al sistema de la ADA izquierda ^{453,454,546}	I	B
Debe considerarse el implante de un injerto arterial adicional en algunos pacientes seleccionados ^{467,482,547-551}	IIa	B
Se recomienda el uso de la arteria radial en lugar de la vena safena para pacientes con estenosis coronarias de alto grado ^{d,482,549,550,552,553}	I	B
Debe considerarse el injerto bilateral de AMi para pacientes que no tengan alto riesgo de infección de la herida esternal ^{e,467,547,548,551}	IIa	B
<i>Obtención de conductos</i>		
Se recomienda la disección de AMi esqueletizada para pacientes con alto riesgo de infección de la herida esternal ^{471,484,485}	I	B
Debe considerarse la obtención de injertos mediante técnicas endoscópicas, siempre que las realicen cirujanos expertos, para reducir la incidencia de complicaciones de la herida quirúrgica ^{490,493,494,500,554}	IIa	A
Debe considerarse la técnica «no-touch» para la obtención de conductos en las intervenciones de cirugía abierta ^{506,507,555,556}	IIa	B
<i>Técnicas mínimamente invasivas</i>		
Se recomienda la CABG sin CEC, y preferiblemente con técnicas «no-touch» realizadas por operadores expertos, para pacientes con enfermedad aterosclerótica significativa de la aorta ^{508,509,544,557-559}	I	B
Debe considerarse la CABG sin CEC para subgrupos de pacientes con alto riesgo, siempre que la practiquen equipos con experiencia ^{525,557-560}	IIa	B
Siempre que el equipo tenga experiencia, debe considerarse la CABG mínimamente invasiva con acceso torácico limitado a los pacientes con lesiones aisladas en la ADA izquierda o en el contexto de la revascularización híbrida ^{143,534,535,561}	IIa	B
Los procedimientos híbridos, definidos como revascularizaciones quirúrgica y percutánea consecutivas o combinadas, pueden considerarse para algunos subgrupos de pacientes en centros con experiencia ^{536,561-563}	IIb	B

ADA: arteria descendente anterior; AMi: arteria mamaria interna; CABG: cirugía de revascularización coronaria; TC: tomografía computarizada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLas definiciones sobre revascularización completa se encuentran en la sección 5.3.1.3.

^dEspecialmente para pacientes con injertos venosos inadecuados. La arteria radial no debe emplearse si ya se había cateterizado, cuando el test de Allen sea positivo o en presencia de degeneración por calcificación.

^ePacientes con diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, radiación previa de mediastino y obesidad, especialmente en presencia de varios de estos factores.

16. ASPECTOS DEL PROCEDIMIENTO DE INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

16.1. Dispositivos de intervención coronaria percutánea

16.1.1. Angioplastia con balón

La angioplastia convencional con balón ha sido relegada del tratamiento de las lesiones coronarias *de novo* al haberse demostrado la superioridad del implante de *stents* en lo que se refiere a la necesidad de nuevas revascularizaciones⁵⁶⁴. La angioplastia con balón puede ser una opción para el tratamiento de pacientes en los que el implante de *stents* no es técnicamente viable o no es posible por el pequeño tamaño del vaso. La angioplastia con balón ya no es preferible al implante de SFA para los pacientes que requieren cirugía no cardíaca urgente, dado que el TAPD de corta duración es una opción razonable en ambas estrategias^{565,566}.

16.1.2. Elección de *stents* coronarios

El implante de SFA ha resultado en una reducción de aproximadamente el 30% en las tasas de reestenosis con respecto a la angioplastia convencional con balón⁵⁶⁴. Aunque se han realizado numerosos esfuerzos para lograr una mayor reducción de las tasas de reestenosis modificando el diseño y los materiales de los *stents*, la única modifica-

ción con demostrada capacidad para reducir las reestenosis es el empleo de mallas más finas en los SFA^{567,568}.

La tecnología de los SFA ha logrado una importante reducción del riesgo de reestenosis. Los SFA de primera generación liberaban sirolimus⁵⁶⁹ o paclitaxel⁵⁷⁰ desde una matriz permanente de un polímero que recubría una estructura de acero inoxidable formada por una malla bastante gruesa (120-140 μ m). Estos dispositivos redujeron las reestenosis angiográficas y clínicas en aproximadamente un 50-70%, pero aumentaron el riesgo de trombosis muy tardía del *stent*, comparados con los SM^{336,571}.

Los SFA de primera generación se han sustituido por los de nueva generación, que son el resultado del desarrollo continuo de la tecnología e incorporan polímeros con mayor biocompatibilidad (permanentes o biodegradables), fármacos activos análogos del sirolimus exclusivamente y mallas más finas (50-100 μ m) compuestas de acero inoxidable, cromo-cobalto o cromo-platino⁵⁷²⁻⁵⁷⁷. Los SFA de nueva generación tienen mayores eficacia y seguridad que los SFA de primera generación o los SM^{336,571,578}. Aunque, comparados con los SM, los SFA de nueva generación confieren un riesgo similar de muerte o IM a medio y largo plazo⁵⁷⁹, el riesgo de trombosis subaguda y tardía es significativamente menor^{579,580}. Además, el riesgo de trombosis muy tardía del *stent* es como mínimo comparable al de los SM y menor que el de los SFA de primera generación^{336,571,579,580}. Un reciente estudio que incluyó a pacientes de edad ≥ 75 años ha confirmado estas observaciones y ha demostrado mejores resultados (variable combinada de

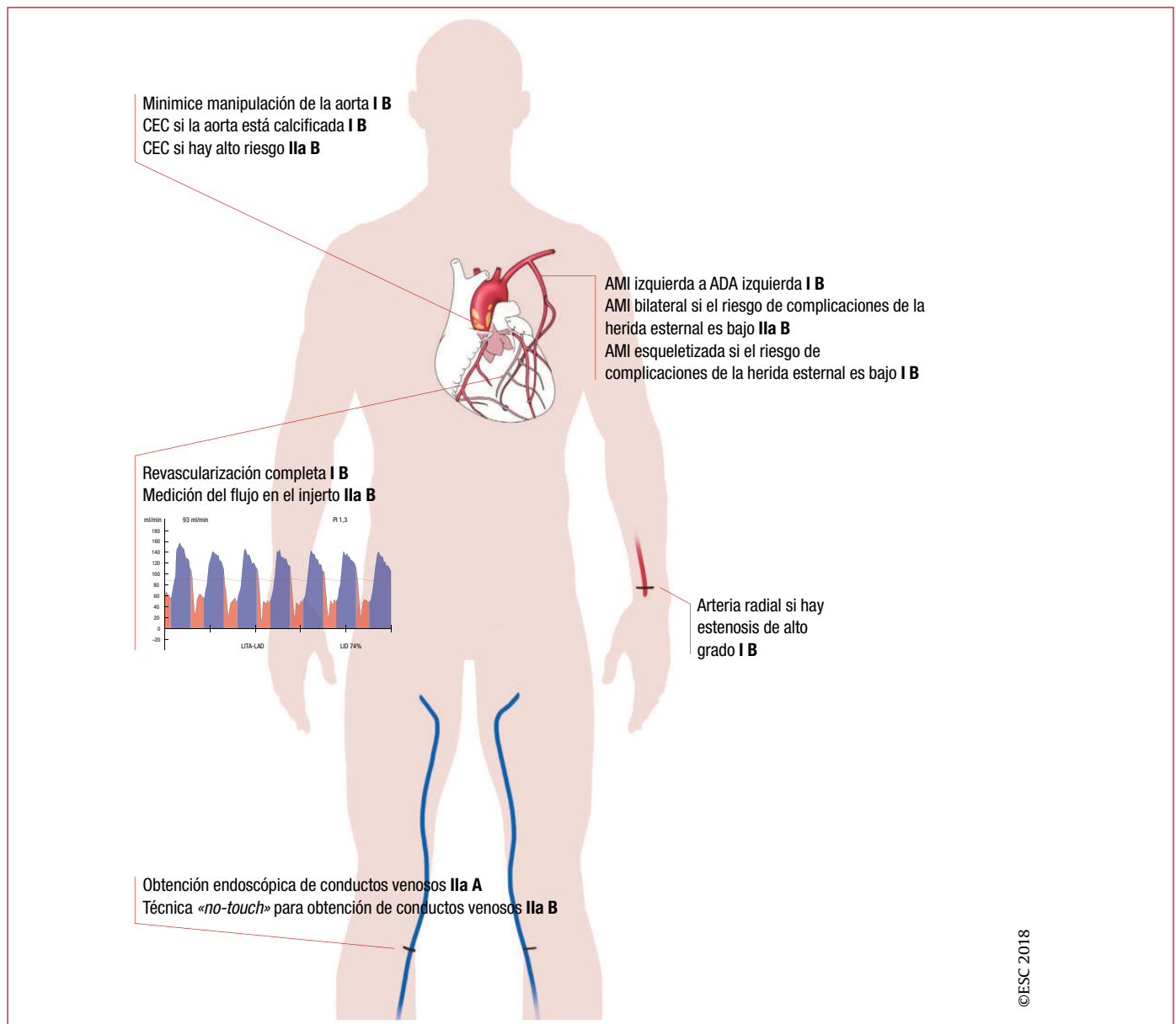


Figura 8. Aspectos técnicos de la cirugía de revascularización coronaria.

ADA: arteria descendente anterior; AMI: arteria mamaria interna; CABG: cirugía de revascularización coronaria; LITA-LAD: arteria torácica interna izquierda a ADA izquierda; LID: llenado diastólico; PI: índice de pulsatilidad.

mortalidad por todas las causas, IM, ACV o revascularización de la lesión diana por presencia de isquemia) con el implante de SFA, comparados con los SM, con la misma duración planificada del TAPD (1 o 6 meses) en ambos grupos de tratamiento⁵⁸¹. Del mismo modo, no se ha identificado una diferencia clara entre el implante de SFA o SM en cuanto al riesgo de trombosis tras una interrupción del TAPD imprevista⁵⁶⁵. Por estas razones, es preferible el uso de los SFA antes que los convencionales en la práctica clínica habitual.

En Europa, un gran número de SFA de nueva generación han recibido la marca CE y están aprobados para uso clínico⁵⁷⁸. La tabla 6 del material suplementario muestra una lista de los SFA de nueva generación con marca CE y los datos de estudios a gran escala con suficiente potencia estadística para probar las variables clínicas principales.

Los SFA con polímero biodegradable o sin polímero tienen el potencial de reducir los eventos adversos tardíos después de la ICP al eliminar las reacciones inflamatorias producidas por los polímeros permanentes. Varios estudios a gran escala han mostrado su eficacia

y su seguridad comparados con los *stents* recubiertos de polímeros permanentes^{575,576,582-590}. Por el momento, sin embargo, no se han demostrado diferencias con respecto a la eficacia de los SFA con polímeros biodegradables frente a los SFA con polímeros permanentes en grandes estudios aleatorizados con seguimiento a 5 años⁵⁹¹⁻⁵⁹⁴.

Con respecto a los SFA sin polímeros, 2 grandes estudios sobre 2 dispositivos distintos han mostrado resultados comparables a los obtenidos con SFA de nueva generación y superiores a los obtenidos con SM^{173,577}. Solo se dispone de los datos del seguimiento a largo plazo de un dispositivo comparado con SFA con polímero permanente en un estudio aleatorizado, y se obtuvieron resultados comparables con ambos dispositivos⁵⁹¹.

La alta eficacia y seguridad de los SFA de nueva generación respaldan su uso preferente para los pacientes con una indicación de ICP, entre los que se incluyen los pacientes con diabetes, ERC, enfermedad multivascular y del TCI, IAM, injertos venosos, lesiones reestenóticas y oclusiones crónicas totales. Por lo tanto, los SFA de nueva generación

deben considerarse el tipo de *stent* que se debe emplear por sistema en las ICP, independientemente de la presentación clínica, el tipo de lesión y las terapias o comorbilidades concomitantes.

16.1.3. Stents reabsorbibles

Los *stents* completamente reabsorbibles, que se disuelven en materiales inertes tras cumplir su función de soporte en la lesión del vaso coronario, se han desarrollado con el objetivo de reducir o eliminar los eventos adversos relacionados con el *stent* en el seguimiento a largo plazo. Actualmente, las plataformas que han alcanzado la fase de investigación clínica se basan en 2 tecnologías diferentes: en una, la plataforma del *stent* se fabrica con un polímero reabsorbible (reabsorción en 3-4 años), y en la otra se emplea una estructura reabsorbible de magnesio (reabsorción en 1 año)⁵⁹⁵. Aunque en Europa se ha aprobado el uso de varios dispositivos (tabla 7 del material suplementario), solo se dispone de datos de estudios aleatorizados del modelo Absorb BVS (Abbott Vascular).

En varios estudios se ha comparado el perfil de seguridad y eficacia del dispositivo Absorb BVS frente a los SFA actuales. Los resultados de estos estudios y metanálisis coinciden en indicar la inferioridad del Absorb BVS frente a los SFA contemporáneos en seguridad y eficacia en el seguimiento a largo plazo. Específicamente, el dispositivo Absorb BVS se asoció con un aumento significativo de revascularización de la lesión diana y trombosis del *stent*, con un número de pacientes necesario para producir daño de 40-60^{596,597}. Hay que recordar que la distribución comercial del modelo Absorb BVS se interrumpió en 2017 (para más información, consulte el material suplementario en la sección 22).

Con respecto a las plataformas de magnesio, solo se dispone de datos de estudios observacionales pequeños. Los resultados iniciales son prometedores, pero se necesitan más estudios. Por lo tanto, el grupo de trabajo respalda la recomendación del documento publicado recientemente por la ESC/EAPCI que desaconseja el uso de *stents* reabsorbibles fuera del contexto de estudios clínicos bien controlados. Para los pacientes ya tratados con *stents* reabsorbibles, se debe considerar la prolongación del TAPD durante 3 años o más.

16.1.4. Balones recubiertos de fármacos

El principio fundamental de los balones farmacoactivos es que, si se emplean fármacos altamente lipófilos, un tiempo de contacto muy corto entre la superficie del balón y la pared del vaso es suficiente para la liberación eficaz del fármaco. Hay varios tipos de balones farmacoactivos aprobados en Europa y sus características principales se resumen en la tabla 8 del material suplementario. Aunque no hay estudios comparativos específicamente diseñados, no se puede suponer un efecto de clase para todos los balones farmacoactivos⁵⁹⁸. Los datos de estudios aleatorizados en respaldo del uso de angioplastia con balón farmacoactivo se limitan al tratamiento de la reestenosis del *stent* (véase la sección 13.4). En cuanto a su uso para el tratamiento de la enfermedad *de novo*, varios pequeños estudios aleatorizados han comunicado resultados en cierta medida contradictorios⁵⁹⁹⁻⁶⁰¹. Hasta la fecha, no hay datos convincentes a favor de la angioplastia con balón farmacoactivo para esta indicación.

16.1.5. Dispositivos para la preparación de la lesión

La preparación de la lesión es fundamental para el éxito de la ICP. Además de la angioplastia con balón (convencional o no compliante), puede ser necesario el uso de balón de corte o *scoring balloon* o aterectomía rotacional en algunas lesiones seleccionadas, especialmente las que presentan calcificación extensa, para dilatar adecuadamente la lesión antes de implantar el *stent*. No obstante, los estudios sobre el uso sistemático de estas técnicas, como la aterectomía rotacional, no han logrado demostrar un beneficio clínico claro⁶⁰².

16.2. Herramientas de imagen invasivas para guiar el procedimiento

16.2.1. Ecografía intravascular

La mayor parte de los datos disponibles de ensayos aleatorizados se refieren al uso de IVUS como guía durante la ICP. En la era de los *stents* sin recubrimiento, varios estudios evaluaron la utilidad del IVUS para reducir la reestenosis y los eventos adversos después del implante de *stents*, pero obtuvieron resultados dispares. Un metanálisis de estudios aleatorizados indica que el IVUS proporciona mejores resultados inmediatos después del procedimiento y menor reestenosis angiográfica, además de menores tasas de revascularización repetida y MACE, sin efecto alguno en la mortalidad y el IM^{603,604}. A partir del uso de SFA, varios metanálisis de estudios aleatorizados y observacionales también indican que se pueden obtener mejores resultados clínicos con la ICP guiada por IVUS que con la guiada por angiografía^{605,606}. No obstante, es preciso sopesar los datos obtenidos en estudios observacionales contra la presencia de factores de confusión debidos a sesgos en la elección del tratamiento. De igual modo, se deben interpretar con precaución los datos de un análisis ajustado por tendencia que indican mejores resultados en pacientes con enfermedad del TCI sometidos a ICP guiada por IVUS frente a la guiada por angiografía³⁵.

En los casos de fallo del *stent*, incluidas la reestenosis y la trombosis del *stent*, se debe considerar el uso de IVUS para identificar y corregir los factores mecánicos subyacentes (véase la sección 13)³⁸⁶.

16.2.2. Tomografía de coherencia óptica

Varios estudios han evaluado el uso de la OCT para guiar los procedimientos de ICP. Dos estudios observacionales muestran que la OCT cambia el comportamiento del operador, pero su impacto en los resultados clínicos no está claro^{607,608}. La OCT ofrece mayor precisión que la angiografía o el IVUS a la hora de detectar características morfológicas sutiles, como mala aposición, trombos residuales, prolapso de la placa y disecciones residuales, aunque estos hallazgos podrían tener un curso benigno^{609,610}. Un estudio aleatorizado monocéntrico de comparación entre OCT con IVUS y angiografía coronaria ha mostrado que la ICP guiada por OCT es segura y obtiene resultados similares en el área mínima del *stent* que la ICP guiada por IVUS⁶¹¹. No obstante, la OCT no se ha demostrado superior al IVUS o la angiografía solos. Otro estudio aleatorizado que incluyó a pacientes con SCASEST y comparó la ICP guiada por OCT frente a la guiada por angiografía no halló pruebas de su impacto en los resultados clínicos⁶¹².

Una serie de estudios observacionales han demostrado que la OCT es factible y segura para la evaluación del fallo del *stent* debido a trombosis y que puede proporcionar información clínicamente relevante^{386,387,613,614}. Igualmente, en los casos de reestenosis en el *stent*, la OCT permite caracterizar el tejido neointimal del *stent* y detectar la presencia de aterosclerosis nueva^{386,615,616}. En los casos de fallo del *stent*, se debe considerar el uso de OCT para identificar y corregir factores mecánicos subyacentes (véase la sección 13).

16.3. Subgrupos de lesiones específicas

16.3.1. Estenosis en bifurcación

Varios ECA han investigado la estrategia óptima de intervención en pacientes con estenosis en bifurcación sin determinar un beneficio clínico del implante sistemático de *stents* en ambas ramas, comparado con el implante de *stent* en la rama principal e implante condicional en la rama lateral⁶¹⁷. El análisis combinado de 2 estudios aleatorizados mostró menor supervivencia a los 5 años en el grupo de pacientes asignados a implante sistemático de *stents* en ambas ramas⁶¹⁸. Además, con esta estrategia, la duración del procedimiento,

el volumen de contraste, la exposición a radiación y los costes son mayores⁶¹⁸. El estudio EBC TWO no encontró diferencias entre la estrategia de implante condicional en T y la estrategia sistemática de implante en ambas ramas (técnica *culotte*) con respecto a la variable principal compuesta de muerte, IM y RVD a los 12 meses en 200 pacientes con estenosis en bifurcación de gran calibre (diámetro de la rama lateral $\geq 2,5$ mm) y enfermedad significativa en el *ostium* (≥ 5 mm)⁶¹⁹. Por ello, el implante de *stent* en la rama principal con implante condicional en la rama lateral debe ser de elección para la mayoría de las estenosis en bifurcación. Las excepciones a esta regla, cuando pueda ser preferible el implante de *stent* en la rama lateral, son la presencia de una rama lateral grande ($\geq 2,75$ mm) con estenosis ostial larga (> 5 mm), la dificultad para acceder a una rama lateral importante después del implante de *stent* en la rama principal y las lesiones distales en bifurcación del TCI. Recientemente, un estudio multicéntrico realizado en China ha comparado directamente la estrategia de implante de *stents* en ambas ramas con la técnica de aplastamiento de *double-kissing* frente al implante condicional de *stent* en la rama principal en 482 pacientes con estenosis distal en bifurcación del TCI. La técnica de *double-kissing* resultó en un menor riesgo de fallo de la lesión diana en el seguimiento al año, comparada con el implante condicional de *stent*⁶²⁰.

Cuando es necesario el implante de *stents* en ambas ramas, la técnica de implante preferible es una cuestión de debate. Las técnicas más empleadas actualmente son: *culotte*, aplastamiento (*kissing* o *double-kissing*) y en T y protrusión (TAP)^{621,622}. Varios ECA han comparado estas técnicas. Para las estenosis en bifurcación (no en el TCI) no hay evidencia definitiva de que una técnica sea superior a las otras en las variables clínicas más importantes^{621,622}. En las estenosis en el TCI confirmadas, la técnica de aplastamiento *double-kissing* tiene los resultados más favorables⁶²³.

Cuando se requiere el implante de 2 *stents*, se recomienda la dilatación final de ambos con la técnica de *kissing*, la cual no sería necesaria si se implanta un solo *stent*^{624,625}. Se han evaluado varios *stents* diseñados específicamente para el tratamiento de estenosis en bifurcación, y se han obtenido resultados angiográficos y clínicos prometedores, pero de momento los datos contrarios al tratamiento recomendado actualmente son escasos⁶²⁶. El documento de consenso del *European Bifurcation Club* describe con más detalle otros aspectos técnicos relativos a la ICP de las estenosis en bifurcación⁶²⁷.

16.3.2. Oclusión coronaria total crónica

Un número escaso de ECA ha comparado los resultados de los pacientes con oclusión total crónica (OTC) asignados a tratamiento de revascularización o a tratamiento conservador. Un estudio aleatorizado que incluyó a pacientes con IAMCEST y OTC de un vaso no culpable asignados a ICP de la OTC o a tratamiento conservador no logró demostrar ninguna diferencia en la FEVI y el VTSVI a los 4 meses⁶²⁸. Más recientemente, en el estudio prospectivo EUROCTO, la ICP de la TCO se ha asociado con una mejoría de los síntomas⁶²⁹. Este estudio incluyó a 396 pacientes aleatorizados a ICP de la OTC combinada con tratamiento médico óptimo o a tratamiento médico óptimo solo. Durante el seguimiento a los 12 meses, el criterio principal de valoración (cambio del estado de salud medido por el cuestionario de Seattle sobre la angina) mostró una mejoría significativa en frecuencia de la angina y calidad de vida en el grupo asignado a ICP de la TCO, comparado con el tratamiento médico óptimo solo, aunque la tasa de MACE fue comparable en ambos grupos. Una revisión sistemática de 25 estudios observacionales mostró que, tras una media de seguimiento de 3 años, la ICP eficaz de la OTC se asoció con resultados clínicos mejores, incluidas la supervivencia total, la carga de la angina y la necesidad de CABG, comparada con la revascularización fallida⁶³⁰. En términos generales, se debe considerar el tratamiento de la OTC de modo análogo que otras lesiones coronarias (véase las recomendaciones en la sección 5). En caso de alteraciones de la movilidad regional

de la pared en el territorio de la OTC, se debe confirmar objetivamente la viabilidad de la intervención. La decisión de intentar la ICP de una OTC debe considerar el riesgo asociado con el mayor volumen de contraste, el tiempo de fluoroscopia más largo y las tasas de MACE más altas que con la ICP de otro tipo de lesiones⁶³¹. Generalmente no se recomienda la ICP *ad hoc* para el tratamiento de OTC, aunque puede ser necesaria en algunos casos, como en pacientes con fallo agudo del injerto no recanalizable mediante cirugía de revascularización.

Los nuevos avances en la tecnología de catéteres y guías, unidos a la mayor experiencia de los operadores en el acceso anterógrado y retrógrado, además de las técnicas de escalada de la guía, disección y reentrada, se han traducido en tasas de éxito de las ICP de TCO más altas y tasas de MACE más bajas⁶³¹⁻⁶³³. Las tasas de éxito, que varían de un 60-70% a $> 90\%$, dependen en gran medida de la habilidad del operador, la experiencia con determinadas técnicas y la disponibilidad de materiales específicos⁶³¹⁻⁶³³.

16.3.3. Lesiones ostiales

En las lesiones ostiales es fundamental tener en cuenta consideraciones y precauciones adicionales antes de proceder con la ICP. Concretamente, es imprescindible descartar un espasmo coronario inducido por el catéter. La evaluación de la lesión mediante IVUS puede ser útil, especialmente en las estenosis ostiales del TCI. La determinación de la RFF puede ayudar a evaluar las lesiones ostiales de relevancia dudosa⁶³⁴, evitando con especial cuidado que el catéter guía se encuentre en el borde y empleando la vía intravenosa para la administración de adenosina, en lugar de la vía intracoronaria. Al realizar una intervención, debido a la interacción entre el catéter guía y el borde proximal del *stent*, hay que tener en cuenta el riesgo de deformación longitudinal del *stent*⁶³⁵, que se debe evitar manipulando cuidadosamente el catéter. El implante de *stents* en el *ostium* coronario conlleva una gran dificultad técnica, por lo que se han descrito técnicas específicas para un óptimo implante del *stent* en esa posición^{636,637}.

16.4. Acceso vascular

Varios estudios aleatorizados han comparado el acceso radial con el femoral para la angiografía diagnóstica y la ICP. De ellos, los 2 más grandes son el RIVAL y el MATRIX^{172,638}. En el estudio RIVAL, que incluyó a 7.021 pacientes, la tasa de incidencia de la variable principal compuesta de muerte, IM, ACV o sangrado mayor no relacionado con CABG a los 30 días fue similar con ambos tipos de acceso (HR = 0,92; IC95%, 0,72-1,17; $p = 0,50$)⁶³⁸. En el estudio MATRIX, se aleatorizó a 8.404 pacientes con SCA a acceso radial o femoral¹⁷². No se observaron diferencias significativas en la primera variable coprincipal de MACE a los 30 días con el acceso radial frente al femoral (RR = 0,85; IC95%, 0,74-0,99; p de 2 colas

Recomendaciones sobre el tipo de *stent* y la zona de acceso

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el implante de SFA en lugar de SM para todas las ICP independientemente de: • La presentación clínica • El tipo de lesión • Cirugía no cardíaca planificada • La duración del TAPD prevista • El tratamiento anticoagulante concomitante ^{100,578,579,640}	I	A
Se recomienda el acceso radial como técnica de acceso estándar, excepto cuando haya consideraciones que indiquen lo contrario ^{172,638,641}	I	A
Actualmente no se recomienda el uso de <i>stents</i> reabsorbibles fuera del contexto de estudios clínicos ⁶⁴²⁻⁶⁵⁰	III	C

TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; ICP: intervención coronaria percutánea; SFA: *stent* farmacológico; SM: *stent* metálico.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

= 0,031, no significativo a un alfa predeterminado de 0,025). La segunda variable coprincipal de eventos adversos netos a los 30 días (MACE o sangrado mayor no relacionado con CABG [BARC]) fue significativamente menor con el acceso radial (RR = 0,83; IC95%, 0,73-0,96; $p = 0,009$). La tasa de sangrado mayor (BARC 3 o 5) se redujo significativamente en el grupo de acceso radial (el 1,6 frente al 2,3%; RR = 0,67; IC95%, 0,49-0,92; $p = 0,013$), lo cual se asoció con menor riesgo de mortalidad por todas las causas (el 1,6 frente al 2,2%; RR = 0,72; IC95%, 0,53-0,99; $p = 0,045$). No obstante, el beneficio del acceso radial depende de la experiencia del operador con esta técnica⁶³⁹.

El tratamiento de lesiones y reestenosis en IVS se trata en la sección 13.3.

Recomendaciones sobre técnicas de imagen intravascular para la optimización del procedimiento

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Debe considerarse el uso de IVUS u OCT en pacientes seleccionados para optimizar el implante de <i>stents</i> ^{603,612,651-653}	Ila	B
Debe considerarse el uso de IVUS para optimizar el tratamiento de lesiones en el tronco común izquierdo no protegido ³⁵	Ila	B

IVUS: ecografía intravascular; OCT: tomografía de coherencia óptica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

©ESC 2018

Recomendaciones sobre subgrupos específicos de lesiones

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el implante de <i>stents</i> en el vaso principal únicamente, seguido de angioplastia provisional con balón, con o sin implante de <i>stent</i> en la rama lateral, para las ICP de lesiones en bifurcación ⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁸	I	A
Debe considerarse la revascularización percutánea de las OTC en pacientes con angina refractaria al tratamiento médico o con una gran área de isquemia documentada en el territorio del vaso ocluido ^{629,659-663}	Ila	B
Para las lesiones confirmadas en bifurcación del tronco común izquierdo, la técnica de aplastamiento <i>double-kissing</i> puede ser preferible al implante provisional de <i>stent</i> en T ⁶²⁰	Ilb	B

ICP: intervención coronaria percutánea; OTC: oclusión total crónica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

©ESC 2018

17. TRATAMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

El tratamiento antitrombótico es imprescindible en los pacientes con EC sometidos a revascularización miocárdica. La elección de tratamiento, la combinación, el momento de inicio y la duración dependen de las características del paciente, las comorbilidades, el contexto clínico (revascularización electiva frente a SCA) y de la modalidad de revascularización (ICP o CABG). Los eventos isquémicos y hemorrágicos influyen de manera importante en los resultados de los pacientes con EC y en el riesgo total de mortalidad durante y después de la revascularización miocárdica⁶⁶⁴. Por lo tanto, la elección de tratamiento debe reflejar los riesgos isquémico y hemorrágico. Los fármacos (figura 9) y las dosis (tabla 7) recomendados para el tratamiento anticoagulante y antiagregante que se emplean en el contexto de la revascularización miocárdica se resumen a continuación.

17.1. Intervención coronaria percutánea en la enfermedad coronaria estable

17.1.1. Elección de tratamiento y pretratamiento

El TAPD, que consiste en ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor de los receptores del P2Y₁₂, es el tratamiento establecido para los

pacientes que van a someterse a ICP electiva⁶⁶⁵. El clopidogrel, un inhibidor de los receptores P2Y₁₂, está recomendado para los procedimientos electivos de implante de *stents*. No hay datos concluyentes sobre el beneficio clínico del pretratamiento sistemático con clopidogrel (administración del fármaco antes de conocerse la anatomía coronaria) en pacientes con EC estable⁶⁶⁶⁻⁶⁶⁸. Por lo tanto, el pretratamiento solo debe considerarse para pacientes con una alta probabilidad de intervención percutánea o antes de los procedimientos de ICP en fases. La figura 9 y la figura 10 resumen los fármacos antiagregantes y anticoagulantes más utilizados para los pacientes con EC estable que van a someterse a ICP.

17.1.2. Tratamiento periprocedimiento

Mientras que el AAS y el clopidogrel están indicados para los procedimientos electivos de implante de *stents*, solo se debe considerar la administración de prasugrel o ticagrelor para situaciones específicas de alto riesgo (procedimientos complejos, como el implante de *stents* en el TCI o la ICP de OTC) o para pacientes con historia de trombosis del *stent* tratados con clopidogrel.

En paralelo al tratamiento antiagregante, el uso de anticoagulantes es el tratamiento estándar durante la ICP electiva para inhibir la generación y la actividad de la trombina. Se ha evaluado el uso en la práctica clínica de distintos fármacos, como la heparina no fraccionada (HNF) y la bivalirudina. El estudio REPLACE-2 demostró que los resultados del tratamiento con bivalirudina y un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa (anti-GPIIb/IIIa) provisional son similares a los obtenidos con HNF combinada con la inhibición planificada de la GPIIb/IIIa durante la ICP electiva⁶⁶⁹. El estudio ISAR-REACT 3 también obtuvo resultados similares con la bivalirudina frente al tratamiento con HNF⁶⁷⁰. En el estudio ISAR REACT 3A⁶⁷¹, una dosis de HNF más baja (100 U/kg) se asoció con un beneficio clínico neto en comparación con la cohorte histórica de control y este beneficio estaba determinado fundamentalmente por una reducción de las complicaciones de sangrado. En vista de los resultados de varios ECA y de la tendencia hacia un menor riesgo de IM, la HNF sigue siendo el tratamiento estándar para la ICP electiva. Con base en los resultados del estudio STEEPLE, la enoxaparina se considera un fármaco alternativo para el tratamiento anticoagulante⁶⁷².

Entre los fármacos empleados para el tratamiento antiagregante parenteral, se incluyen el cangrelor y los anti-GPIIb/IIIa. El cangrelor es un inhibidor directo, reversible y de acción corta del P2Y₁₂ que se ha evaluado durante la ICP de pacientes con EC estable o SCA en estudios clínicos que compararon el cangrelor con el clopidogrel administrado antes de la ICP (CHAMPION) o después de la ICP (CHAMPION PLATFORM y CHAMPION PHOENIX)⁶⁷³. Un metanálisis mostró un beneficio en los eventos isquémicos importantes, contrarrestado por un aumento de complicaciones hemorrágicas⁶⁷³. Además, el beneficio del cangrelor en eventos isquémicos quedó atenuado por la administración de clopidogrel antes de la ICP en el estudio CHAMPION. No obstante, debido a su eficacia probada para prevenir la trombosis del *stent* durante y después del procedimiento en pacientes que no han sido tratados previamente con un inhibidor del P2Y₁₂, se puede considerar la administración de cangrelor para los pacientes no tratados previamente con un inhibidor del P2Y₁₂ que van a someterse a ICP (para más información, consulte el material suplementario).

Los anti-GPIIb/IIIa incluyen abximab, eptifibatida y tirofiban. En estudios clínicos sobre ICP electiva no se demostró un beneficio adicional con la administración de un anti-GPIIb/IIIa a pacientes con EC estable en el contexto del TAPD que incluye una dosis de carga de clopidogrel^{674,675}. Un metanálisis sobre este tema no logró demostrar beneficio alguno en la mortalidad con la administración de anti-GPIIb/IIIa y, mientras que se redujo la tasa de IM no mortal, los eventos de sangrado (menor) aumentaron significativamente⁶⁷⁶. Por lo tanto, el uso de anti-GPIIb/IIIa solo debe considerarse en situaciones de rescate, como cuando haya una alta carga trombótica durante el procedimiento

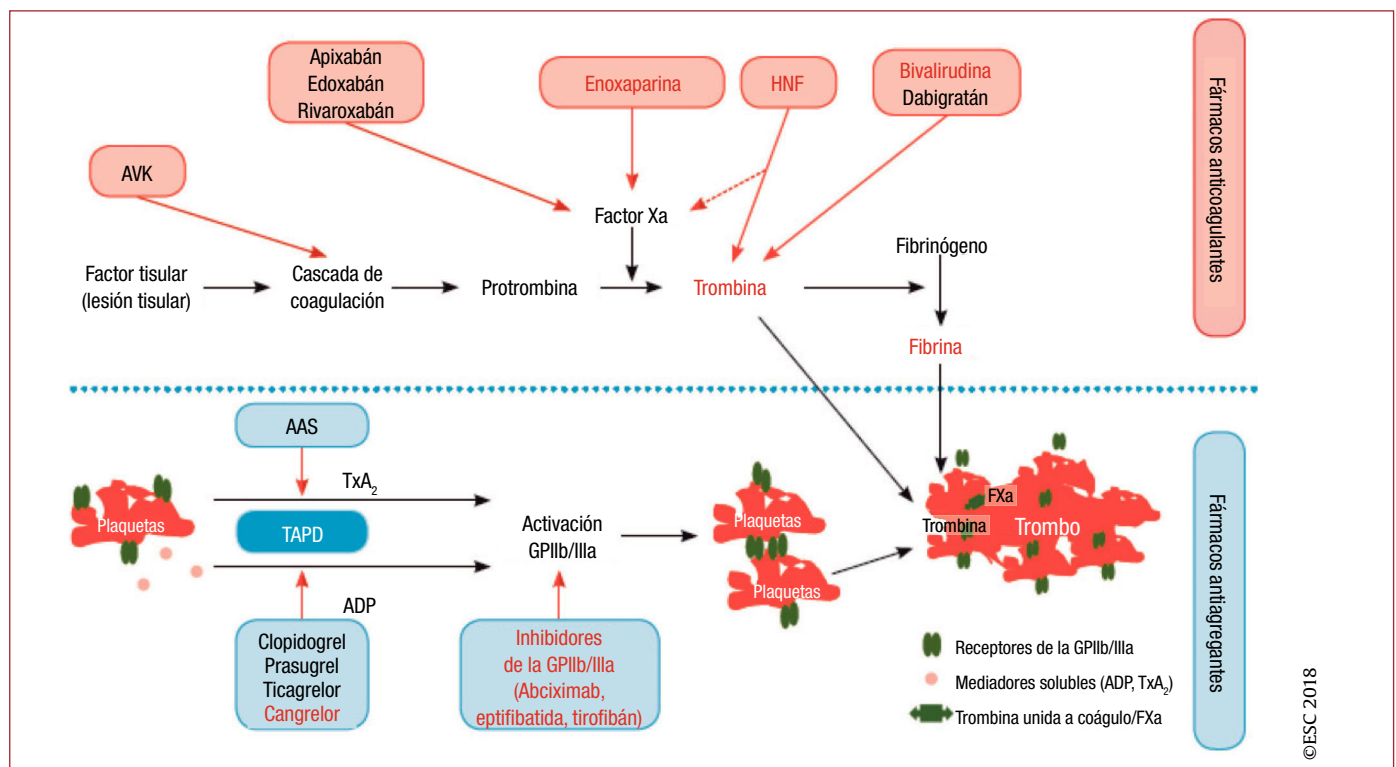


Figura 9. Tratamiento antitrombótico para la revascularización miocárdica y sus objetivos farmacológicos. La figura muestra los fármacos anticoagulantes y antiagregantes empleados durante y después de la revascularización miocárdica (CABG o ICP). Los fármacos administrados por vía oral aparecen en negro y los que preferentemente se administran por vía parenteral, en rojo.

AAS: ácido acetilsalicílico; ADP: difosfato de adenosina; AVK: antagonista de la vitamina K; CABG: cirugía de revascularización coronaria; FXa: factor Xa; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TxA₂: tromboxano A₂.

Tabla 7

Dosis de fármacos antiagregantes y anticoagulantes empleados durante y después de la revascularización miocárdica

Fármacos antiagregantes	
AAS	Dosis de carga de 150-300 mg oral o 75-150 mg i.v. si la vía oral no es posible, seguida de dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día
Clopidogrel	Dosis de carga de 600 mg oral, seguida de dosis de mantenimiento de 75 mg/día
Prasugrel	Dosis de carga de 60 mg oral, seguida de dosis de mantenimiento de 10 mg/día Para pacientes con un peso corporal < 60 kg, se recomienda una dosis de mantenimiento de 5 mg Para pacientes mayores de 75 años, generalmente no se recomienda el prasugrel pero, en caso de considerarse necesario, se empleará una dosis de mantenimiento de 5 mg
Ticagrelor	Dosis de carga de 180 mg oral, seguida de dosis de mantenimiento de 90 mg/12 h
Abciximab	Bolo de 0,25 µg/kg i.v. e infusión de 0,125 µg/kg/min (un máximo de 10 µg/min) durante 12 h
Eptifibatida	Bolo doble de 180 µg/kg i.v. (administrado a intervalos de 10 min), seguido de infusión de 2,0 µg/kg/min durante un máximo de 18 h
Tirofiban	Bolo de 25 µg/kg i.v. durante 3 min, seguido de infusión de 0,15 µg/kg/min durante un máximo de 18 h
Cangrelor	Bolo de 30 µg/kg i.v., seguido de infusión de 4 µg/kg/min durante al menos 2 h o la duración del procedimiento, el periodo que sea más largo
Anticoagulantes para la ICP	
Heparina no fraccionada	- Bolo de 70-100 U/kg i.v. cuando no se planifica el uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa - Bolo de 50-70 U/kg i.v. con inhibidores de la GPIIb/IIIa
Enoxaparina	Bolo de 0,5 mg/kg i.v.
Bivalirudina	Bolo de 0,75 mg/kg i.v., seguido de infusión i.v. de 1,75 mg/kg/h hasta 4 h después del procedimiento, según se requiera
Anticoagulantes orales (tratamiento concomitante tras la ICP)	
Antagonistas de la vitamina K (como warfarina, fenprocumón)	La dosis se basa en la determinación del INR y la respectiva indicación clínica
Apixabán	Dosis de mantenimiento de 5 y 2,5*/12 h
Dabigatán	Dosis de mantenimiento de 150 y 110 mg/12 h
Edoxabán	Dosis de mantenimiento de 60 y 30* mg/día
Rivaroxabán	Dosis de mantenimiento de 20 y 15* mg/día, y 2,5 mg/12 h (dosis vascular)

AAS: ácido acetilsalicílico; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; ICP: intervención coronaria percutánea; INR: razón internacional normalizada; i.v.: intravenoso.

*Se aplican los criterios específicos para el uso de dosis reducidas (véase la recomendación de la tabla de la página 49).

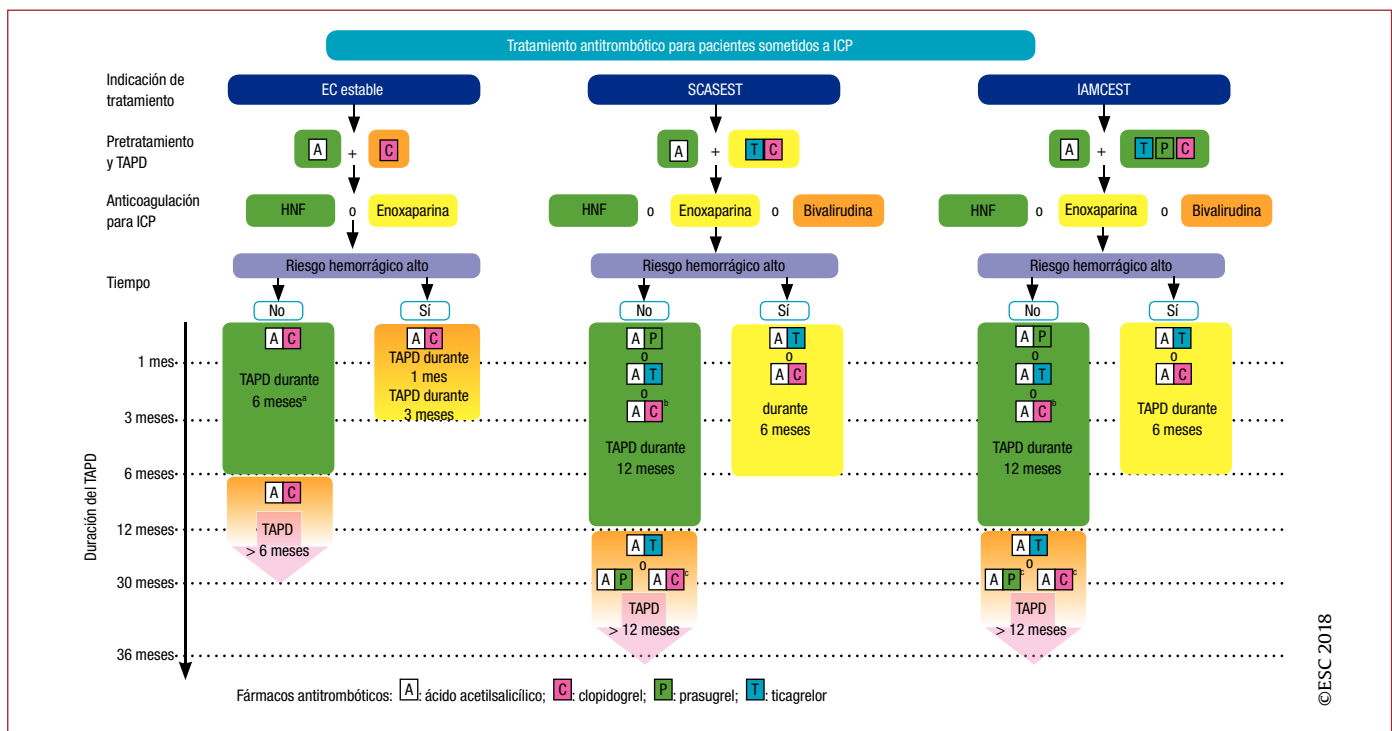


Figura 10. Algoritmo de tratamiento antitrombótico para pacientes que se someten a ICP. El riesgo hemorrágico alto se define como un riesgo aumentado de sangrado espontáneo durante el TAPD (p. ej., una puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25). El código de color se refiere a la clase de recomendación de la ESC (verde, clase I; amarillo, clase IIa y anaranjado, clase IIb). Consulte la tabla 4 del material suplementario para más información sobre métodos de estimación de riesgo. HNF: heparina no fraccionada; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aTras la ICP con balón farmacológico, debe considerarse el TAPD durante 6 meses (clase IIa).

^bClopidogrel en caso de que no sea posible usar prasugrel o ticagrelor, o en un contexto de reducción gradual del TAPD (clase IIb).

^cClopidogrel o prasugrel cuando no sea posible usar ticagrelor.

^dPretratamiento antes de la ICP (o como muy tarde durante la ICP): clopidogrel si los inhibidores del P2Y₁₂ están contraindicados o no están disponibles.

o en presencia del fenómeno de flujo lento o ausencia de flujo con oclusión del vaso coronario donde se ha implantado el *stent*.

La figura 10 muestra un algoritmo para el uso de fármacos anti-trombóticos en pacientes que van a someterse a ICP.

17.1.3. Tratamiento posprocedimiento y de mantenimiento

Después de la ICP con implante de *stent*, se recomienda el TAPD con clopidogrel y AAS generalmente durante 6 meses, independientemente del tipo de *stent* implantado. En algunas situaciones clínicas, la duración estándar del TAPD se puede acortar (< 6 meses) o alargar (> 6-12 meses). Para una descripción más detallada de los estudios sobre la duración del TAPD, se refiere al lector al documento *ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease* publicado en 2017⁴⁰. Tras la suspensión del TAPD, se recomienda el tratamiento con un solo antiagregante (normalmente AAS) indefinidamente. Se debe advertir a los pacientes de que no interrumpan prematuramente el tratamiento antiagregante oral después del implante de *stents*, por el riesgo de trombosis del *stent* e IM recurrente⁶⁷⁷. Recientemente el estudio a gran escala COMPASS ha demostrado el beneficio de la administración de una dosis vascular de rivaroxabán (2,5 mg 2 veces al día) combinado con AAS⁶⁷⁸. No obstante, su utilización para pacientes con EC estable es materia de prevención secundaria y no tiene relación con los procedimientos de revascularización miocárdica.

17.2. Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

La activación plaquetaria y la cascada de la coagulación tienen un papel clave en la fase inicial y la evolución de los SCA. Por ello, las

adecuadas inhibición plaquetaria y anticoagulación son esenciales durante los SCA, especialmente para los pacientes con SCA sometidos a ICP.

17.2.1. Elección de tratamiento y pretratamiento

Para los pacientes con SCASEST, se recomienda el TAPD con AAS y un inhibidor del P2Y₁₂ potente, como prasugrel o ticagrelor (consulte el material suplementario)^{701,702}. Solo debe emplearse clopidogrel cuando el prasugrel o el ticagrelor no estén disponibles o estén contraindicados. Según los resultados del estudio ACCOAST¹⁶⁵, no se recomienda administrar prasugrel a pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce. Sin embargo, en el estudio PLATO, el pretratamiento con ticagrelor se asoció con un beneficio temprano, comparado con clopidogrel⁷⁰². Por tal motivo, puede emplearse el pretratamiento con ticagrelor, aunque no hay evidencia concluyente de comparaciones directas entre distintas estrategias de pretratamiento.

17.2.2. Tratamiento periprocedimiento

La anticoagulación, además del tratamiento antiagregante, se recomienda para todos los pacientes durante la ICP de SCASEST⁷⁰³. En general, se debe evitar el cambio de tratamiento anticoagulante (especialmente entre la HNF y la heparina de bajo peso molecular [HBPM]), con la excepción de añadir HNF a fondaparinux antes de proceder a la ICP^{704,705}. Los fármacos respectivos deben suspenderse después de la ICP, excepto en algunos casos clínicos específicos, como aneurisma o trombo en el VI o FA que requiere anticoagulación.

Varios estudios compararon la bivalirudina frente a la HNF en pacientes con SCA sometidos a ICP (véase el material suplementario).

Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico para pacientes con enfermedad coronaria estable sometidos a intervención coronaria percutánea

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Pretratamiento y tratamiento antiagregante		
Se recomienda el tratamiento con clopidogrel 600 mg para la ICP electiva cuando se conoce la anatomía coronaria y se decide proceder con la intervención ^{667,679,680}	I	A
Puede considerarse el pretratamiento con clopidogrel si la probabilidad de que se realice la ICP es alta	IIb	C
Para pacientes que reciben dosis de mantenimiento de 75 mg de clopidogrel, se puede considerar la administración de una nueva dosis de carga de 600 mg cuando se confirme la indicación de ICP	IIb	C
Tratamiento periprocedimiento		
Está indicado el AAS antes del implante electivo de <i>stents</i> ⁶⁸¹⁻⁶⁸³	I	A
Se recomienda una dosis de carga de AAS (150-300 mg oral o 75-250 mg i.v.) para los pacientes no pretratados	I	C
Se recomienda una dosis de carga de clopidogrel (dosis de carga de 600 mg, dosis de mantenimiento de 75 mg/día) para el implante electivo de <i>stents</i> ⁶⁸⁴⁻⁶⁸⁸	I	A
Debe considerarse la administración de inhibidores de la GPIIb/IIIa solo como tratamiento de rescate	IIa	C
Puede considerarse el tratamiento con prasugrel o ticagrelor en situaciones específicas de alto riesgo en el implante electivo de <i>stents</i> (p. ej., historia de trombosis del <i>stent</i> o implante en el tronco común izquierdo)	IIb	C
Está indicada la administración de heparina no fraccionada (70-100 U/kg) como anticoagulante estándar ^{670,671}	I	B
En caso de trombocitopenia inducida por heparina, está indicada la administración de bivalirudina (bolo de 0,75 mg/kg, seguido de infusión de 1,75 mg/kg/h durante un máximo de 4 h después del procedimiento)	I	C
Debe considerarse la enoxaparina (0,5 mg/kg i.v.) como tratamiento alternativo ^{672,689}	IIa	B
Puede considerarse la administración de cangrelor para pacientes que no hayan sido tratados previamente con un inhibidor del P2Y ₁₂ y van a someterse a una ICP ⁶⁷³	IIb	A
Tratamiento posoperatorio y de mantenimiento		
Se recomienda el tratamiento por tiempo indefinido con un antiagregante, normalmente AAS ^{681,683}	I	A
Se recomienda instruir a los pacientes sobre la importancia de cumplir el tratamiento antiagregante	I	C
Para pacientes con EC estable tratados con implante de <i>stents</i> coronarios, se recomienda el TAPD con clopidogrel y AAS generalmente durante 6 meses, independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado ⁶⁹⁰⁻⁶⁹⁴	I	A
Para pacientes con EC estable tratados con <i>stent</i> reabsorbible, debe considerarse el TAPD durante al menos 12 meses o hasta que se estime la reabsorción completa del <i>stent</i> , con base en la evaluación individualizada de los riesgos isquémico y hemorrágico	IIa	C
Para pacientes con EC estable tratados con balón recubierto de fármaco, debe considerarse el TAPD durante 6 meses ^{369,371}	IIa	B
Para pacientes con EC estable y riesgo hemorrágico estimado alto (p. ej., una puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25), debe considerarse el TAPD durante 3 meses ^{695,696}	IIa	A
Para pacientes con EC estable que han tolerado el TAPD sin complicaciones de sangrado y bajo riesgo hemorrágico pero alto riesgo trombótico, puede considerarse la ampliación del TAPD con clopidogrel durante más de 6 meses y hasta 30 meses ⁶⁹⁷⁻⁷⁰⁰	IIb	A
Para pacientes con EC estable para quienes el TAPD de 3 meses pueda suponer algún peligro, puede considerarse el TAPD durante 1 mes	IIb	C

AAS: ácido acetilsalicílico; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; i.v.: intravenoso; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.^bNivel de evidencia.^cEstas recomendaciones se refieren a *stents* probados en estudios aleatorizados a gran escala, con evaluación de variables clínicas por las que obtuvieron la marca CE.^dLa evidencia que respalda esta recomendación procede de 2 estudios sobre el *stent* modelo Endeavour (liberador de zotarolimus) combinado con un régimen de TAPD de 3 meses.

Algunos de estos estudios propusieron un uso equilibrado del tratamiento complementario con anti-GPIIb/IIIa en los grupos asignados a bivalirudina o heparina, mientras que otros, predominantemente los estudios más antiguos, propusieron un uso selectivo de los anti-GPIIb/IIIa en el grupo asignado a heparina. Varios metanálisis han analizado exhaustivamente los datos de estos estudios⁷⁰⁶⁻⁷⁰⁸. Un metanálisis que incluyó el estudio MATRIX, pero no el VALIDATE-SWEDEHEART, no demostró beneficio significativo alguno de la bivalirudina comparada con la HNF en mortalidad, MACE e IM⁷⁰⁸. Sin embargo, la bivalirudina se asoció con un aumento significativo del riesgo de trombosis del *stent* y una reducción significativa del riesgo de sangrado, aunque esta reducción se relacionó con un desequilibrio en el uso de anti-GPIIb/IIIa, predominantemente con HNF. Recientemente, el estudio VALIDATE-SWEDEHEART⁷⁰⁹ ha comparado la HNF frente a bivalirudina en un contexto de acceso radial y uso limitado de anti-GPIIb/IIIa. El estudio demostró patrones similares de riesgo de eventos de isquemia y de sangrado al comparar ambos fármacos. Cabe destacar que, mientras que estudios anteriores comunicaron una reducción del riesgo de sangrado con bivalirudina frente a HNF, este hallazgo no se ha confirmado en el estudio VALIDATE-SWEDEHEART en el contexto

contemporáneo de uso generalizado del acceso radial y uso selectivo de anti-GPIIb/IIIa. Más recientemente, un metanálisis actualizado que incluía los resultados del estudio VALIDATE-SWEDEHEART ha confirmado que la bivalirudina, comparada con la heparina, se asocia con una incidencia similar de mortalidad por todas las causas y eventos isquémicos después de la ICP de SCA⁷¹⁰. Solo se observa una asociación significativa de la bivalirudina con una reducción del riesgo de sangrado cuando hay un desequilibrio en el uso de anti-GPIIb/IIIa combinados con heparina. En resumen y con base en los resultados de los estudios citados, se recomienda la HNF como tratamiento principal de anticoagulación durante la ICP. Se puede considerar el uso de bivalirudina, dados su corta vida media y los resultados favorables en algunos estudios, como alternativa a la HNF en algunos casos seleccionados.

Antes de someterse a un cateterismo cardiaco, los pacientes pueden recibir una fase de tratamiento conservador para el que se suele usar fondaparinux. Este régimen de tratamiento está basado en los resultados del estudio OASIS-5⁷¹¹. Cabe destacar que el fondaparinux se asoció con la formación de trombos inducida por el catéter, por lo que hay que añadir una dosis completa de HNF para evitar este problema antes de proceder con la ICP. Debe considerarse la enoxaparina como

anticoagulante antes de la ICP en pacientes pretratados con este fármaco por vía subcutánea. Un reciente metanálisis que incluye a pacientes con SCASEST ha demostrado un beneficio de la enoxaparina, comparada con HNF, en la reducción de la mortalidad y las complicaciones hemorrágicas⁶⁸⁹. No obstante, este metanálisis no incluye ningún estudio dedicado específicamente al SCASEST y se basa fundamentalmente en la comparación de datos de estudios no aleatorizados.

La mayoría de los estudios que han evaluado el efecto de los anti-GPIIb/IIIa en pacientes tratados con ICP son anteriores al uso generalizado del TAPD. Esos primeros estudios demostraron una reducción de la incidencia de eventos isquémicos, determinada fundamentalmente por una reducción del IM, a favor del tratamiento con anti-GPIIb/IIIa combinado con HNF frente a la HNF sola⁷¹². No obstante, en esos años se producían mayores retrasos en la realización de la coronariografía y la ICP que los plazos recomendados actualmente, y se observaba constantemente un mayor riesgo de sangrado. En términos generales, no hay evidencia concluyente de que el uso sistemático de anti-GPIIb/IIIa antes de la coronariografía ofrezca un beneficio adicional para los pacientes con SCASEST que reciben TAPD^{713,714}. En el contexto de la inhibición plaquetaria con ticagrelor o prasugrel, para lo cual hay pocos datos de estudios aleatorizados, no se puede recomendar el uso sistemático de estos fármacos. No obstante, debe considerarse su uso en situaciones de rescate o cuando se produzcan

complicaciones trombóticas, y también pueden emplearse las ICP de alto riesgo para pacientes que no han recibido antes tratamiento con inhibidores del P2Y₁₂. Los datos disponibles sobre el cangrelor indican que su beneficio potencial es independiente de la presentación clínica. Por lo tanto, y de modo similar que para los pacientes con EC estable, puede considerarse el uso de cangrelor en situaciones específicas para los que no hayan recibido antes tratamiento con inhibidores del P2Y₁₂ y vayan a someterse a una ICP.

17.2.3. Tratamiento posprocedimiento y de mantenimiento

Después de la ICP en pacientes con SCASEST, se recomienda el TAPD con un bloqueador del receptor P2Y₁₂ y AAS generalmente durante 12 meses, independientemente del tipo de *stent* implantado. Recientemente, el estudio multicéntrico prospectivo SMART-DATE ha respaldado este concepto en el contexto de la práctica intervencionista actual. El estudio incluyó a 2.712 pacientes con SCASEST o IAMCEST aleatorizados a TAPD de 6 meses o ≥ 12 meses. Aunque la variable principal compuesta de mortalidad por todas las causas, IM o ACV no confirma el beneficio del TAPD prolongado frente al TAPD de 6 meses (tasa acumulada de eventos, el 4,7 frente al 4,2%; diferencia absoluta del riesgo, 0,5%; IC95% para el límite superior de una cola, 1,8%; p de no inferioridad = 0,03, con un margen de no inferioridad

Recomendaciones para el tratamiento antitrombótico de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST sometidos a intervención coronaria percutánea

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Pretratamiento y tratamiento antiagregante		
Se recomienda el tratamiento con AAS de todo paciente que no tenga contraindicaciones, con una dosis inicial de carga de 150-300 mg por vía oral (o 75-250 mg i.v.) y dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día indefinidamente ^{688,689,721}	I	A
Se recomienda la administración de un inhibidor del P2Y ₁₂ combinado con AAS y mantenido durante 12 meses, excepto que haya contraindicaciones, como excesivo riesgo de sangrado ^{701,702,722,723} . Las opciones son:	I	A
• Prasugrel para pacientes no tratados previamente con un inhibidor del P2Y ₁₂ que van a someterse a una ICP (dosis de carga de 60 mg, dosis diaria de 10 mg) ⁷⁰¹	I	B
• Ticagrelor independientemente del régimen previo de inhibición del P2Y ₁₂ (dosis de carga de 180 mg, 90 mg/12 h) ⁷⁰²	I	B
• Clopidogrel (dosis de carga de 600 mg, 75 mg/día), solo cuando el prasugrel o el ticagrelor no estén disponibles o estén contraindicados ⁷²²⁻⁷²⁴	I	B
Debe considerarse la administración de antagonistas de la GPIIb/IIIa como tratamiento de rescate si hay evidencia del fenómeno de no flujo o una complicación trombótica	IIa	C
Para el pretratamiento de pacientes con SCASEST que van a someterse a ICP, debe considerarse la administración de ticagrelor (dosis de carga de 180 mg, 90 mg/12 h) o clopidogrel (dosis de carga de 600 mg, 75 mg/día), si el ticagrelor no es una opción, tan pronto como se establezca el diagnóstico	IIa	C
Puede considerarse la administración de cangrelor para pacientes no tratados previamente con un inhibidor del P2Y ₁₂ que van a someterse a una ICP ⁶⁷³	IIb	A
Puede considerarse la administración de un antagonista de la GPIIb/IIIa para pacientes no tratados previamente con un inhibidor del P2Y ₁₂ que van a someterse a una ICP	IIb	C
No se recomienda el pretratamiento con un antagonista de la GPIIb/IIIa para pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce ^{713,714,725}	III	A
No se recomienda la administración de prasugrel a pacientes cuya anatomía coronaria se desconoce ¹⁶⁵	III	B
Tratamiento periprocedimiento		
Se recomienda anticoagulación para todos los pacientes además del tratamiento antiagregante ^{703,726}	I	A
Se recomienda ajustar la anticoagulación según los riesgos isquémico y hemorrágico, y el perfil de eficacia y seguridad del fármaco elegido	I	C
Se recomienda la administración de HNF	I	C
Para pacientes tratados con fondaparinux, está indicado un bolo único de HNF (85 UI/kg o 60 UI en caso de uso concomitante de inhibidores de la GPIIb/IIIa) ⁷²⁷	I	B
Debe considerarse la administración de enoxaparina a pacientes pretratados con enoxaparina por vía subcutánea ⁶⁸⁹	IIa	B
Debe considerarse la suspensión de la anticoagulación parenteral inmediatamente después del procedimiento invasivo	IIa	C
Puede considerarse la administración de bivalirudina (bolo de 0,75 mg/kg, seguido de infusión de 1,75 mg/kg/h hasta un máximo de 4 h tras el procedimiento) como alternativa a la HNF ^{163,708,710,714,728}	IIb	A
No se recomienda el cambio de HNF a HBPM ⁷⁰⁵	III	B

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

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

predefinido del 2,0%), el IM ocurrió más frecuentemente en el grupo de TAPD de 6 meses que en el prolongado (el 1,8 frente al 0,8%; $p = 0,02$). La tasa de sangrado (BARC 2-5) no aumentó significativamente con el TAPD prolongado (HR = 0,69; IC95%, 0,45-1,05; $p = 0,09$). Los autores declaran que el aumento de riesgo de IM con el TAPD de 6 meses y el amplio margen de no inferioridad les impedía concluir que el TAPD a corto plazo es seguro en este contexto y proponen que el TAPD prolongado debe ser el tratamiento estándar para los pacientes con SCA que no tienen un riesgo hemorrágico excesivo⁷¹⁵.

En algunos casos, la duración estándar del TAPD se puede acortar (< 12 meses) o prolongar (> 12 meses). El cambio de tratamiento y especialmente la disminución gradual del TAPD (de inhibidores del P2Y₁₂ potentes a clopidogrel) han sido objeto de varios estudios aleatorizados^{716,717}. Los factores que desencadenan la reducción del tratamiento pueden ser clínicos (complicaciones hemorrágicas o sospecha de riesgo hemorrágico alto) y socioeconómicos⁷¹⁶. Según los resultados del reciente estudio aleatorizado TROPICAL-ACS⁷¹⁷, se puede considerar la disminución gradual del TAPD guiada por pruebas de la función plaquetaria en pacientes con SCA (SCASEST e IAMCEST) como alternativa al tratamiento de inhibición plaquetaria potente durante 12 meses, sobre todo para pacientes para los que se considere inadecuado mantener este tratamiento. Para una descripción más detallada de los estudios que han evaluado la duración del TAPD y el uso de fármacos antiagregantes se refiere al lector a los documentos *International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies*⁷¹⁸ y *ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease* (2017)⁴¹⁰. Tras la suspensión del TAPD, se recomienda el tratamiento con un solo antiagregante (normalmente AAS) indefinidamente. Se debe advertir a los pacientes de que no interrumpen prematuramente el tratamiento antiagregante oral después del implante de stents^{677,719}.

Con base en los resultados del estudio ATLAS-ACS 2-TIMI 51, que incluyó a pacientes con SCASEST o IAMCEST⁷²⁰, se puede considerar el tratamiento con dosis bajas de rivaroxabán después de interrumpir la anticoagulación parenteral de los pacientes sin ACV/AIT previos, con riesgo isquémico alto y riesgo hemorrágico bajo que reciben AAS y clopidogrel. Hay que señalar que el rivaroxabán no se ha estudiado en el contexto de la inhibición potente del P2Y₁₂.

17.3. Infarto de miocardio con elevación del segmento ST

17.3.1. Elección de tratamiento y pretratamiento

Los pacientes con IAMCEST que van a someterse a ICP deben recibir tratamiento con AAS y un bloqueador del receptor P2Y₁₂ tan pronto como se establezca el diagnóstico. Al igual que para los pacientes con SCASEST, el TAPD con AAS y un bloqueador del P2Y₁₂ potente (prasugrel o ticagrelor) es el tratamiento principal para los pacientes con IAMCEST^{701,702}. Se han publicado datos de análisis por subgrupos sobre el uso de ambos fármacos en pacientes con IAMCEST (véase el material suplementario). Los datos comparativos de estudios aleatorizados sobre el uso de ticagrelor frente a prasugrel en pacientes con IAMCEST son escasos. Recientemente, el estudio aleatorizado PRAGUE-18⁷³⁵ ha mostrado similares perfiles de seguridad y eficacia de los 2 fármacos en el contexto de la ICP primaria, aunque no tenía suficiente potencia estadística. En caso de contraindicación para el uso de un bloqueador del receptor P2Y₁₂ potente, este se debe sustituir por clopidogrel para la ICP primaria⁷²⁴. El estudio ATLANTIC evaluó la utilidad del pretratamiento con ticagrelor⁷³⁶. No se observaron diferencias significativas en las tasas de la variable indirecta coprincipal medida antes de la ICP (flujo TIMI y resolución del segmento ST). Del mismo modo, la incidencia de la variable compuesta de eventos isquémicos (muerte, IM, ACV, trombosis del stent y revascularización urgente) no fue diferente entre ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, en los estudios TRITON y PLATO, el pretratamiento formó parte de la estrategia terapéutica para los pacientes con IAMCEST.

17.3.2. Tratamiento periprocedimiento

La anticoagulación inmediata y suficiente es imprescindible en la ICP primaria del IAMCEST. Entre las opciones de anticoagulación se incluye la HNF, la bivalirudina y la enoxaparina. Varios ECA han comparado la bivalirudina frente a la HNF en distintas situaciones clínicas y con una utilización diferente de los anti-GPIIb/IIIa (véase el material suplementario). La recomendación principal de la administración de HNF es esencialmente la misma para la ICP primaria que para la ICP de SCASEST y se basa principalmente en los mismos ensayos clínicos

Recomendaciones para el tratamiento posoperatorio y de mantenimiento de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST o infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST que se someten a intervención coronaria percutánea

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Para pacientes con SCA tratados con implante de stent coronario se recomienda TAPD con un inhibidor del P2Y ₁₂ además de AAS durante 12 meses, excepto que haya contraindicaciones, como excesivo riesgo hemorrágico (p. ej., una puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25) ^{701,702,722,723}	I	A
Para pacientes con SCA e implante de stent que tienen alto riesgo hemorrágico (p. ej., una puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25), debe considerarse la suspensión del tratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ después de 6 meses ^{729,730}	IIa	B
Para pacientes con SCA tratados con un stent reabsorbible, debe considerarse el TAPD durante al menos 12 meses o hasta que se estime la reabsorción completa del stent, con base en la evaluación individualizada de los riesgos isquémico y hemorrágico	IIa	C
Puede considerarse la reducción gradual del tratamiento de inhibición del P2Y ₁₂ (p. ej., cambio de prasugrel o ticagrelor a clopidogrel) guiada por pruebas de la función plaquetaria como alternativa al TAPD, especialmente para pacientes con SCA no considerados buenos candidatos para el tratamiento de inhibición plaquetaria potente durante 12 meses ⁷¹⁷	IIb	B
Para pacientes con SCA que han tolerado el TAPD sin complicaciones hemorrágicas, puede considerarse alargar el tratamiento durante más de 12 meses ^{700,731}	IIb	A
Para pacientes con IM y riesgo isquémico alto ^c que han tolerado el TAPD sin complicaciones hemorrágicas, el tratamiento con ticagrelor (60 mg/12 h) durante más de 12 meses combinado con AAS puede ser preferible al tratamiento con clopidogrel o prasugrel ⁷³²⁻⁷³⁴	IIb	B
Para pacientes con SCA sin ACV/AIT previos, con riesgo isquémico alto y riesgo hemorrágico bajo, que reciben tratamiento con AAS y clopidogrel, puede considerarse la administración de rivaroxabán a dosis bajas (2,5 mg/12 h durante 1 año aproximadamente) después de suspender la anticoagulación parenteral ⁷²⁰	IIb	B

AAS: ácido acetilsalicílico; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPacientes mayores de 50 años que presentan alguno de los siguientes factores de riesgo adicionales: edad ≥ 65 años, diabetes mellitus que requiere medicación, un segundo IM espontáneo, enfermedad coronaria multivaso o insuficiencia renal crónica, definida como un aclaramiento de creatinina estimado < 60 ml/min.

(véase la sección 17.2.2), mientras que la bivalirudina se debe reservar para casos seleccionados^{706,709}.

Los resultados del estudio ATOLL, diseñado con distribución aleatoria de tratamiento y sin enmascaramiento para comparar la enoxaparina frente a la HNF, indican que la enoxaparina puede ser una alternativa a la HNF para los pacientes con IAMCEST⁷³⁷.

En varios estudios realizados antes de la introducción del pretratamiento sistemático con inhibidores potentes de la actividad plaquetaria, se documentó el beneficio clínico de los anti-GPIIb/IIIa como tratamiento coadyuvante a la ICP realizada con HNF^{738,739}. Un metanálisis mostró un beneficio importante en supervivencia, especialmente en pacientes con alto riesgo e IAMCEST, pero también un mayor riesgo hemorrágico con la administración de anti-GPIIb/IIIa⁷⁴⁰. En el pasado, otros estudios específicamente diseñados evaluaron la utilidad del tratamiento previo a la intervención^{741,742}. Con base en los datos disponibles, no se puede recomendar el uso sistemático de anti-GPIIb/IIIa por vía intravenosa o intracoronaria, independientemente de que el tratamiento se inicie previamente o en la sala de cateterismos. No está clara la utilidad de los anti-GPIIb/IIIa cuando se ha empleado previamente un inhibidor del P2Y₁₂ potente, como prasugrel o ticagrelor, debido a la rápida acción de estos fármacos (< 1 h). Los anti-GPIIb/IIIa son una alternativa como tratamiento de rescate o en las ICP de alto riesgo en pacientes no pretratados con inhibidores del P2Y₁₂. Hay que señalar que no hay ningún estudio aleatorizado y controlado sobre dichas situaciones de rescate. Por las razones ya expuestas (véanse las secciones 17.1 y 17.2), en algunos casos se puede considerar la administración de cangrelor a pacientes que van a someterse a ICP y no han sido tratados previamente con inhibidores del P2Y₁₂.

Recomendaciones para el tratamiento antitrombótico de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a intervención coronaria percutánea

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
<i>Pretratamiento y tratamiento antiagregante</i>		
Se recomienda para todos los pacientes que no tengan contraindicaciones al tratamiento con AAS a una dosis inicial de carga de 150-300 mg por vía oral (o 75-250 mg i.v.) y dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día indefinidamente, sea cual fuere la estrategia de revascularización ^{681,683,721}	I	A
Se recomiendan los inhibidores potentes del P2Y ₁₂ , como prasugrel o ticagrelor, o clopidogrel si estos no están disponibles o están contraindicados, administrados antes de la ICP (o como muy tarde durante el procedimiento) y mantenidos durante 12 meses, excepto que haya contraindicaciones, como excesivo riesgo hemorrágico ^{701,702,724,743}	I	A
Debe considerarse la administración de antagonistas de la GPIIb/IIIa como tratamiento de rescate si hay evidencia del fenómeno de no flujo o una complicación trombótica	IIa	C
Puede considerarse la administración de cangrelor para pacientes no tratados previamente con un inhibidor del P2Y ₁₂ que van a someterse a ICP ⁶⁷³	IIb	A
Puede considerarse la administración de un antagonista de la GPIIb/IIIa a pacientes no tratados previamente con un inhibidor del P2Y ₁₂ que van a someterse a una ICP	IIb	C
<i>Tratamiento periprocedimiento</i>		
Se recomienda anticoagulación para todos los pacientes además del tratamiento antiagregante durante la ICP ^{703,726}	I	A
Se recomienda el uso sistemático de HNF	I	C
Debe considerarse el uso sistemático de enoxaparina ⁷³⁷	IIa	B
Debe considerarse el uso sistemático de bivalirudina ^{708,710,728,744-746}	IIb	A

GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; HNF: heparina no fraccionada; ICP: intervención coronaria percutánea; i.v.: intravenoso.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

17.3.3. Tratamiento posprocedimiento y de mantenimiento

Después de la ICP en pacientes con IAMCEST, se recomienda el TAPD con un bloqueador del receptor P2Y₁₂ y AAS generalmente durante 12 meses. Las recomendaciones para el tratamiento de mantenimiento con TAPD son, en términos generales, similares a las de los pacientes con SCASEST, como se describe en la sección 17.2.3.

17.4. Cirugía de revascularización coronaria

El tratamiento antitrombótico antes y después de la CABG se trata en el documento *ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease* publicado en 2017⁴¹⁰. Tras la revisión de la literatura publicada posteriormente, este grupo de trabajo respalda las recomendaciones de dicho documento y no considera necesario realizar ninguna actualización nueva. Por lo tanto, las tablas de recomendaciones de esta sección proceden de la actualización del TAPD publicada por la ESC. Para más información, se refiere al lector a dicho documento.

Tratamiento antiagregante doble para pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda que el <i>Heart team</i> evalúe de manera individualizada los riesgos isquémico y hemorrágico, el momento idóneo para la CABG y el tratamiento antitrombótico	I	C
Para pacientes tratados con AAS que requieren cirugía cardíaca no urgente, se recomienda continuar con un régimen de AAS a dosis bajas durante el periodo perioperatorio	I	C
Para pacientes que reciben TAPD tras el implante de <i>stents</i> coronarios y que después se someten a cirugía cardíaca, se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ tan pronto se considere seguro después de la intervención, de modo que el TAPD continúe durante todo el periodo recomendado	I	C
Para pacientes con SCA (SCASEST o IAMCEST) que reciban TAPD, vayan a someterse a CABG y no requieran tratamiento anticoagulante oral, se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor del P2Y ₁₂ tan pronto se considere seguro después de la intervención y mantenerlo durante 12 meses	I	C
Para pacientes tratados con un inhibidor del P2Y ₁₂ que requieran cirugía cardíaca no urgente, debe considerarse aplazar la cirugía al menos 3 días tras la suspensión del ticagrelor, 5 días tras la del clopidogrel y 7 días tras la del prasugrel ⁷⁴⁷⁻⁷⁴⁹	IIa	B
Para pacientes sometidos a CABG con IM previo y alto riesgo de hemorragias graves (p. ej., con una puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25), debe considerarse suspender el tratamiento de inhibición del P2Y ₁₂ después de 6 meses	IIa	C
Pueden considerarse las pruebas de la función plaquetaria para guiar la decisión sobre el momento más adecuado para la cirugía cardíaca en pacientes tratados recientemente con inhibidores del P2Y ₁₂ ^{193,750-752}	IIb	B
Para pacientes con riesgo isquémico alto e IM y CABG previos que han tolerado el TAPD sin complicaciones hemorrágicas, puede considerarse el TAPD durante más de 12 meses y hasta 36 meses	IIb	C

CABG: cirugía de revascularización coronaria; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

17.5. Entidades especiales

17.5.1. Tratamiento antitrombótico tras intervención coronaria percutánea en pacientes que requieren anticoagulación oral

Comparado con el tratamiento anticoagulante oral solo, la adición de TAPD se asocia con un aumento de 2-3 veces en las complicaciones hemorrágicas, lo cual indica que hay que tomar las medidas necesarias para evitar el sangrado (tabla 8)⁷⁵³. La decisión de prescribir un tratamiento triple relativamente corto (de duración ≤ 6 meses) frente a tratamiento con clopidogrel y ACO requiere valorar en cada paciente los riesgos isquémico y hemorrágico. Hay que señalar que los estudios aleatorizados que han evaluado la duración del tratamiento triple o el beneficio de los NACO frente a los antagonistas de la vitamina K (AVK) no tenían suficiente potencia para evaluar los eventos isquémicos, como tampoco son suficientes los datos sobre la eficacia del tratamiento doble en pacientes con alto riesgo de ACV o SCA recurrente⁷⁵⁴⁻⁷⁵⁷. En los estudios más importantes, no se observó una interacción entre la duración del tratamiento triple y la presentación clínica (con o sin SCA). La tasa de complicaciones hemorrágicas llegó al máximo nivel durante los primeros 30 días desde el inicio del tratamiento triple y fue 2 veces mayor cuando se comparó con la tasa de eventos coronarios agudos, incluidos el IM recurrente y la trombosis del *stent*. Por lo tanto, la duración del tratamiento triple se debe minimizar teniendo en cuenta los riesgos hemorrágico y de eventos isquémicos (véase la tabla 8, la tabla 9 y la tabla 10 sobre la toma de decisiones). Para los pacientes estabilizados que no han sufrido complicaciones, es aconsejable suspender cualquier fármaco antiagregante al año del implante de *stents*, mientras que el tratamiento doble debe continuarse durante más de 1 año dependiendo del riesgo determinado por el *stent* (tabla 9).

Con base en los resultados favorables en cuanto a riesgo hemorrágico de 3 grandes estudios de fase 3, los NACO son preferibles a los ACO. El estudio PIONEER⁷⁵⁶ y el más reciente RE-DUAL⁷⁵⁷ han comparado el tratamiento con un NACO combinado con un solo antiagregante frente al tratamiento triple con un ACO y TAPD, y coinciden en un menor riesgo hemorrágico con el régimen antitrombótico doble. En el estudio RE-DUAL, las 2 dosis de dabigatrán (150 y 110 mg 2 veces al día) estudiadas, comparadas con el tratamiento triple con warfarina, se asociaron con una reducción significativa de los eventos de sangrado mayor o clínicamente relevante. No obstante, al compararlos con el tratamiento triple, se observó un aumento de IM (el 4,5 frente al 3,0%; $p = 0,09$) y riesgo de trombosis del *stent* (el 1,5 frente al 0,8%; $p = 0,15$) con la dosis de dabigatrán más baja (110 mg 2 veces al día), pero no con la más alta (150 mg 2 veces al día). Aunque no alcanzaron significación estadística, estos resultados ponen en duda la eficacia de la dosis de dabigatrán más baja combinada con un fármaco antiagregante para prevenir eventos coronarios. Por consiguiente, la dosis de dabigatrán 150 mg/12 h es preferible. Hasta el momento, hay evidencia disponible sobre el tratamiento doble con AVK⁷⁵⁵, rivaroxa-

Tabla 9

Características de alto riesgo de eventos isquémicos

Trombosis del <i>stent</i> previa con tratamiento antiagregante adecuado
Implante de <i>stents</i> en la última arteria coronaria que permanece permeable
Enfermedad multivascular difusa, especialmente en pacientes diabéticos
Enfermedad renal crónica (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min)
Al menos 3 <i>stents</i> implantados
Al menos 3 lesiones tratadas
Bifurcación con 2 <i>stents</i> implantados
Longitud total de <i>stents</i> implantados > 60 mm
Tratamiento de una oclusión total crónica
Historia de IAMCEST

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Tabla 10

Perfil del paciente desfavorable para la combinación de tratamiento anticoagulante oral y tratamiento antiagregante

Esperanza de vida corta
Malignidad
Se espera mala adherencia al tratamiento
Deterioro del estado mental
Insuficiencia renal en fase terminal
Edad avanzada
Sangrado mayor o ictus hemorrágico previos
Abuso crónico de consumo de alcohol
Anemia
Sangrado clínicamente significativo con tratamiento antitrombótico doble

bán⁷⁵⁶ y dabigatrán⁷⁵⁷, pero ninguno de estos estudios tiene suficiente potencia estadística para evaluar la eficacia de estos fármacos para la prevención de la trombosis del *stent* o eventos tromboembólicos; solo el estudio RE-DUAL empleó una dosis de un NACO con eficacia para la prevención de eventos tromboembólicos ya demostrada. Actualmente el estudio AUGUSTUS (NCT02415400) está investigando la utilidad del apixabán en un contexto similar, con o sin AAS. Asimismo, el ENTRUST-AF-PCI (NCT02866175) evalúa la seguridad y la eficacia del edoxabán como parte del tratamiento antiagregante triple.

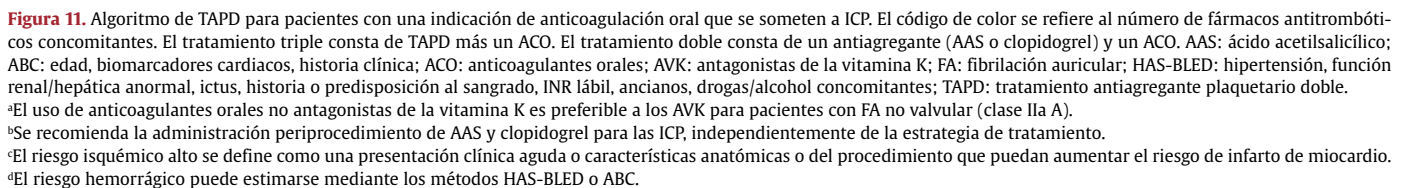
La figura 11 ilustra los algoritmos para la aplicación del TAPD a pacientes con una indicación de anticoagulación oral que van a someterse a ICP, con las clases respectivas de recomendaciones para diferentes regímenes de tratamiento. Para más información sobre los estudios dedicados específicamente a la evaluación del tratamiento triple (TAPD + ACO) y otros aspectos relacionados, consulte el docu-

Tabla 8

Estrategias para la prevención de complicaciones hemorrágicas en pacientes con anticoagulación oral

Evalúe los riesgos isquémico y hemorrágico mediante métodos validados de predicción del riesgo (p. ej., CHA ₂ DS ₂ -VASc, ABC y HAS-BLED) centrándose en los factores de riesgo modificables
Mantenga la duración del tratamiento triple tan corta como sea posible; en su lugar, puede considerar el tratamiento doble tras la ICP (ACO y clopidogrel)
Debe considerar el uso de un NACO, si no está contraindicado, en lugar de un AVK
Considere un objetivo para el INR en la franja inferior del objetivo recomendado y maximice el tiempo en rango terapéutico ($> 65\%$) cuando emplee un AVK
El clopidogrel es el inhibidor del P2Y ₁₂ de elección
Administre AAS a dosis bajas (≤ 100 mg/día)
Administre sistemáticamente inhibidores de la bomba de protones

ABC: edad, biomarcadores, historia clínica; ACO: anticoagulantes orales; AVK: antagonista de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes mellitus, historia de ictus/accidente isquémico transitorio o tromboembolia (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo (mujer); HAS-BLED: hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, historia o predisposición al sangrado, INR lábil, ancianos, consumo concomitante de drogas y alcohol; INR: razón internacional normalizada; NACO: anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K. Adaptada de Valgimigli et al⁴¹⁰.



Sigue sin conocerse el beneficio clínico del TAPD de corta duración seguido de monoterapia con ticagrelor a largo plazo (y suspensión del AAS). El objetivo de los estudios GLOBAL LEADERS y TWILIGHT, actualmente en marcha, es cubrir esta laguna de nuestro conocimiento (NCT01813435 y NCT02270242 respectivamente).

Duración del tratamiento antiagregante doble para pacientes con indicación de anticoagulación oral

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el tratamiento periprocedimiento con AAS y clopidogrel para pacientes que vayan a someterse a implante de stents coronarios	I	C
Para pacientes sometidos a implante de stents coronarios, debe considerarse el tratamiento triple con AAS, clopidogrel y un ACO durante 1 mes, independientemente del tipo de stent implantado ⁷⁵⁵	IIa	B
Debe considerarse el tratamiento triple con AAS, clopidogrel y un ACO durante más de 1 mes y hasta 6 meses para pacientes con riesgo isquémico alto por SCA u otras características anatómicas o del procedimiento que sean superiores al riesgo hemorrágico ⁷⁵⁵	IIa	B
Debe considerarse el tratamiento doble con clopidogrel 75 mg/día y un ACO como alternativa al tratamiento antitrombótico triple durante 1 mes para pacientes cuyo riesgo hemorrágico supere al riesgo isquémico ^{754,756,757}	IIa	A
Para pacientes con FA no valvular que requieran anticoagulación y tratamiento antiagregante, es preferible el uso de un NACO frente a un AVK ⁷⁵⁸⁻⁷⁶⁰	IIa	A
Para pacientes con una indicación de tratamiento con un AVK combinado con AAS o clopidogrel, la intensidad de la dosis del AVK debe regularse cuidadosamente con una INR en la parte inferior del rango recomendado y un tiempo en rango terapéutico > 65% ^{754,755}	IIa	B
Debe considerarse la suspensión a los 12 meses del tratamiento antiagregante de pacientes tratados con un ACO ⁷⁵³	IIa	B
Cuando se administre un NACO combinado con AAS o clopidogrel, debe considerarse la dosis efectiva más baja aprobada para la prevención de ACV y probada en estudios clínicos sobre FA ^c	IIa	C
Cuando se administre rivaroxabán combinado con AAS o clopidogrel, puede emplearse una dosis de rivaroxabán de 15 mg/día en lugar de 20 mg/día ⁷⁵⁶	IIb	B
Cuando se administre dabigatrán combinado con AAS o clopidogrel, puede ser preferible una dosis de 150 mg/12 h en lugar de 110 mg/12 h ⁷⁵⁷	IIb	B
No se recomienda el uso de ticagrelor o prasugrel como parte del tratamiento antitrombótico triple con AAS y un ACO	III	C

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulante oral; AVK: antagonista de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; INR: razón internacional normalizada; NACO: anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K; SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cApixabán 5 mg/12 h o apixabán 2,5 mg/12 h en presencia de al menos 2 de los siguientes factores: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg o determinación de creatinina sérica ≤ 1,5 mg/dl (133 μmol/l); dabigatrán 110 mg o 150 mg 2 veces al día, y edoxabán 60 mg/día o edoxabán 30 mg/día en caso de: aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min, peso corporal ≤ 60 kg, uso concomitante de verapamilo, quinidina o dronedarona, y rivaroxabán 20 mg/día o rivaroxabán 15 mg/día si el aclaramiento de creatinina está en 30-49 ml/min.

18. RELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN DE PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACIÓN Y SUS RESULTADOS

La experiencia del operador influye en los resultados, especialmente en las situaciones críticas o complejas. La mayor experiencia de todo el equipo hospitalario, que incluye el personal asistente en el quirófano o la sala de cateterismos y el personal responsable de la atención posoperatoria, tiene un impacto favorable en los resultados.

18.1. Cirugía de revascularización coronaria

Los resultados de varios estudios indican que el volumen de CABG de un hospital tiene un impacto significativo en la mortalidad hospitalaria, aunque no se establecieron puntos de corte específicos para el volumen⁷⁶¹⁻⁷⁶². Este aumento de la mortalidad en centros con menos

volumen parece estar relacionado con el llamado «rescate fallido»: aunque los pacientes operados en centros con menor volumen no tengan un riesgo de complicaciones particularmente alto, tienen más probabilidad de morir cuando se producen⁷⁶³. Por lo tanto, debe considerarse la realización de CABG en centros con un volumen anual de al menos 200 procedimientos. Aparte del volumen de casos del hospital, el número de procedimientos por cirujano parece estar en relación inversa con la mortalidad operatoria. Birkmeyer et al. han proporcionado datos indicativos de que el volumen tanto por hospital como por cirujano tiene un impacto en los resultados⁷⁶⁴.

Varios estudios señalan que las medidas de la calidad son más importantes que el volumen *per se*^{765,766}. La falta de indicadores de calidad en centros hospitalarios es un predictor importante de la mortalidad, independientemente del volumen de casos por hospital o por cirujano⁷⁶⁷. Por lo tanto, se recomienda implantar y notificar las mediciones de calidad (véase un ejemplo en la tabla 9 del material suplementario) para mejorarla⁷⁶⁸.

18.2. Intervención coronaria percutánea

Hay numerosos estudios sobre la relación entre el volumen de procedimientos y los resultados de las ICP que indican que dicha relación existe tanto por operador como por hospital^{761,769-773}. Los resultados de un estudio poblacional del sistema de notificación de las ICP del Estado de Nueva York indican que un volumen anual < 400 procedimientos de ICP por centro y < 75 procedimientos por operador se asocia con resultados desfavorables⁷⁶⁹.

Para los pacientes con SCA, y especialmente en los casos de IAM-CEST, el volumen de casos del operador y el centro tiene una importancia especial. En un estudio de cohortes estadounidense que incluyó a 36.535 pacientes sometidos a ICP primaria, la mortalidad hospitalaria fue significativamente menor en los centros con mayor volumen de procedimientos de ICP primaria (el 5,7% en hospitales con más de 33 procedimientos de ICP primaria/año frente al 7,7% en centros con menos de 12)⁷⁷⁴.

Se ha observado también que el volumen de casos del operador tiene un impacto en los resultados de la ICP de TCI. Un estudio monocéntrico que incluyó a 1.948 pacientes sometidos a ICP del TCI no protegido realizadas por 25 operadores durante un periodo de 7 años mostró una reducción de la mortalidad a 30 días y a 3 años de los pacientes tratados por operadores con un alto volumen de casos (definido como ≥ 15 procedimientos de ICP del TCI/año; media, 25 procedimientos/año) frente a los pacientes tratados por operadores con bajo volumen de procedimientos (< 15/año)⁷⁷⁵.

En la tabla 10 del material suplementario se encuentra un ejemplo de medición de la calidad para los procedimientos de ICP.

18.3. Entrenamiento en cirugía cardíaca y cardiología intervencionista para la revascularización miocárdica

La European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) ha propuesto un programa europeo de formación en cardiología intervencionista para asegurar la alta calidad de la atención al paciente y la excelencia clínica⁷⁷⁶. Este programa de formación se debe desarrollar durante 1 o 2 años en un centro de alto volumen con al menos 800 procedimientos de ICP al año y un servicio de cardiología intervencionista disponible permanentemente para el tratamiento de pacientes con SCA.

Con respecto a la CABG, no existe actualmente ningún programa estandarizado de formación en Europa. No obstante, el ritmo con que se alcanza un nivel de competencia aceptable difiere de operador a operador. Por ello, aunque se recomienda que los operadores en formación realicen al menos 200 intervenciones de CABG con supervisión antes de llegar a ser totalmente independientes, es más recomendable un programa de residencia con evaluación continua del progreso determinada por el nivel de competencia, más que por el volumen de casos.

Recomendaciones sobre el volumen de casos de revascularización miocárdica por operador y centro

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
CABG		
Las intervenciones de CABG deben realizarse en centros con un volumen anual ≥ 200 casos	Ila	C
ICP		
Las ICP para los SCA deben ser realizadas por operadores entrenados con un volumen anual mínimo de 75 procedimientos en centros con un volumen mínimo de 400 ICP al año y un servicio ininterrumpido de intervencionismo para el tratamiento de pacientes con SCA	Ila	C
Las ICP para la EC estable deben ser realizadas por operadores entrenados con un volumen anual mínimo de 75 procedimientos en centros con un volumen mínimo de 200 ICP al año	Ila	C
Los centros con un volumen anual < 400 ICP deben considerar la colaboración con una red de centros de alto volumen (> 400 ICP al año), compartiendo protocolos de actuación escritos e intercambio de operadores y personal de apoyo	Ila	C
Las ICP del TCI deben ser realizadas por operadores entrenados con un volumen anual mínimo de 25 casos de ICP de TCI	Ila	C
Los procedimientos de ICP no urgentes de alto riesgo, como las ICP del TCI, una única arteria coronaria permeable y oclusiones totales crónicas complejas, deben ser realizados por operadores experimentados en centros que dispongan de asistencia circulatoria y unidad de cuidados intensivos	Ila	C

CABG: cirugía de revascularización coronaria; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; TCI: tronco común izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

©ESC 2018

Recomendaciones para el entrenamiento en revascularización miocárdica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Entrenamiento en CABG		
Se recomienda que los médicos en prácticas de cirugía cardíaca o cardiología intervencionista realicen un programa de residencia basado en la competencia con evaluaciones del progreso periódicas	I	C
Los médicos en prácticas de cirugía cardíaca deben realizar un mínimo de 200 procedimientos de CABG supervisados antes de que se los considere operadores independientes	Ila	C
Entrenamiento en ICP		
Los médicos en prácticas de cardiología intervencionista deben realizar un mínimo de 200 intervenciones como primer operador, y un tercio de estas intervenciones han de ser supervisadas en pacientes urgentes o con SCA, antes de que se los considere operadores independientes	Ila	C
Los médicos en prácticas de cardiología intervencionista deben completar un programa formal de entrenamiento de 1-2 años en un centro con un mínimo de 800 procedimientos de ICP y servicio ininterrumpido para el tratamiento de pacientes con SCA	Ila	C

CABG: cirugía de revascularización coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

©ESC 2018

Recomendaciones sobre registro de resultados, monitorización y comparación del estándar de calidad

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda adoptar medidas específicas en todo el país para medir la calidad de las CABG, monitorizar los resultados y comparar los niveles de calidad	I	C
Las sociedades nacionales deben establecer bases de datos nacionales de los resultados y la práctica de la CABG	I	C
Se recomienda que los hospitales registren en las bases de datos nacionales los resultados de la CABG	I	C

CABG: cirugía de revascularización coronaria.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

©ESC 2018

ción, ya que reducen la morbilidad futura de manera coste-efectiva y además mejoran los síntomas. Estas medidas se tratan más detalladamente en la guía de la ESC sobre prevención de la enfermedad cardiovascular (2016)⁴².

En la era de los SFA se ha reducido la necesidad de detectar las reestenosis. De igual modo, la durabilidad de los resultados de la cirugía de revascularización ha aumentado con el uso de injertos arteriales, y la isquemia se debe fundamentalmente al deterioro de los IVS o la progresión de la EC en vasos nativos. No obstante, la recurrencia de síntomas de isquemia por la progresión de la enfermedad o reestenosis requiere atención.

19.1. Lagunas en la evidencia

Hasta la fecha, en todos los estudios sobre el seguimiento óptimo de los pacientes tratados con ICP, el beneficio de detectar reestenosis se pierde por la alta tasa de falsos positivos en ECG de esfuerzo que indican isquemia. Por lo tanto, no se recomienda el ECG de esfuerzo para el seguimiento y es preferible emplear una técnica de imagen no invasiva. No se han realizado estudios sobre los subgrupos de pacientes que obtendrían mayor beneficio con una estrategia de seguimiento específica. Son necesarios más estudios que evalúen el papel de la angio-TC en el seguimiento de los pacientes después de la revascularización miocárdica.

19. TRATAMIENTO MÉDICO, PREVENCIÓN SECUNDARIA Y ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO

La revascularización miocárdica debe acompañarse de tratamiento médico y otras medidas de prevención secundaria para la modificación de los factores de riesgo y cambios permanentes en el estilo de vida⁴². La prevención secundaria y la rehabilitación cardíaca son una parte integral de la atención al paciente después de la revasculariza-

Estrategias para el seguimiento y la atención de los pacientes tras la revascularización miocárdica

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Tras la CABG o ICP para el IAM, se recomienda la participación de los pacientes en un programa de rehabilitación cardíaca para mejorar sus resultados ⁷⁷⁷	I	A
Se recomienda iniciar y reforzar las medidas de prevención secundaria, incluidos el tratamiento médico y los cambios en el estilo de vida, tras la revascularización miocárdica ^{683,778-785}	I	A
Se recomienda examinar a los pacientes tras la revascularización miocárdica (p. ej., a los 3 meses y posteriormente 1 vez al año) para reevaluar los síntomas y la adherencia a las medidas de prevención secundaria, y reforzar el tratamiento médico y los cambios en el estilo de vida cuando sea preciso	I	C
<i>Pacientes sintomáticos</i>		
Se recomienda la coronariografía para los pacientes con signos de riesgo intermedio o alto ^c en pruebas de estrés	I	C
Las pruebas de imagen con estrés son preferibles al ECG de estrés para pacientes previamente revascularizados ⁷⁸⁶	IIa	B
<i>Pacientes asintomáticos</i>		
Para algunos pacientes con alto riesgo, puede considerarse la realización de pruebas de estrés no invasivas a los 6 meses de la revascularización	IIb	C
Tras una ICP de alto riesgo (p. ej., estenosis en el TCI no protegido), puede considerarse la realización de una angiografía de seguimiento a los 3-12 meses, independientemente de los síntomas	IIb	C
Puede considerarse la realización sistemática de pruebas de estrés no invasivas 1 año después de la ICP y 5 años después de la CABG	IIb	C

CABG: cirugía de revascularización coronaria; ECG: electrocardiograma; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; TCI: tronco común izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLos signos de riesgo intermedio o alto en pruebas de imagen con estrés son: isquemia con baja carga de trabajo en la prueba de esfuerzo, isquemia de aparición temprana con estrés farmacológico, alteraciones inducibles en la movilidad de la pared o defecto de perfusión reversible en al menos el 10% del ventrículo izquierdo.

©ESC 2018

20. MENSAJES CLAVE

1. La revascularización miocárdica se realiza para aliviar los síntomas de isquemia miocárdica y mejorar el pronóstico. En pacientes con EC estable, el beneficio pronóstico depende de la extensión de miocardio afectado por la isquemia.
2. El beneficio pronóstico y sintomático depende esencialmente del grado de revascularización, por lo que la capacidad de lograr la revascularización completa es un aspecto clave a la hora de elegir la estrategia de tratamiento más adecuada.
3. Aparte del riesgo operatorio individual y la viabilidad técnica, la diabetes mellitus y la complejidad anatómica de la EC determinan los beneficios relativos de la ICP y la CABG.
4. La escala SYNTAX es el método recomendado para determinar la complejidad anatómica de la EC.
5. En algunos casos, la ICP y la CABG son opciones igualmente razonables o igualmente problemáticas. Esto requiere que el *Heart team* desarrolle un plan de tratamiento individualizado, teniendo en cuenta las preferencias del paciente, que debe ser informado previamente de los posibles resultados a corto y largo plazo.
6. La ICP de la lesión culpable realizada en los plazos recomendados sigue siendo el tratamiento principal de los SCA.
7. Tras la ICP de la lesión culpable en los SCA, la elección de la modalidad de revascularización posterior debe seguir los mismos criterios que se aplican a los pacientes con EC estable.
8. La vía radial es el acceso preferido para cualquier ICP, independientemente de la presentación clínica, excepto cuando haya otras consideraciones que recomienden lo contrario.
9. El implante de SFA está recomendado para toda ICP, independientemente de la presentación clínica, el tipo de lesión, la duración estimada del TAPD o el tratamiento anticoagulante concomitante.
10. Si bien se recomienda generalmente un TAPD de 6 meses tras la ICP de la EC estable y 12 meses tras la ICP de un SCA, se debe individualizar el tipo y la duración del TAPD dependiendo de los riesgos isquémico y hemorrágico, y adaptarlos durante el seguimiento. Con base en este concepto, podría ser razonable prescribir TAPD durante 1 mes o indefinidamente.
11. Se debe considerar la cirugía sin CEC con la técnica «no-touch» para pacientes con alto riesgo siempre que el cirujano tenga experiencia en este procedimiento.
12. Se debe considerar el implante de múltiples injertos de arteria radial para las estenosis de alto grado y el injerto bilateral de AMI para pacientes que tienen un riesgo de infección de la herida esternal no alto.

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

Modelos de riesgo para evaluar los resultados a corto y largo plazo tras la revascularización miocárdica		Clase ^a	Nivel ^b
Cuando no se dispone de evidencia de isquemia, se recomienda el uso de RFF o iFR para evaluar la relevancia hemodinámica de las estenosis intermedias		I	A
Se recomienda calcular la puntuación STS para evaluar la mortalidad hospitalaria y a 30 días y la morbilidad hospitalaria tras la CABG		I	B
Para pacientes con enfermedad en el TCI o enfermedad multivascular, se recomienda calcular la puntuación SYNTAX para evaluar la complejidad anatómica de la EC y el riesgo a largo plazo de morbimortalidad tras la ICP		I	B
Indicaciones de revascularización para pacientes con angina estable o isquemia silente			
Para el pronóstico	Enfermedad del TCI con estenosis > 50% ^c	I	A
	Cualquier estenosis > 50% en la ADA izquierda proximal ^c	I	A
	Enfermedad de 2 o 3 vasos con estenosis > 50% ^c y función del VI reducida (fracción de eyección ≤ 35%)	I	A
	Gran área de isquemia detectada en pruebas funcionales (> 10% del VI) o RFF invasiva anormal ^d	I	B
Para los síntomas	Cualquier estenosis coronaria hemodinámicamente significativa en presencia de angina limitante o equivalente de angina que no responde adecuadamente al tratamiento médico óptimo	I	A

Tipo de revascularización (CABG o ICP) para pacientes con EC y anatomía coronaria adecuada para ambos procedimientos y riesgo quirúrgico estimado bajo				
Recomendaciones según la extensión de la EC	CABG		ICP	
	Clase ^a	Nivel ^b	Clase ^a	Nivel ^b
EC de 1 vaso				
Con estenosis en la ADA izquierda proximal	I	A	I	A
EC de 2 vasos				
Con estenosis en la ADA izquierda proximal	I	B		
EC en el TCI				
Enfermedad en TCI con puntuación SYNTAX baja (0-22)	I	A	I	A
Enfermedad en TCI con puntuación SYNTAX intermedia (> 22 y ≤ 32)	I	A		
Enfermedad en TCI con puntuación SYNTAX alta (> 32) ^c	I	A	III	B
EC de 3 vasos sin diabetes mellitus				
Enfermedad de 3 vasos con puntuación SYNTAX baja (0-22)	I	A	I	A
Enfermedad de 3 vasos con puntuación SYNTAX intermedia o alta (> 22) ^c	I	A	III	A
EC de 3 vasos con diabetes mellitus				
Enfermedad de 3 vasos con puntuación SYNTAX baja (0-22)	I	A		
Enfermedad de 3 vasos con puntuación SYNTAX intermedia o alta (> 22) ^c	I	A	III	A
Evaluación y revascularización invasivas en los SCASEST				
Se recomienda una estrategia invasiva temprana (< 24 h) para pacientes con al menos 1 criterio de alto riesgo (figura 4)			I	A
Está indicada una estrategia invasiva (< 72 h desde la primera presentación) para pacientes con al menos 1 criterio de riesgo intermedio-alto (figura 4) o síntomas recurrentes			I	A
Se recomienda que la estrategia de revascularización (ICP <i>ad hoc</i> de la lesión culpable/ICP multivaso/CABG) se base en el estado clínico y las comorbilidades del paciente, además de la gravedad de la enfermedad, como la distribución y las características angiográficas de la lesión (puntuación SYNTAX), aplicando los mismos principios que para la EC estable			I	B
Para pacientes en <i>shock</i> cardiogénico, no se recomienda la revascularización sistemática de lesiones distintas de la ARI durante la ICP primaria			III	B
ICP primaria para la reperusión miocárdica en el IAMCEST				
Indicación				
El tratamiento de reperusión está indicado para todos los pacientes con menos de 12 h desde la presentación de los síntomas y elevación persistente del segmento ST			I	A
La ICP primaria es preferible al tratamiento fibrinolítico si se realiza en los plazos recomendados			I	A
Logística				
Se recomienda que la atención prehospitalaria de los pacientes con IAMCEST se base en redes regionales diseñadas para administrar el tratamiento de reperusión de manera efectiva y en los plazos recomendados y ofrecer la ICP primaria al mayor número de pacientes posible			I	B
Se recomienda que los centros con ICP primaria ofrezcan este servicio de manera ininterrumpida y se garantice que la ICP primaria se realice lo antes posible			I	B
Los pacientes trasladados a un centro con ICP primaria deben ingresar directamente en el laboratorio de cateterismos			I	B
Estrategias y técnicas				
Para pacientes en <i>shock</i> cardiogénico, no se recomienda la revascularización sistemática de lesiones distintas de la ARI durante la ICP primaria			III	B
No se recomienda el uso sistemático de la aspiración de trombos			III	A
Recomendaciones para la revascularización de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI ≤ 35%)				
Para los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo grave y enfermedad coronaria apta para la intervención, se recomienda la revascularización miocárdica			I	B
Se recomienda la CABG como tratamiento de revascularización de primera elección para los pacientes con enfermedad multivaso y riesgo quirúrgico aceptable			I	B
Revascularización de pacientes en <i>shock</i> cardiogénico				
Está indicada la coronariografía urgente para los pacientes con SCA complicado con insuficiencia cardíaca aguda o <i>shock</i> cardiogénico			I	B
Está indicada la ICP urgente para los pacientes en <i>shock</i> cardiogénico debido a IAMCEST o SCASEST, independientemente del tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas y siempre que la anatomía coronaria sea apta para la ICP			I	B
Se recomienda la CABG urgente para los pacientes con <i>shock</i> cardiogénico si la anatomía coronaria no es apta para la ICP			I	B
No se recomienda el uso sistemático de BCIA en pacientes con <i>shock</i> cardiogénico debido a SCA			III	B
Prevención de la nefropatía inducida por contraste				
Pacientes con ERC moderada o grave				
Se recomienda el uso de contraste de osmolaridad baja o isosmolar			I	A
Se recomienda minimizar el volumen de medio de contraste empleado			I	B

Pacientes con ERC grave		
No está recomendada la hemodiálisis como medida de prevención	III	B
Estrategias preoperatorias para reducir la incidencia de ACV en pacientes que se someten a CABG		
Antes de la CABG, se recomienda un estudio con ecografía dúplex de los pacientes con historia reciente (< 6 meses) de ACV/AIT	I	B
Progresión de la enfermedad y fallo tardío del injerto		
La repetición de la revascularización está indicada para pacientes con isquemia extensa o síntomas graves a pesar del tratamiento médico óptimo	I	B
La AMi es el conducto de elección para la repetición de la CABG en pacientes en quienes no se ha usado previamente este conducto	I	B
Se recomiendan los SFA para el tratamiento de la reestenosis en SM o SFA	I	A
Se recomiendan los balones recubiertos de fármaco para el tratamiento de la reestenosis en SM o SFA	I	A
Prevención de arritmias ventriculares mediante revascularización		
Se recomienda la ICP primaria para pacientes con parada cardíaca recuperada y ECG que indique IAM	I	B
Se recomienda el tratamiento perioperatorio con bloqueadores beta para prevenir la FA posoperatoria tras la CABG	I	B
Aspectos del procedimiento de CABG		
Se recomienda el implante de injertos de AMi al sistema de la ADA izquierda	I	B
Se recomienda el uso de la arterial radial en lugar de la vena safena para pacientes con estenosis coronarias de alto grado	I	A
Se recomienda la disección de AMi esqueletizada para pacientes con alto riesgo de infección de la herida esternal	I	B
Se recomienda una mínima manipulación de la aorta	I	B
Aspectos del procedimiento de ICP		
Se recomienda el implante de SFA en lugar de SM para todas las ICP independientemente de:	I	A
• La presentación clínica • El tipo de lesión • Una cirugía no cardíaca planificada • La duración del TAPD prevista • Un tratamiento anticoagulante concomitante		
Se recomienda el acceso radial como técnica de acceso estándar, excepto cuando haya consideraciones que indiquen lo contrario	I	A
Se recomienda el implante de <i>stents</i> en el vaso principal únicamente, seguido de angioplastia provisional con balón, con o sin implante de <i>stent</i> en la rama lateral, para las ICP de lesiones en bifurcación	I	A
Tratamiento antitrombótico para pacientes con EC estable sometidos a ICP		
Se recomienda el tratamiento con clopidogrel 600 mg para la ICP electiva cuando la anatomía coronaria sea conocida y se decida proceder con la intervención	I	A
Está indicado el AAS antes del implante electivo de <i>stents</i>	I	A
Se recomienda la administración de clopidogrel (dosis de carga de 600 mg, dosis de mantenimiento de 75 mg/día) para el implante electivo de <i>stents</i>	I	A
La HNF está indicada como tratamiento anticoagulante estándar	I	B
Se recomienda el tratamiento indefinido con un antiagregante, normalmente AAS	I	A
Para pacientes con EC estable tratados con implante de <i>stents</i> coronarios, se recomienda el TAPD con clopidogrel y AAS generalmente durante 6 meses, independientemente del tipo de <i>stent</i> implantado	I	A
Tratamiento antitrombótico para pacientes con SCASEST que se someten a ICP		
Se recomienda para todos los pacientes que no tengan contraindicaciones el tratamiento con AAS a una dosis inicial de carga de 150-300 mg por vía oral (o 75-250 mg i.v.) y dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día indefinidamente, sea cual fuere la estrategia de tratamiento	I	A
Se recomienda la administración de un inhibidor del P2Y ₁₂ combinado con AAS y mantenido durante 12 meses, excepto que haya contraindicaciones, como un riesgo hemorrágico excesivo. Las opciones son:	I	A
• Prasugrel para pacientes no tratados previamente con un inhibidor del P2Y₁₂ que vayan a someterse a una ICP (dosis de carga de 60 mg, dosis diaria de 10 mg) • Ticagrelor independientemente del pretratamiento y de la estrategia de revascularización (dosis de carga de 180 mg, 90 mg/12 h) • Clopidogrel (dosis de carga de 600 mg, 75 mg/día), solo cuando el prasugrel o el ticagrelor no estén disponibles o estén contraindicados	I	B
No se recomienda el pretratamiento con un antagonista de la GPIIb/IIIa para pacientes cuya anatomía coronaria no se conozca	III	A
No se recomienda la administración de prasugrel para pacientes cuya anatomía coronaria no se conozca	III	B
Se recomienda la anticoagulación perioperatoria para todos los pacientes además del tratamiento antiagregante	I	A
Para pacientes tratados con fondaparinux (2,5 mg/día subcutáneo), está indicado un bolo único de HNF (85 UI/kg o 60 UI en caso de uso concomitante de inhibidores de la GPIIb/IIIa)	I	B
No se recomienda el cambio de HNF a HBPM	III	B
Para pacientes con SCA tratados con implante de <i>stent</i> coronario, se recomienda TAPD con un inhibidor del P2Y ₁₂ además de AAS durante 12 meses, excepto que haya contraindicaciones, como un riesgo hemorrágico excesivo (p. ej., una puntuación PRECISE-DAPT ≥ 25)	I	A

Tratamiento antitrombótico para pacientes con IAMCEST que se someten a ICP		
Se recomienda el tratamiento de todo paciente sin contraindicaciones con AAS con una dosis inicial de carga de 150-300 mg por vía oral (o 75-250 mg i.v.) y dosis de mantenimiento de 75-100 mg/día indefinidamente, sea cual fuere la estrategia de revascularización	I	A
Se recomiendan los inhibidores del P2Y ₁₂ potentes, como prasugrel o ticagrelor, o clopidogrel si estos no están disponibles o están contraindicados, administrados antes de la ICP (o como muy tarde durante el procedimiento) y mantenidos durante 12 meses, excepto que haya contraindicaciones, como un riesgo hemorrágico excesivo	I	A
Estrategias de seguimiento y atención		
Tras la CABG o la ICP para el IAM, se recomienda que los pacientes participen en un programa de rehabilitación cardíaca para mejorar sus resultados	I	A
Se recomienda iniciar y reforzar las medidas de prevención secundaria, incluidos el tratamiento médico y los cambios en el estilo de vida, tras la revascularización miocárdica	I	A

AAS: ácido acetilsalicílico; ACV: accidente cerebrovascular; ADA: arteria descendente anterior; AIT: accidente isquémico transitorio; AMI: arteria mamaria interna; ARI: arteria responsable del infarto; BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; CABG: cirugía de revascularización coronaria; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; i.v.: intravenoso; IAM: infarto agudo de miocardio; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; RFF: reserva fraccional de flujo; s.c.: subcutáneo; SCA: síndrome coronario agudo; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SFA: *stent* farmacoactivo; SM: *stent* metálico; STS: *Society of Thoracic Surgeons*; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TCI: tronco común izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cCon isquemia documentada, una estenosis hemodinámicamente relevante definida por una RFF $\leq 0,80$ o un iFR $\leq 0,89$ o una estenosis en un vaso coronario importante.

^dCon base en una RFF $< 0,75$, que define una estenosis importante para el pronóstico.

^eDebe considerarse la ICP cuando el *Heart team* tenga dudas sobre el riesgo quirúrgico o si el paciente rechaza la CABG después de ser asesorado adecuadamente por el equipo cardiológico.

^fEstas recomendaciones se refieren a *stents* probados en estudios aleatorizados a gran escala, con evaluación de variables clínicas por las que obtuvieron la marca CE.

22. MATERIAL ADICIONAL

La guía original publica como material electrónico relacionado un artículo complementario a la guía sobre consideraciones relativas a la elección de CABG o ICP, cuya traducción se incluye al final de este documento.

También se publica como material suplementario a la guía una serie de tablas, disponibles en la *web* de la ESC: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehy394/5079120>.

DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394/5079120.

23. APÉNDICE

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

Stephan Windecker (coordinador) (Suiza), Victor Aboyans (Francia), Stefan Agewall (Noruega), Emanuele Barbato (Italia), Héctor Bueno (España), Antonio Coca (España), Jean-Philippe Collet (Francia), Ioan Mircea Coman (Rumanía), Veronica Dean (Francia), Victoria Delgado (Países Bajos), Donna Fitzsimons (Reino Unido), Oliver Gaemperli (Suiza), Gerhard Hindricks (Alemania), Bernardlung (Francia), Peter Juni (Canadá), Hugo A. Katus (Alemania), Juhani Knuuti (Finlandia), Patrizio Lancellotti (Bélgica), Christophe Leclercq (Francia), Theresa A. McDonagh (Reino Unido), Massimo Franciaco Piepoli (Italia), Piotr Ponikowski (Polonia), Dimitrios J. Richter (Grecia), Marco Roffi (Suiza), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Iain A. Simpson (Reino Unido) y José Luis Zamorano (España).

Consejo de la EACTS (en representación del Consejo de la EACTS)

Domenico Pagano (secretario general) (Reino Unido), Nick Freemantle (Reino Unido) y Miguel Sousa-Uva (Portugal).

Sociedades nacionales de la ESC que han colaborado activamente en el proceso de revisión de la GPC ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica

Alemania: German Cardiac Society, Julinda Mehilli; **Antigua República Yugoslava de Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Argelia:** Algerian Society of Cardiology,

Mohamed Chettibi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamayak Sisakian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Azerbaiyán:** Azerbaijan Society of Cardiology, Firdovsi Ibrahimov; **Bielorrusia:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Valeriy I. Stelmashok; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Chipre:** Cyprus Society of Cardiology, Christos Eftychiou; **Croacia:** Croatian Cardiac Society, Bosko Skorici; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Christian Juhl Terkelsen; **Egipto:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmed Magdy; **Eslovaquia:** Sociedad Eslovaca de Cardiología, Frantisek Kovar; **Eslovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Matjaz Bunc; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Soledad Ojeda; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Jaan Eha; **Federación Rusa:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Matti Niemelä; **Francia:** French Society of Cardiology, Pascal Motreff; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Alexander Aladashvili; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, Ioannis Georgios Kanakakis; **Hungría:** Hungarian Society of Cardiology, David Becker; **Irlanda:** Irish Cardiac Society, Aaron Peace; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Thorarinn Gudnason; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Franciaco Romeo; **Kirguistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Kosovo:** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Ainārs Rudzitis; **Líbano:** Lebanese Society of Cardiology, Ziad Ghazzal; **Lituania:** Lithuanian Society of Cardiology, Aleksandras Kibarskis; **Luxemburgo:** Luxembourg Society of Cardiology, Bruno Pereira; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Robert G. Xuereb; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Terje K. Steigen; **Países Bajos:** Netherlands Society of Cardiology, Sjoerd H. Hofma; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Adam Witkowski; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Eduardo Infante de Oliveira; **Reino Unido:** British Cardiovascular Society, Robert Henderson; **República Checa:** Czech Society of Cardiology, Petr Kala; **Rumanía:** Romanian Society of Cardiology, Stefan Mot; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Branko Beleslin; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Nils Witt; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, Raban Jeger; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Faouzi Addad; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Ramazan Akdemir; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko.

24. BIBLIOGRAFÍA

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
- Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, Erglis A, Lin FY, Dunning AM, Apruzzese P, Budoff MJ, Cole JH, Jaffer FA, Leon MB, Malpeso J, Mancini GB, Park SJ, Schwartz RS, Shaw LJ, Mauri L. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*. 2012;308:1237–1245.
- Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H, Jensen JM, Mauri L, De Bruyne B, Bezerra H, Osawa K, Marwan M, Naber C, Erglis A, Park SJ, Christiansen EH, Kalltoft A, Lassen JF, Botker HE, Achenbach S, Group NXTTS. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: The NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1145–1155.
- Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, Curzen N, Purcell I, Gutberlet M, Rioufol G, Hink U, Schuchlenz HW, Feuchtnner G, Gilard M, Andreini D, Jensen JM, Hadamitzky M, Chiswell K, Cyr D, Wilk A, Wang F, Rogers C, De Bruyne B, PLATFORM Investigators. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: The prospective longitudinal trial of FFR(CT): Outcome and resource impacts study. *Eur Heart J*. 2015;36:3359–3367.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VJ, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieke B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
- Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard F, Lamy A, Iwanochko RM; PARR-2 Investigators. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: A randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2002–2012.
- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuren EA, Zuckermann A, International Society for Heart Lung Transplantation Infectious Diseases Council, International Society for Heart Lung Transplantation Pediatric Transplantation Council, International Society for Heart Lung Transplantation Heart Failure, Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1–23.
- Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, Birks E, Lietz K, Moore SA, Morgan JA, Arabia F, Bauman ME, Buchholz HW, Deng M, Dickstein ML, El-Banayosy A, Elliot T, Goldstein DJ, Grady KL, Jones K, Hryniewicz K, John R, Kaan A, Kusne S, Loebe M, Massicotte MP, Moazami N, Mohacsi P, Mooney M, Nelson T, Pagani F, Perry W, Potapov EV, Eduardo Rame J, Russell SD, Sorensen EN, Sun B, Strueber M, Mangi AA, Petty MG, Rogers J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:157–187.
- Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, Drozd J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velazquez EJ, Jones RH, Panza JA; STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1617–1625.
- Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1151–1158.
- Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, Hachamovitch R. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: Inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:363–372.
- Ahn JM, Park DW, Shin ES, Koo BK, Nam CW, Doh JH, Kim JH, Chae IH, Yoon JH, Her SH, Seung KB, Chung WY, Yoo SY, Lee JB, Choi SW, Park K, Hong TJ, Lee SY, Han M, Lee PH, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ; IRIS-FFR Investigators. Fractional flow reserve and cardiac events in coronary artery disease: Data from a prospective IRIS-FFR Registry (Interventional Cardiology Research Incooperation Society Fractional Flow Reserve). *Circulation*. 2017;135:2241–2251.
- Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, Bartunek J, Wijns W, Peels K, Heyndrickx GR, Koolen JJ, Pijls NH. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:841–847.
- Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Munck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: A randomized trial. *Circulation*. 2001;103:2928–2934.
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2105–2111.
- Adjedj J, De Bruyne B, Flore V, Di Gioia G, Ferrara A, Pellicano M, Toth GG, Bartunek J, Vanderheyden M, Heyndrickx GR, Wijns W, Barbato E. Significance of intermediate values of fractional flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2016;133:502–508.
- Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraro R, Nijjer SS, Bhindi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Goings O, Harle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Piek JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J, Jeremias A, Matsuo H, Kharbanda RK, Patel MR, Serruys P, Escaned J. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1824–1834.
- Gotberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir JJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, Olsson SE, Ohagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Todt T, Venetsanos D, James SK, Karegani A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Frobert O, iFRSWEDEHEART Investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:1813–1823.
- Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, Champagne S, Belle L, Barreau D, Hanssen M, Besnard C, Dauphin R, Dallongeville J, El Hahi Y, Sideris G, Bretelle C, Lhoest N, Barnay P, Leborgne L, Dupouy P. Investigators of the Registre Francais de la FFR-R3F. Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: Insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation*. 2014;129:173–185.
- Curzen N, Rana O, Nicholas Z, Golledge P, Zaman A, Oldroyd K, Hanratty C, Banning A, Wheatcroft S, Hobson A, Chitkara K, Hildick-Smith D, McKenzie D, Calver A, Dimitrov BD, Corbett S. Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain? the RIPCOR study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7:248–255.
- Baptista SB, Raposo L, Santos L, Ramos R, Cale R, Jorge E, Machado C, Costa M, Infante de Oliveira E, Costa J, Pijls J, Fonseca N, Guardado J, Silva B, Sousa MJ, Silva JC, Rodrigues A, Seca L, Fernandes R. Impact of routine fractional flow reserve evaluation during coronary angiography on management strategy and clinical outcome: One-year results of the POST-IT. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003288.
- Van Belle E, Baptista SB, Raposo L, Henderson J, Rioufol G, Santos L, Pouillot C, Ramos R, Cuisset T, Cale R, Teiger E, Jorge E, Belle L, Machado C, Barreau D, Costa M, Hanssen M, Oliveira E, Besnard C, Costa J, Dallongeville J, Pijls J, Sideris G, Fonseca N, Bretelle C, Guardado J, Lhoest N, Silva B, Barnay P, Sousa MJ, Leborgne L, Silva JC, Vincent F, Rodrigues A, Seca L, Fernandes R, Dupouy P, PRIMER-FFR Study Group. Impact of Routine Fractional Flow Reserve on Management Decision and 1-Year Clinical Outcome of Patients With Acute Coronary Syndromes: PRIMEFFR (Insights From the POST-IT [Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease] and R3F [French FFR Registry] Integrated Multicenter Registries - Implementation of FFR [Fractional Flow Reserve] in Routine Practice). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:e004296.
- Van Belle E, Dupouy P, Rioufol G. Routine fractional flow reserve combined to diagnostic coronary angiography as a one-stop procedure: Episode 3. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e004137.
- Johnson NP, Toth GG, Lai D, Zhu H, Acar G, Agostoni P, Appelman Y, Arslan F, Barbato E, Chen SL, Di Serafino L, Dominguez-Franco AJ, Dupouy P, Esen AM, Esen OB, Hamilos M, Iwasaki K, Jensen LO, Jimenez-Navarro MF, Katritsis DG, Kocaman SA, Koo BK, Lopez-Palop R, Lorin JD, Miller LH, Muller O, Nam CW, Oud N, Puymirat E, Rieber J, Rioufol G, Rodes-Cabau J, Sedlis SP, Takeishi Y, Tonino PA, Van Belle E, Verna E, Werner GS, Fearon WF, Pijls NH, De Bruyne B, Gould KL. Prognostic value of fractional flow reserve: Linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1641–1654.
- Mallidi J, Atreya AR, Cook J, Garb J, Jeremias A, Klein LW, Lotfi A. Long-term outcomes following fractional flow reserve-guided treatment of angiographically ambiguous left main coronary artery disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86:12–18.
- Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, Nelis O, Bartunek J, Vanderheyden M, Wyffels E, Barbato E, Heyndrickx GR, Wijns W, De Bruyne B. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation*. 2009;120:1505–1512.
- Yong AS, Daniels D, De Bruyne B, Kim HS, Ikono F, Lyons J, Pijls NH, Fearon WF. Fractional flow reserve assessment of left main stenosis in the presence of downstream coronary stenoses. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:161–165.
- Toth G, De Bruyne B, Casselman F, De Vroey F, Pyxaras S, Di Serafino L, Van Praet F, Van Mieghem C, Stockman B, Wijns W, Degrieck I, Barbato E. Fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2013;128:1405–1411.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikono F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213–224.
- Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikono F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for

- guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:177-184.
31. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, Barbato E, Baumbach A, Engstrom T, Klauss V, MacCarthy PA, Manoharan G, Oldroyd KG, Ver Lee PN, Van't Veer M, Fearon WF, De Bruyne B, Pijls NH; FAME study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1853-1860.
 32. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engstrom T, Oldroyd KG, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Juni P, Fearon WF; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367:991-1001.
 33. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, Boothroyd DB, Barbato E, Tonino P, Juni P, Pijls NHJ, Hlatky MA; FAME 2 Trial Investigators. Clinical outcomes and costeffectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: Three-year follow-up of the FAME 2 trial (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation). *Circulation*. 2018;137:480-487.
 34. Escaned J, Collet C, Ryan N, De Maria GL, Walsh S, Sabate M, Davies J, Lesiak M, Moreno R, Cruz-Gonzalez I, Hooley SP, Ej West N, Piek JJ, Zaman A, Fath-Ordubadi F, Stables RH, Appleby C, van Mieghem M, van Geuns RJ, Uren N, Zueco J, Buszman P, Iniguez A, Goicolea J, Hildick-Smith D, Ochala A, Dudek D, Hanratty C, Cavalcante R, Kappetein AP, Taggart DP, van Es GA, Morel MA, de Vries T, Onuma Y, Farooq V, Serruys PW, Banning AP. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J*. 2017;38:3124-3134.
 - 34a. Waksman R, Legutko J, Singh J, Orlando Q, Marso S, Schloss T, Tugaoen J, DeVries J, Palmer N, Haude M, Swymelar S, Torgerson R. FIRST: Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound Relationship Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:917-923.
 35. Park SJ, Kim YH, Park DW, Lee SW, Kim WJ, Suh J, Yun SC, Lee CW, Hong MK, Lee JH, Park SW; MAIN-COMPARE Investigators. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:167-177.
 36. Fassa AA, Wagatsuma K, Higano ST, Mathew V, Barsness GW, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Lerman A. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: A long-term followup study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:204-211.
 37. de la Torre Hernandez JM, Hernandez Hernandez F, Alfonso F, Rumoroso JR, Lopez-Palop R, Sadaba M, Carrillo P, Rondan J, Lozano I, Ruiz Nodar JM, Baz JA, Fernandez Nofrerias E, Pajin F, Garcia Camarero T, Gutierrez H, LITRO Study Group. Prospective application of pre-defined intravascular ultrasound criteria for assessment of intermediate left main coronary artery lesions results from the multicenter LITRO study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:351-358.
 38. Park SJ, Ahn JM, Kang SJ, Yoon SH, Koo BK, Lee JY, Kim WJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW. Intravascular ultrasound-derived minimal lumen area criteria for functionally significant left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:868-874.
 39. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek KJJ, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med*. 1996;334:1703-1708.
 40. Ayton DR, Barker AL, Peeters G, Berkovic DE, Lefkowitz J, Brennan A, Evans S, Zalberg J, Reid C, Stoelwinder JJ, McNeil J. Exploring patient-reported outcomes following percutaneous coronary intervention: A qualitative study. *Health Expect*. 2018;21:457-465.
 41. Myles PS. Meaningful outcome measures in cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2014;46:23-27.
 42. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; Scientific Document ESC Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381.
 43. Head SJ, Kaul S, Mack MJ, Serruys PW, Taggart DP, Holmes DR Jr, Leon MB, Marco J, Bogers AJ, Kappetein AP. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34:2510-2518.
 44. Filardo G, Maggioni AP, Mura G, Valagussa F, Valagussa L, Schweiger C, Ballard DJ, Liberati A. The consequences of under-use of coronary revascularization; Results of a cohort study in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2001;22:654-662.
 45. Yates MT, Sopha GK, Valencia O, Jones S, Firooz S, Jahangiri M. Impact of European Society of Cardiology and European Association for Cardiothoracic Surgery Guidelines on Myocardial Revascularization on the activity of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:606-610.
 46. Organisation for Economic Co-operation and Development. Health at a glance. <http://www.oecd.org/health/health-systems/health-at-a-glance-19991312.htm> accessed July 21, 2018.
 47. Bradley SM, Bohn CM, Malenka DJ, Graham MM, Bryson CL, McCabe JM, Curtis JP, Lambert-Kerzner A, Maynard C. Temporal trends in percutaneous coronary intervention appropriateness: Insights from the clinical outcomes assessment program. *Circulation*. 2015;132:20-26.
 48. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Gesten F, Osinaga A, Fish DG, Donahue CL, Bass RJ, Walford G, Jacobs AK, Venditti FJ, Stamato NJ, Berger PB, Sharma S, King SB III. Changes in percutaneous coronary interventions deemed "inappropriate" by appropriate use criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1234-1242.
 49. Denvir MA, Pell JP, Lee AJ, Rysdale J, Prescott RJ, Eiteba H, Walker A, Mankad P, Starkey IR. Variations in clinical decision-making between cardiologists and cardiac surgeons: A case for management by multidisciplinary teams? *J Cardiothorac Surg*. 2006;1:2.
 50. Pavlidis AN, Perera D, Karamasis GV, Bapat V, Young C, Clapp BR, Blauth C, Roxburgh J, Thomas MR, Redwood SR. Implementation and consistency of Heart Team decision-making in complex coronary revascularisation. *Int J Cardiol*. 2016;206:37-41.
 51. Sanchez CE, Dota A, Badhwar V, Kliner D, Smith AJ, Chu D, Toma C, Wei L, Marroquin OC, Schindler J, Lee JS, Mulukutla SR. Revascularization heart team recommendations as an adjunct to appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with complex coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88:E103-E112.
 52. Sobolev BG, Fradet G, Kuramoto L, Rogula B. The occurrence of adverse events in relation to time after registration for coronary artery bypass surgery: A population-based observational study. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:74.
 53. Head SJ, da Costa BR, Beumer B, Stefanini GG, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Kolh P, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schaefer P, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Windecker S, Juni P, Sousa-Uva M. Adverse events while awaiting myocardial revascularization: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52:206-217.
 54. Graham MM, Knudtson ML, O'Neill BJ, Ross DB, Canadian Cardiovascular Society Access to Care Working Group. Treating the right patient at the right time: Access to cardiac catheterization, percutaneous coronary intervention and cardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2006;22:679-683.
 55. Truffa MA, Alves GM, Bernardi F, Esteves Filho A, Ribeiro E, Galon MZ, Spadaro A, Kajita LJ, Arrieta R, Lemos PA. Does ad hoc coronary intervention reduce radiation exposure? - Analysis of 568 patients. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105:487-492.
 56. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Holmes DR, Jacobs A, Sharma S, Katz S, King SB III. Predictors and outcomes of ad hoc versus non-ad hoc percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:350-356.
 57. RITA-2 Trial Participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: The second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet*. 1997;350:461-468.
 58. TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): A randomised trial. *Lancet*. 2001;358:951-957.
 59. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-1516.
 60. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, Dubach P, Resink TJ, Pfisterer M. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: The SWISS II randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1985-1991.
 61. BARI Study Group 2D, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-2515.
 62. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, Favarato D, Rocha AS, Hueb AC, Ramires JA. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122:949-957.
 63. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Milewiczik M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petraro R, Cook K, Ahmad Y, Howard J, Baker C, Sharp A, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Mayet J, Wensel R, Collier D, Shun-Shin M, Thom SA, Davies JE, Francis DP, ORBITA Investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:31-40.
 64. Chaitman BR, Mori Brooks M, Fox K, Luscher TF. ORBITA revisited: what it really means and what it does not? *Eur Heart J*. 2018;39:963-965.
 65. Baron SJ, Chinnakondepalli K, Magnuson EA, Kandzari DE, Puskas JD, Ben-Yehuda O, van Es GA, Taggart DP, Morice MC, Lembo NJ, Brown WM III, Banning A, Simonton CA, Kappetein AP, Sabik JF, Serruys PW, Stone GW, Cohen DJ, EXCEL Investigators. Quality-of-life after everolimus-eluting stents or bypass surgery for left-main disease: Results from the EXCEL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:3113-3122.
 66. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Osnabrugge RL, Kappetein AP, Morice MC, Mohr FA, Serruys PW, Cohen DJ, SYNTAX Trial Investigators. Quality of life after surgery or DES in patients with 3-vessel or left main disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2039-2050.
 67. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Spertus JA, Farkouh ME, Fuster V, Cohen DJ; FREEDOM Trial Investigators. Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1581-1590.
 68. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on

- survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344:563-570.
69. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, Yancy CW, Normand SL, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation*. 2013;127:2177-2185.
 70. Dzavik V, Ghali WA, Norris C, Mitchell LB, Koshal A, Saunders LD, Galbraith PD, Hui W, Faris P, Knudtson ML, Alberta for Provincial Project in Outcome Assessment Coronary Heart Disease Investigators. 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;142:119-126.
 71. Lee PH, Ahn JM, Chang M, Baek S, Yoon SH, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park DW, Park SJ. Left main coronary artery disease: Secular trends in patient characteristics, treatments, and outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1233-1246.
 72. Smith PK, Califf RM, Tuttle RH, Shaw LK, Lee KL, Delong ER, Lilly RE, Sketch MH Jr, Peterson ED, Jones RH. Selection of surgical or percutaneous coronary intervention provides differential longevity benefit. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1420-1428; discussion 1428-1429.
 73. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;358:331-341.
 74. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR Jr, Stamato NJ, Gold JP, Sharma S, Venditti FJ, Powell T, King SB III. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation*. 2012;125:1870-1879.
 75. Caracciolo EA, Davis KB, Sopko G, Kaiser GC, Corley SD, Schaff H, Taylor HA, Chaitman BR. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience. *Circulation*. 1995;91:2335-2344.
 76. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramirez JA, Schneider D, Frye RL; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study G. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: Impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation*. 2009;120:2529-2540.
 77. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med*. 1985;312:1665-1671.
 78. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yui M, Prabhakaran D, Swzed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1607-1616.
 79. Jones RH, Kessler K, Phillips HR III, Mark DB, Smith PK, Nelson CL, Newman MF, Reves JG, Anderson RW, Califf RM. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:1013-1025.
 80. Baker DW, Jones R, Hodges J, Massie BM, Konstam MA, Rose EA. Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA*. 1994;272:1528-1534.
 81. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2016;374:1511-1520.
 82. Panza JA, Velazquez EJ, She L, Smith PK, Nicolau JC, Favoloro RR, Gradinac S, Chrzanowski L, Prabhakaran D, Howlett JG, Jasinski M, Hill JA, Swzed H, Larbalestier R, Desvigne-Nickens P, Jones RH, Lee KL, Rouleau JL. Extent of coronary and myocardial disease and benefit from surgical revascularization in ischemic LV dysfunction [Corrected]. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:553-561.
 83. Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doenst T, Panza JA, Hill JA, Lee KL, Rouleau JL, Prior DL, Ali IS, Maddury J, Golba KS, White HD, Carson P, Chrzanowski L, Romanov A, Miller AB, Velazquez EJ, STICH Trial Investigators. Ten-year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: An analysis of the extended follow-up of the STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation*. 2016;134:1314-1324.
 84. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, Hayes SW, Cohen I, Germano G, Berman DS. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2011;32:1012-1024.
 85. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: Outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation*. 1997;95:2037-2043.
 86. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE; 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(10):1283-1291.
 87. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-2907.
 88. Gada H, Kirtane AJ, Kereiakes DJ, Bangalore S, Moses JW, Genereux P, Mehran R, Dangas GD, Leon MB, Stone GW. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2015;115:1194-1199.
 89. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Mobius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W, Hardison RM, Abbott JD, Brown M. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: A collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014;174:232-240.
 90. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A, Yamaguchi T, Kanmatsuse K, Kodama I, Takekoshi N, Tomoike H, Hori M, Matsuzaki M, Takeshita A, Shimbo T, Fujiwara H; Japanese Stable Angina Pectoris Study Investigators. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease: a randomized, comparative, multicenter study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:469-479.
 91. Katritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: A meta-analysis. *Circulation*. 2005;111:2906-2912.
 92. Schomig A, Mehili J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:894-904.
 93. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: A quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:911-918.
 94. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2013;127:769-781.
 95. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:476-490.
 96. Thomas S, Gokhale R, Boden WE, Devereaux PJ. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol*. 2013;29:472-482.
 97. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winkler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, McCarthy P, Engstrom T, Oldroyd K, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Probert O, Curzen N, Johnson JB, Limacher A, Nuesch E, Juni P; FAME-2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1208-1217.
 98. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2000;321:73-77.
 99. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:312-319.
 100. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Silleta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schaefer P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: Network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859.
 101. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med*. 2009;122:152-161.
 102. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators S. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:961-972.
 103. Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, Reichart B, Mudra H, Beier F, Gansera B, Neumann FJ, Gick M, Zietak T, Desch S, Schuler G, Mohr FW. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:538-545.
 104. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Chung CH, Lee JW, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2011;364:1718-1727.
 105. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Cohen DJ, Yeung AC, Hur SH, Seung KB, Ahn TH, Kwon HM, Lim DS, Rha SW, Jeong MH, Lee BK, Tresukosol D, Fu GS, Ong TK; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1204-1212.

106. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, Trovik T, Eskola M, Romppanen H, Kellerth T, Ravkilde J, Jensen LO, Kalinauskas G, Linder RB, Pentikainen M, Hervold A, Banning A, Zaman A, Cotton J, Eriksen E, Margus S, Sorensen HT, Nielsen PH, Niemela M, Kervinen K, Lassen JF, Maeng M, Oldroyd K, Berg G, Walsh SJ, Hanratty CG, Kumsars I, Stradins P, Steigen TK, Frobert O, Graham AN, Endresen PC, Corbascio M, Kajander O, Trivedi U, Hartikainen J, Anttila V, Hildick-Smith D, Thuesen L, Christiansen EH; NOBLE Study Investigators. 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;388:2743–2752.
107. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, Kandzari DE, Morice MC, Lembo N, Brown WM III, Taggart DP, Banning A, Merkely B, Horkay F, Boonstra PW, van Boven AJ, Ungi I, Bogats G, Mansour S, Noiseux N, Sabate M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman P, Bochenek A, Schampaert E, Page P, Dressler O, Kosmidou I, Mehran R, Pocock SJ, Kappetein AP; EXCEL Trial Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2223–2235.
108. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:734–744; discussion 744–745.
109. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP, Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 1—coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:S2–S22.
110. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP, Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 3—valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:S43–S62.
111. Biancari F, Vasques F, Mikkola R, Martin M, Lahtinen J, Heikkinen J. Validation of EuroSCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:1930–1935.
112. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, Rich JB. Performance of EuroSCORE II in a large US database: Implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:400–408.
113. Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JP. Meta-analysis comparing established risk prediction models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for perioperative mortality during cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2016;118:1574–1582.
114. Kirmani BH, Mazhar K, Fabri BM, Pullan DM. Comparison of the EuroSCORE II and Society of Thoracic Surgeons 2008 risk tools. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:999–1005.
115. Velicki L, Cemerlic-Adic N, Pavlovic K, Mihajlovic BB, Bankovic D, Mihajlovic B, Fabri M. Clinical performance of the EuroSCORE II compared with the previous EuroSCORE iterations. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62:288–297.
116. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention*. 2005;1:219–227.
117. Wykrzykowska JJ, Garg S, Girisic C, de Vries T, Morel MA, van Es GA, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Corti R, Eberli F, Wijns W, Morice MC, di Mario C, van Geuns RJ, Juni P, Windecker S, Serruys PW. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:272–277.
118. Garg S, Serruys PW, Silber S, Wykrzykowska J, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, Kelbaek H, van Boven AJ, Hofma SH, Linke A, Klauss V, Wijns W, Macaya C, Garot P, DiMario C, Manoharan G, Kornowski R, Ischinger T, Bartorelli A, Van Remortel E, Ronden J, Windecker S. The prognostic utility of the SYNTAX score on 1-year outcomes after revascularization with zotarolimus- and everolimus-eluting stents: a substudy of the RESOLUTE All Comers Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:432–441.
119. Zhao M, Stampf S, Valina C, Kienzle RP, Ferenc M, Gick M, Essang E, Nuhrenberg T, Buttner HJ, Schumacher M, Neumann FJ. Role of euroSCORE II in predicting long-term outcome after percutaneous catheter intervention for coronary triple vessel disease or left main stenosis. *Int J Cardiol*. 2013;168:3273–3279.
120. Cavalcante R, Sotomi Y, Mancone M, Whan Lee C, Ahn JM, Onuma Y, Lemos PA, van Geuns RJ, Park SJ, Serruys PW. Impact of the SYNTAX scores I and II in patients with diabetes and multivessel coronary disease: A pooled analysis of patient level data from the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST trials. *Eur Heart J*. 2017;38:1969–1977.
121. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery 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.
122. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Choi JW, Ruzyllo W, Religa G, Huang J, Roy K, Dawkins KD, Mohr F. Five-year outcomes in patients with left main disease treated with either percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery trial. *Circulation*. 2014;129:2388–2394.
123. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR Jr, Feldman TE, Stahle E, Underwood P, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: Final five-year followup of the SYNTAX trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2821–2830.
124. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, Domanski MJ, Farkouh ME, Flather M, Fuster V, Hlatky MA, Holm NR, Hueb WA, Kamalesh M, Kim YH, Makikallio T, Mohr FW, Papageorgiou G, Park SJ, Rodriguez AE, Sabik JF III, Stables RH, Stone GW, Serruys PW, Kappetein AP. Mortality after coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with stenting for coronary artery disease: A pooled analysis of individual patient data. *Lancet*. 2018;391:939–948.
125. Zhang YJ, Iqbal J, Campos CM, Klaveren DV, Bourantas CV, Dawkins KD, Banning AP, Escaned J, de Vries T, Morel MA, Farooq V, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Stone GW, Steyerberg EW, Mohr FW, Serruys PW. Prognostic value of site SYNTAX score and rationale for combining anatomic and clinical factors in decision making: Insights from the SYNTAX trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:423–432.
126. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:183.
127. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR Jr, Mack M, Feldman T, Morice MC, Stahle E, Onuma Y, Morel MA, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: Development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381:639–650.
128. Campos CM, Garcia-Garcia HM, van Klaveren D, Ishibashi Y, Cho YK, Valgimigli M, Raber L, Jonker H, Onuma Y, Farooq V, Garg S, Windecker S, Morel MA, Steyerberg EW, Serruys PW. Validity of SYNTAX score II for risk stratification of percutaneous coronary interventions: A patient-level pooled analysis of 5,433 patients enrolled in contemporary coronary stent trials. *Int J Cardiol*. 2015;187:111–115.
129. Sotomi Y, Cavalcante R, van Klaveren D, Ahn JM, Lee CW, de Winter RJ, Wykrzykowska JJ, Onuma Y, Steyerberg EW, Park SJ, Serruys PW. Individual long-term mortality prediction following either coronary stenting or bypass surgery in patients with multivessel and/or unprotected left main disease: An external validation of the SYNTAX Score II model in the 1,480 patients of the BEST and PRECOMBAT randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1564–1572.
130. Campos CM, van Klaveren D, Farooq V, Simonton CA, Kappetein AP, Sabik JF III, Steyerberg EW, Stone GW, Serruys PW, Investigators ET. Long-term forecasting and comparison of mortality in the Evaluation of the Xience Everolimus Eluting Stent vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL) trial: Prospective validation of the SYNTAX Score II. *Eur Heart J*. 2015;36:1231–1241.
131. Farooq V, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Zhang Y, Bourantas CV, Holmes DR, Mack M, Feldman T, Morice MC, Stahle E, James S, Colombo A, Diletti R, Papafakis MI, de Vries T, Morel MA, van Es GA, Mohr FW, Dawkins KD, Kappetein AP, Sianos G, Boersma E. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: The SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:282–294.
132. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, Adabag S, Canoniero M, Yannopoulos D, Brilakis ES. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: A meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1421–1431.
133. Zimarino M, Ricci F, Romanello M, Di Nicola M, Corazzini A, De Caterina R. Complete myocardial revascularization confers a larger clinical benefit when performed with state-of-the-art techniques in high-risk patients with multivessel coronary artery disease: A meta-analysis of randomized and observational studies. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87:3–12.
134. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, Holmes DR, Mack M, Morice MC, Stahle E, Colombo A, de Vries T, Morel MA, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*. 2013;128:141–151.
135. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for multivessel coronary disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1213–1222.
136. Ahn JM, Park DW, Lee CW, Chang M, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Tenekcioglu E, Han M, Lee PH, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Serruys PW, Park SJ. Comparison of stenting versus bypass surgery according to the completeness of revascularization in severe coronary artery disease: Patient-level pooled analysis of the SYNTAX, PRECOMBAT, and BEST Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1415–1424.
137. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, Junejo S, Ahmed N, Lee MM, Shaikat A, O'Donnell A, Nam J, Briggs A, Henderson R, McConnachie A, Berry C, FAMOUS-NSTEMI Investigators. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: The British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015;36:100–111.
138. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*. 2016;102:573–579.
139. Aziz O, Rao C, Panesar SS, Jones C, Morris S, Darzi A, Athanasios T. Meta-analysis of minimally invasive internal thoracic artery bypass versus percutaneous revascularisation for isolated lesions of the left anterior descending artery. *BMJ*. 2007;334:617.
140. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, Varghese R, Perez MV, Sundaram V, McDonald KM, Owens DK, Hlatky MA, Bravata DM. Isolated disease of the proximal left

- anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1:483-491.
141. Blazek S, Holzhey D, Jungert C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, de Waha S, Lurz P, Schuler G, Mohr FW, Thiele H. Comparison of bare-metal stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 10-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:20-26.
 142. Hannan EL, Zhong Y, Walford G, Holmes DR Jr, Venditti FJ, Berger PB, Jacobs AK, Stamato NJ, Curtis JP, Sharma S, King SB III. Coronary artery bypass graft surgery versus drug-eluting stents for patients with isolated proximal left anterior descending disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2717-2126.
 143. Blazek S, Rossbach C, Borger MA, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Stiermaier T, Lurz P, Holzhey D, Schuler G, Mohr FW, Thiele H. Comparison of sirolimus-eluting stenting with minimally invasive bypass surgery for stenosis of the left anterior descending coronary artery: 7-year follow-up of a randomized trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:30-38.
 144. Thiele H, Neumann-Schneiderwind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr FW, Schuler G, Falk V. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2324-2331.
 145. Capodanno D, Stone GW, Morice MC, Bass TA, Tamburino C. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease: A meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1426-1432.
 146. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, Chang M, Park HW, Lee SW, Lee CW, Park SW, Choo SJ, Chung C, Lee J, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB, Park SJ. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: 5-Year outcomes of the PRECOMBAT study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2198-2206.
 147. Cavalcante R, Sotomi Y, Lee CW, Ahn JM, Farooq V, Tateishi H, Tenekecioglu E, Zeng Y, Suwannasom P, Collet C, Albuquerque FN, Onuma Y, Park SJ, Serruys PW. Outcomes after percutaneous coronary intervention or bypass surgery in patients with unprotected left main disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:999-1009.
 148. Giacompo D, Collieran R, Cassese S, Frangieh AH, Wiebe J, Joner M, Schunkert H, Kastrati A, Byrne RA. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in patients with left main coronary artery stenosis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1079-1088.
 149. Chang M, Ahn JM, Lee CW, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Tenekecioglu E, Han M, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Serruys PW, Park SJ. Long-term mortality after coronary revascularization in nondiabetic patients with multivessel disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:29-36.
 150. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King S III, Bertrand M, Fuster V, FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2375-2384.
 151. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Xu J, Hannan EL. Everolimus eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002626.
 152. Hakeem A, Garg N, Bhatti S, Rajpurohit N, Ahmed Z, Uretsky BF. Effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents compared with bypass surgery in diabetics with multivessel coronary disease: Comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized clinical data. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000354.
 153. Herbison P, Wong CK. Has the difference in mortality between percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in people with heart disease and diabetes changed over the years? A systematic review and meta-regression. *BMJ Open.* 2015;5:e010055.
 154. Kamalesh M, Sharp TG, Tang XC, Shunk K, Ward HB, Walsh J, King S III, Colling C, Moritz T, Stroupe K, Reda D; CARDS Investigators VA. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery in United States veterans with diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:808-816.
 155. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ, Investigators S. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43:1006-1013.
 156. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:432-440.
 157. Koskinas KC, Siontis GC, Piccolo R, Franzona A, Haynes A, Rat-Wirtzler J, Silber S, Serruys PW, Pilgrim T, Raber L, Heg D, Juni P, Windecker S. Impact of diabetic status on outcomes after revascularization with drug-eluting stents in relation to coronary artery disease complexity: Patient-level pooled analysis of 6081 patients. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e003255.
 158. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; Scientific Document ESC Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
 159. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2000;343:915-922.
 160. Shishehbar MH, Venkatachalam S, Sun Z, Rajeswaran J, Kapadia SR, Bajzer C, Gornik HL, Gray BH, Bartholomew JR, Clair DG, Sabik JF III, Blackstone EH. A direct comparison of early and late outcomes with three approaches to carotid revascularization and open heart surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1948-1956.
 161. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW, Virmani R, Muller JE. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: A pathologic study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:940-949.
 162. Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ, Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in-Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1456-1463.
 163. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz KL, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schomig A, Berger PB, Mehilli J; ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2011;365:1980-1989.
 164. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360:2165-2175.
 165. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angiolini P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2013;369:999-1010.
 166. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, Sick P, Eitel I, Desch S, Schuler G; LIPSIA-NSTEMI Trial Group. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: The Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial). *Eur Heart J.* 2012;33:2035-2043.
 167. Tanaka A, Shimada K, Tearney GJ, Kitabata H, Taguchi H, Fukuda S, Kashiwagi M, Kubo T, Takarada S, Hirata K, Mizukoshi M, Yoshikawa J, Bouma BE, Akasaka T. Conformational change in coronary artery structure assessed by optical coherence tomography in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1608-1613.
 168. Kato M, Dote K, Sasaki S, Kagawa E, Nakano Y, Watanabe Y, Higashi A, Itakura K, Ochiuni Y, Takiguchi Y. Presentations of acute coronary syndrome related to coronary lesion morphologies as assessed by intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* 2013;165:506-511.
 169. Motreff P, Malcles G, Combaret N, Barber-Chamoux N, Bouajila S, Pereira B, Amouchot A, Citron B, Lussan JR, Eschaler R, Souteyrand G. How and when to suspect spontaneous coronary artery dissection: Novel insights from a single-centre series on prevalence and angiographic appearance. *EuroIntervention.* 2017;12:e2236-e2243.
 170. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: A meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1319-1325.
 171. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L, FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2435-2445.
 172. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbuhler M, Vranckx P, Juni P; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: A randomised multicentre trial. *Lancet.* 2015;385:2465-2476.
 173. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellouli M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med.* 2015;373:2038-2047.
 174. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2011;32:32-40.
 175. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong YH, Kozinski M, Engstrom T, Di Pasquale G, Kochman W, Ardissino D, Kedhi E, Stone GW, Kubica J. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;158:261-270.
 176. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Lapostolle F, Milosevic A, Stankovic G, Milasinovic D, Vonthein R, Desch S, Thiele H. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2017;390:737-746.

177. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, von Birgelen C, Roffi M, Moschovitis A, Khattab AA, Wenaweser P, Bonvini R, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Trelle S, Luscher TF, Taniwaki M, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S; COMFORTABLE-AMI Trial Investigators. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: The COMFORTABLE-AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;308:777-787.
178. Sabate M, Raber L, Heg D, Brugaletta S, Kelbaek H, Cequier A, Ostojic M, Iniguez A, Tuller D, Serra A, Baumbach A, von Birgelen C, Hernandez-Antolin R, Roffi M, Mainar V, Valgimigli M, Serruys PW, Juni P, Windecker S. Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: A pooled analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArction) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute STElevation Myocardial Infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:55-63.
179. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Marchesini J, Parrinello G; PRODIGY Investigators. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: A pre-specified analysis from the PRODIGY study (PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:20-28.
180. Thiele H, de Waha S, Zeymer U, Desch S, Scheller B, Lauer B, Geisler T, Gawaz M, Gunkel O, Bruch L, Klein N, Pfeiffer D, Schuler G, Eitel I. Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: The TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1117-1124.
181. Hakeem A, Edupuganti MM, Almomani A, Pothineni NV, Payne J, Abualsuod AM, Bhatti S, Ahmed Z, Uretsky BF. Long-term prognosis of deferred acute coronary syndrome lesions based on nonischemic fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1181-1191.
182. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: The FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Lancet*. 2000;359:9-16.
183. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E, TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879-1887.
184. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A, Cristea E, Mehran R, Sanchez R, Lazar D, Jankovic I, Corral MD, Dressler O, Fahy MP, Parise H, Lansky AJ, Stone GW. SYNTAX score reproducibility and variability between interventional cardiologists, core laboratory technicians, and quantitative coronary measurements. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:553-561.
185. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, Calcagno S, Ugo F, Boccuzzi G, Fedele F, Mancone M. Single-staged compared with multistaged PCI in multivessel NSTEMI patients: The SMILE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:264-272.
186. Tricoci P, Huang Z, Held C, Moliterno DJ, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Aylward PE, Wallentin L, Chen E, Lokhnygina Y, Pei J, Leonardi S, Rorick TL, Kilian AM, Jennings LH, Ambrosio G, Bode C, Cequier A, Cornel JH, Diaz R, Erkan A, Huber K, Hudson MP, Jiang L, Lukema JW, Lewis BS, Lincoff AM, Montalescot G, Nicolau JC, Ogawa H, Pfisterer M, Prieto JC, Ruzyllo W, Sinnaeve PR, Storey RF, Valgimigli M, Whellan DJ, Widimsky P, Strony J, Harrington RA, Mahaffey KW; TRACER Investigators. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:20-33.
187. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelman A, Maya J, Husted S, Steg PG, Cornel JH, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, James SK. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: Results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2083-2093.
188. Curtis JP, Schreiner G, Wang Y, Chen J, Spertus JA, Rumsfeld JS, Brindis RG, Krumholz HM. All-cause readmission and repeat revascularization after percutaneous coronary intervention in a cohort of medicare patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:903-907.
189. Meadows ES, Bae JP, Zagar A, Sugihara T, Ramaswamy K, McCracken R, Heiselman D. Rehospitalization following percutaneous coronary intervention for commercially insured patients with acute coronary syndrome: A retrospective analysis. *BMC Res Notes*. 2012;5:342.
190. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Fiebert P, Montalescot G, Barthelmele O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U; CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2017;377:2419-2432.
191. Ranasinghe I, Alprandi-Costa B, Chow V, Elliott JM, Waites J, Counsell JT, Lopez-Sendon J, Avezum A, Goodman SG, Granger CB, Brieger D. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999-2007. *Am J Cardiol*. 2011;108:617-624.
192. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takanashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:1577-1583.
193. Malm CJ, Hansson EC, Akeson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, Jeppsson A. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: A prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2016;117:309-315.
194. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, Han M, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH, Park SW, Serruys PW, Park SJ. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2017;120:380-386.
195. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, Dangas G, Lazar D, Sanchez R, Fahy M, Xu K, Stone GW. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2389-2397.
196. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, Fung A, Mathew V, Taylor CM, Mancini GBJ, Gao M, Ding L, Verma S, Humphries KH, Farkouh ME. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2995-3006.
197. Kolte D, Khera S, Dabhadkar KC, Agarwal S, Aronow WS, Timmermans R, Jain D, Cooper HA, Frishman WH, Menon V, Bhatt DL, Abbott JD, Fonarow GC, Panza JA. Trends in coronary angiography, revascularization, and outcomes of cardiogenic shock complicating non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2016;117:1-9.
198. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119-177.
199. Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, Lengenfelder B, Jacobshagen C, Jung J, Fleischmann C, Werner GS, Olbrich HG, Ott R, Mudra H, Seidl K, Schulze PC, Weiss C, Haimerl J, Friede T, Meyer T. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: Results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J*. 2018;39:1065-1074.
200. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: Quantitative review of randomised trials. *Lancet*. 2006;367:579-588.
201. Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006;27:779-788.
202. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;283:2686-2692.
203. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattani S, Bouffenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction study group. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: A randomised study. *Lancet*. 2002;360:825-829.
204. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorovicz A, Kirkorian G, CAPTIM Investigators, Mercier C, McFadden EP, Touboul P. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*. 2009;30:1598-1606.
205. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM; National Registry of Investigators Myocardial Infarction. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124:2512-2521.
206. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenbergh K, Bogaerts K, Van de Werf F; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379-1387.
207. Park DW, Clare RM, Schulte PJ, Pieper KS, Shaw LK, Califf RM, Ohman EM, Van de Werf F, Hirji S, Harrington RA, Armstrong PW, Granger CB, Jeong MH, Patel MR. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2014;312:2019-2027.
208. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, Gersh BJ, Wong SC, Witzensbichler B, Guagliumi G, Dudek D, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW, HORIZONS-AMI Trial Investigators. Prognostic impact of staged versus "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: Analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with evascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:704-711.
209. Politi L, Sgura F, Rossi R, Monopoli D, Guerri E, Leuzzi C, Bursi F, Sangiorgi GM, Modena MG. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularization in ST-elevation myocardial infarction: Major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart*. 2010;96:662-667.
210. Di Mario, C Mara, S Flavio, A Imad, S Antonio, M Anna, P Emanuela, P Stefano, DS Angelo, R Stefania, C Anna, F Carmelo, C Antonio, C Monzini, N, Bonardi, MA. Single vs multivessel treatment during primary angioplasty: Results of the multicentre randomised HEpacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute

- Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2004;6:128–133.
211. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd KG; PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1115–1123.
 212. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, Blackman DJ, Dalby M, Fairbrother KL, Banya W, Wang D, Flather M, Hetherington SL, Kelion AD, Talwar S, Gunning M, Hall R, Swanton H, McCann GP. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: The CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:963–972.
 213. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L, Jorgensen E, Pedersen F, Saunamaki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aaroe J, Jensen SE, Raungaard B, Kober L, DANAMI-PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): An open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665–671.
 214. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angeras O, Richardt G, Omerovic E, Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234–1244.
 215. Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, Bhatt DL, Bavry AA. Complete or culprit-only revascularization for patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: A pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:315–324.
 216. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarmann GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tialari I, Mehili J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pitti U, Syvanne M, Suttrop MJ, Violini R, Schomig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2706–2713.
 217. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, Valgimigli M, Tespili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, Gomez-Hospital JA, Baz JA, Martin-Yuste V, van Geuns RJ, Alfonso F, Bordes P, Tebaldi M, Masotti M, Silvestro A, Backx B, Brugaletta S, van Es GA, Serruys PW. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1482–1490.
 218. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Jimenez-Quevedo P, Mainar V, Campo G, Tespili M, den Heijer P, Bethencourt A, Vazquez N, van Es GA, Backx B, Valgimigli M, Serruys PW. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomized trial. *Lancet*. 2016;387:357–366.
 219. Belle L, Motreff P, Mangin L, Range G, Marcaggi X, Marie A, Ferrier N, Dubreuil O, Zemor G, Souteyrand G, Caussin C, Amabile N, Isaaz K, Dauphin R, Koning R, Robin C, Faurie B, Bonello L, Champin S, Delhay C, Cuilleret F, Mewton N, Genty C, Viallon M, Bosson JL, Croisille P, MIMI Investigators. Comparison of immediate with delayed stenting using the Minimalist Immediate Mechanical Intervention approach in acute ST-segment-elevation myocardial infarction: The MIMI study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003388.
 220. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, Haig C, Petrie MC, Eiteba H, Hood S, Owens C, Watkins S, Layland J, Lindsay M, Peat E, Rae A, Behan M, Sood A, Hillis WS, Mordi I, Mahrous A, Ahmed N, Wilson R, Lasalle L, Genereux P, Ford I, Berry C. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2088–2098.
 221. Kelbaek H, Hofsten DE, Kober L, Helqvist S, Klovgaard L, Holmvang L, Jorgensen E, Pedersen F, Saunamaki K, De Backer O, Bang LE, Kofoed KF, Lonborg J, Ahtarovski K, Vejstrup N, Botker HE, Terkelsen JC, Christiansen EH, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aaroe J, Jensen SE, Raungaard B, Jensen LO, Clemmensen P, Grande P, Madsen JK, Torp-Pedersen C, Engstrom T. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): An open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2016;387:2199–2206.
 222. De Luca G, Navarese EP, Suryapranata H. A meta-analytic overview of thrombectomy during primary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2013;166:606–612.
 223. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angeras O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Kareggen A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjogren I, Ostlund O, Harnek J, James SK; TASTE Trial Investigators. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1587–1597.
 224. Lagerqvist B, Frobert O, Olivecrona GK, Gudnason T, Maeng M, Alstrom P, Andersson J, Calais F, Carlsson J, Collste O, Gotberg M, Hardhammar P, Ioanes D, Kallrød A, Linder R, Lundin A, Odenstedt J, Omerovic E, Puskar V, Todt T, Zellerroth E, Ostlund O, James SK. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1111–1120.
 225. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, Kedev S, Thabane L, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemela K, Steg PG, Bernat I, Xu Y, Cantor WJ, Overgaard CB, Naber CK, Cheema AN, Welsh RC, Bertrand OF, Avezum A, Bhindi R, Pancholy S, Rao SV, Natarajan MK, ten Berg JM, Shestakovska O, Gao P, Widimsky P, Dzavik V, TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1389–1398.
 226. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Rokoss MJ, Gao P, Meeks B, Kedev S, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemela K, Bernat I, Cantor WJ, Cheema AN, Steg PG, Welsh RC, Sheth T, Bertrand OF, Avezum A, Bhindi R, Natarajan MK, Horak D, Leung RC, Kassam S, Rao SV, El-Omar M, Mehta SR, Velianou JL, Pancholy S, Dzavik V; TOTAL Investigators. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet*. 2016;387:127–135.
 227. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Gao P, Hart RG, Kedev S, Stankovic G, Moreno R, Horak D, Kassam S, Rokoss MJ, Leung RC, El-Omar M, Romppanen HO, Alazzoni A, Alak A, Fung A, Alexopoulos D, Schwalm JD, Valettas N, Dzavik V, TOTAL Investigators. Stroke in the TOTAL trial: A randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2015;36:2364–2372.
 228. Jolly SS, James S, Dzavik V, Cairns JA, Mahmoud KD, Zijlstra F, Yusuf S, Olivecrona GK, Renlund H, Gao P, Lagerqvist B, Alazzoni A, Kedev S, Stankovic G, Meeks B, Frobert O. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: An individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation*. 2017;135(2):143–152.
 229. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:102–110.
 230. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG; TRANSFER-AMI Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360:2705–2718.
 231. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gaspardone A, Ochala A, Zmudka K, Bolognese L, Steg PG, Flather M; CARES-in-AMI Investigators. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARES-in-AMI): An open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008;371:559–568.
 232. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R; REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005;353:2758–2768.
 233. Schomig A, Mehili J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A; Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:2865–2872.
 234. Busk M, Kalltoft A, Nielsen SS, Botcher M, Rehling M, Thuesen L, Botker HE, Lassen JF, Christiansen EH, Kruse LR, Andersen HR, Nielsen TT, Kristensen SD. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12–72 h. *Eur Heart J*. 2009;30:1322–1330.
 235. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzillo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knattard GL; Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:2395–2407.
 236. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: Reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771–775.
 237. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Kruse LR, Hagfelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS; DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;349:733–742.
 238. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: A metaanalysis. *Circulation*. 2003;108:1809–1814.
 239. Mehili J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, Dotzer F, Huber K, Pache J, Dirschinger J, Seyfarth M, Martinoff S, Schwaiger M, Schomig A. Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-Study 3 I. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: A randomized double-blind trial. *Circulation*. 2009;119:1933–1940.
 240. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber HS, Huber K, Vienna SRG. Implementation of guidelines improves the standard of care: The Viennese registry on reperfusion strategies in STElevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation*. 2006;113:2398–2405.
 241. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez JJ, Graham KJ, Henry CR, Lips DL, Madison JD, Menssen KM, Mooney MR, Newell MC, Pedersen WR, Poulou AK, Traverse JH, Unger BT, Wang YL, Larson DM. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116:721–728.
 242. Nallamothu BK, Krumholz HM, Ko DT, LaBresh KA, Rathore S, Roe MT, Schwamm L. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: Gaps, barriers, and implications. *Circulation*. 2007;116:e68–e72.
 243. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinecva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U,

- European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. 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.
244. Knot J, Widimsky P, Wijns W, Stenestrand U, Kristensen SD, Van THA, Weidinger F, Janzon M, Norgaard BL, Soerensen JT, van de Wetering H, Thygesen K, Bergsten PA, Digerfeldt C, Potgieter A, Tomer N, Fajadet J. How to set up an effective national primary angioplasty network: Lessons learned from five European countries. *EuroIntervention*. 2009;5:299, 301-309.
 245. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Matterna JA, Roumanis SA, Curtis JP, Nallamothu BK, Magid DJ, McNamara RL, Parkosewich J, Loeb JM, Krumholz HM. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355:2308-2320.
 246. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP Jr, Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: Implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114:2019-2025.
 247. Steg PG, Cambou JP, Goldstein P, Durand E, Sauval P, Kadri Z, Blanchard D, Lablanche JM, Gueret P, Cottin Y, Juliard JM, Hanania G, Vaur L, Danchin N; USIC 2000 Investigators. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: The USIC 2000 registry. *Heart*. 2006;92:1378-1383.
 248. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, Kolodziejczak M, Jung C, Scicchitano P, Devito F, Zito A, Occhipinti M, Castiglioni B, Calverli G, Maisano F, Ciccone MM, De Servi S, Navarese EP. Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: A meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2017;10:e003255.
 249. Wrobel K, Stevens SR, Jones RH, Selzman CH, Lamy A, Beaver TM, Djokovic LT, Wang N, Velazquez EJ, Sopko G, Kron IL, DiMaio JM, Michler RE, Lee KL, Yli M, Leng CY, Zembala M, Rouleau JL, Daly RC, Al-Khalidi HR. Influence of baseline characteristics, operative conduct, and postoperative course on 30-day outcomes of coronary artery bypass grafting among patients with left ventricular dysfunction: Results from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) Trial. *Circulation*. 2015;132:720-730.
 250. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Blecker S, Hannan EL. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction: Everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2016;133:2132-2140.
 251. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, McAlister FA, Appoo JJ, Moon MC, Freed DH, Nagendran J. Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:819-827.
 252. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, Hill JA, Menicanti L, Sadowski Z, Desvigne-Nickens P, Rouleau JL, Lee KL, STICH Hypothesis 2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med*. 2009;360:1705-1717.
 253. Oh JK, Velazquez EJ, Menicanti L, Pohost GM, Bonow RO, Lin G, Hellkamp AS, Ferrazzi P, Wos S, Rao V, Berman D, Bochenek A, Charniavsky A, Rogowski J, Rouleau JL, Lee KL, STICH Investigators. Influence of baseline left ventricular function on the clinical outcome of surgical ventricular reconstruction in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2013;34:39-47.
 254. Dor V, Civaia F, Alexandrescu C, Sabatier M, Montiglio F. Favorable effects of left ventricular reconstruction in patients excluded from the Surgical Treatments for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:905-916, 916 e1-e4.
 255. Killip T, Passamani E, Davis K. Coronary artery surgery study (CASS): A randomized trial of coronary bypass surgery. Eight years follow-up and survival in patients with reduced ejection fraction. *Circulation*. 1985;72:V102-V109.
 256. Di Donato M, Castelvecchio S, Menicanti L. End-systolic volume following surgical ventricular reconstruction impacts survival in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:375-381.
 257. Michler RE, Rouleau JL, Al-Khalidi HR, Bonow RO, Pellikka PA, Pohost GM, Holly TA, Oh JK, Dagenais F, Milano C, Wrobel K, Pirk J, Ali IS, Jones RH, Velazquez EJ, Lee KL, Di Donato M, STICH Trial Investigators. Insights from the STICH trial: Change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:1139-1145.e6.
 258. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, Lejemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625-634.
 259. White HD, Assmann SF, Sanborn TA, Jacobs AK, Webb JG, Sleeper LA, Wong CK, Stewart JT, Aylward PE, Wong SC, Hochman JS. Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) trial. *Circulation*. 2005;112:1992-2001.
 260. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G; Intra-aortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) Trial Investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): Final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;382:1638-1645.
 261. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Bohm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K; IABPSHOCK II Trial Investigators I-SIT. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287-1296.
 262. Unverzagt S, Buerke M, de Waha A, Haerting J, Pietzner D, Seyfarth M, Thiele H, Werdan K, Zeymer U, Prondzinsky R. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD007398.
 263. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjaauw KD, Engstrom AE, Lagrand WK, Cherpanath TGV, Driessen AHG, de Mol B, Henriques JPS. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42:1922-1934.
 264. Burkhoff D, Cohen H, Bruckhorst C, O'Neill WW; TandemHeart Investigators Group. A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2006;152:469.e1-469.e8.
 265. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Frohlich G, Bott-Flugel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schomig A. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1584-1588.
 266. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, Henriques JPS, Seyfarth M, Desch S, Eitel I, Poss J, Fuernau G, de Waha S. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: A systematic review and collaborative metaanalysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2017;38:3523-3531.
 267. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JP, Dixon S, Massaro J, Palacios I, Maini B, Mulukutla S, Dzavik V, Popma J, Douglas PS, Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: The PROTECT II study. *Circulation*. 2012;126:1717-1727.
 268. Acharya D, Loyaga-Rendon RY, Pamboukian SV, Tallaj JA, Holman WL, Cantor RS, Naftel DC, Kirklind JK. Ventricular assist device in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1871-1880.
 269. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Dzavik V, Buller CE, Aylward P, Col J, White HD; SHOCK Investigators. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295:2511-2515.
 270. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: Therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:355-365.
 271. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229-234.
 272. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003;108:1655-1661.
 273. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, Guernonprez JL, Diebold B. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: Insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1543-1550.
 274. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, Leon MN, Bernardi VH, Fuster V, Fallon JT. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation*. 2000;102:2180-2184.
 275. Marso SP, Mercado N, Maehara A, Weisz G, Mintz GS, McPherson J, Schiele F, Dudek D, Fahy M, Xu K, Lansky A, Templin B, Zhang Z, de Bruyne B, Serruys PW, Stone GW. Plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with metabolic syndrome or diabetes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:S42-S52.
 276. Silva JA, Escobar A, Collins TJ, Ramee SR, White CJ. Unstable angina. A comparison of angioscopic findings between diabetic and nondiabetic patients. *Circulation*. 1995;92:1731-1736.
 277. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Windhausen F, Sabatine MS. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: A collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:106-111.
 278. Schwartz L, Bertoletti M, Feit F, Fuentes F, Sako EY, Toosi MS, Davidson CJ, Ikeno F, King SB III. Impact of completeness of revascularization on long-term cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:166-173.
 279. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, Yang M, Schoos MM, Macaya C, Abizaid A, Buller CE, Devlin G, Rodriguez AE, Lansky AJ, Siami FS, Domanski M, Fuster V; FREEDOM Investigators. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: Results from the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1189-1197.
 280. Goergen SK, Rumbold G, Compton G, Harris C. Systematic review of current guidelines, and their evidence base, on risk of lactic acidosis after administration of contrast medium for patients receiving metformin. *Radiology*. 2010;254:261-269.
 281. Milojevic M, Head SJ, Mack MJ, Mohr FW, Morice MC, Dawkins KD, Holmes DR Jr, Serruys PW, Kappetein AP. The impact of chronic kidney disease on outcomes following percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with complex coronary artery disease: Five-year follow-up of the SYNTAX trial. *EuroIntervention*. 2018;14:102-111.
 282. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of

- contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1393–1399.
283. Ohno Y, Maekawa Y, Miyata H, Inoue S, Ishikawa S, Sueyoshi K, Noma S, Kawamura A, Kohsaka S, Fukuda K. Impact of periprocedural bleeding on incidence of contrast-induced acute kidney injury in patients treated with percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1260–1266.
 284. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of I-O. Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003;348:491–499.
 285. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: The RECOVER study: A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:924–930.
 286. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE; Investigators of the CARE Study. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: A randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2007;115:3189–3196.
 287. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, Lauri G, Marana I, De Metrio M, Moltrasio M, Grazi M, Rubino M, Veglia F, Fabbicchi F, Bartorelli AL. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med*. 2009;150:170–177.
 288. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R, Cohen HA, Holmes DR Jr, Investigators NDR. Volume-to-creatinine clearance ratio: A pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:584–590.
 289. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: Randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*. 2002;162:329–336.
 290. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA III, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:2328–2334.
 291. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, Ree M, Shah AI, Burchette RJ. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: A randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1038–1046.
 292. Nijsen EC, Renneberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, Ommen VV, Wildberger JE. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): A prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389:1312–1322.
 293. Giacompo D, Gargiulo G, Bucchini S, Aruta P, Byrne RA, Cassese S, Dargas G, Kastrati A, Mehran R, Tamburino C, Capodanno D. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: Evidence from a hierarchical Bayesian network meta-analysis of 124 trials and 28 240 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:e004383.
 294. Weisbord SD, Gallagher M, Neid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS, Conner TA, Chertow GM, Bhatt DL, Shunk K, Parikh CR, McFall EO, Brophy M, Ferguson R, Wu H, Androsenko M, Myles J, Kaufman J, Palevsky PM; PRESERVE Trial Group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018;378:603–614.
 295. Qian G, Fu Z, Guo J, Cao F, Chen Y. Prevention of contrast-induced nephropathy by central venous pressure-guided fluid administration in chronic kidney disease and congestive heart failure patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:89–96.
 296. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Airolidi F, Valgimigli M, Sangiorgi GM, Golia B, Ricciardelli B, Condorelli G; REMEDIAL II Investigators. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2011;124:1260–1269.
 297. Putzu A, Boscolo Berto M, Belletti A, Pasotti E, Cassina T, Moccetti T, Pedrazzini G. Prevention of contrast-induced acute kidney injury by furosemide with matched hydration in patients undergoing interventional procedures: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:355–363.
 298. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattini D, Fabbicchi F, Montorsi P, Bartorelli AL. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med*. 2003;349:1333–1340.
 299. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, Grazi M, Veglia F, Fabbicchi F, Montorsi P, Bartorelli AL. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med*. 2006;119:155–162.
 300. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: A systematic review. *Am J Med*. 2012;125:66–78 e3.
 301. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh-Do U, Uehlinger D, Frey FJ. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med*. 2001;111:692–698.
 302. Scarsini R, Pesarini G, Zivelonghi C, Piccoli A, Ferrero V, Lunardi M, Barbierato M, Caprioglio F, Vassanelli C, Ribichini F. Coronary physiology in patients with severe aortic stenosis: Comparison between fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio. *Int J Cardiol*. 2017;243:40–46.
 303. Scarsini R, Pesarini G, Zivelonghi C, Piccoli A, Ferrero V, Lunardi M, Gotti L, Zanetti C, Faggian G, Ribichini F. Physiologic evaluation of coronary lesions using instantaneous wave-free ratio (iFR) in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2018;13:1512–1519.
 304. Di Gioia G, Scarsini R, Strisciuglio T, De Biase C, Zivelonghi C, Franco D, De Bruyne B, Ribichini F, Barbato E. Correlation between angiographic and physiologic evaluation of coronary artery narrowings in patients with aortic valve stenosis. *Am J Cardiol*. 2017;120:106–110.
 305. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739–2791.
 306. Yamashita K, Fujita T, Hata H, Shimahara Y, Kume Y, Matsumoto Y, Kobayashi J. Long-term outcome of isolated off-pump coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease and mild to moderate aortic stenosis. *J Cardiol*. 2017;70:48–54.
 307. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, Hung JW, Voisine P, Dagenais F, Gillinov AM, Thourani V, Argenziano M, Gammie JS, Mack M, Demers P, Atluri P, Rose EA, O'Sullivan K, Williams DL, Bagiella E, Michler RE, Weisel RD, Miller MA, Geller NL, Taddei-Peters WC, Smith PK, Moquete E, Overbey JR, Kron IL, O'Gara PT, Acker MA, Ctsn. Two-year outcomes of surgical treatment of severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:344–353.
 308. Smith PK, Puskas JD, Ascheim DD, Voisine P, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Hung JW, Parides MK, Ailawadi G, Perrault LP, Acker MA, Argenziano M, Thourani V, Gammie JS, Miller MA, Page P, Overbey JR, Bagiella E, Dagenais F, Blackstone EH, Kron IL, Goldstein DJ, Rose EA, Moquete EG, Jeffries N, Gardner TJ, O'Gara PT, Alexander JH, Michler RE; Cardiothoracic Surgical Trials Network Investigators. Surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2014;371:2178–2188.
 309. Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, Moskowitz AJ, Acker MA, Hung JW, Chang HL, Perrault LP, Gillinov AM, Argenziano M, Bagiella E, Overbey JR, Moquete EG, Gupta LN, Miller MA, Taddei-Peters WC, Jeffries N, Weisel RD, Rose EA, Gammie JS, DeRose JJ Jr, Puskas JD, Dagenais F, Burks SG, El-Hamamsy I, Milano CA, Atluri P, Voisine P, O'Gara PT, Gelijns AC, Ctsn. Two-year outcomes of surgical treatment of moderate ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2016;374:1932–1941.
 310. Chan KM, Punjabi PP, Flather M, Wage R, Symmonds K, Roussin I, Rahman-Haley S, Pennell DJ, Kilner PJ, Dreyfus GD, Pepper JR, Investigators R. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. *Circulation*. 2012;126(21):2502–2510.
 311. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL, Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:611–644.
 312. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Sherman S, Thavendiranathan P, Thomas JD, Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:303–371.
 313. Head SJ, Milojevic M, Daemen J, Ahn JM, Boersma E, Christiansen EH, Domanski MJ, Farkouh ME, Flather M, Fuster V, Hlatky MA, Holm NR, Hueb WA, Kamallesh M, Kim YH, Mekikallio T, Mohr FW, Pagepogiou W, Park SJ, Rodriguez AE, Sabik III JF, Stables RH, Stone GW, Serruys PW, Kappetein AP. Stroke rates following surgical versus percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:386–398.
 314. Naylor AR, Bown MJ. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:607–624.
 315. Masabni K, Raza S, Blackstone EH, Gornik HL, Sabik JF III. Does preoperative carotid stenosis screening reduce perioperative stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:1253–1260.
 316. Naylor AR. Does the risk of post-CABG stroke merit staged or synchronous reconstruction in patients with symptomatic or asymptomatic carotid disease? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2009;50:71–81.
 317. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: The European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39:763–816.
 318. Lee R, Matsutani N, Polimenakos AC, Levers LC, Lee M, Johnson RG. Preoperative noncontrast chest computed tomography identifies potential aortic emboli. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:38–41.
 319. Naylor AR, Cuffe RL, Rothwell PM, Bell PR. A systematic review of outcomes following staged and synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25:380–389.

320. Paraskevas KI, Nduwayo S, Saratzis AN, Naylor AR. Carotid stenting prior to coronary bypass surgery: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53:309–319.
321. Lin JC, Kabbani LS, Peterson EL, Masabni K, Morgan JA, Brooks S, Wertella KP, Paone G. Clinical utility of carotid duplex ultrasound prior to cardiac surgery. *J Vasc Surg*. 2016;63:710–714.
322. Aboyans V, Lacroix P. Indications for carotid screening in patients with coronary artery disease. *Presse Med*. 2009;38:977–986.
323. Zhao DX, Leacche M, Balaguer JM, Boudoulas KD, Damp JA, Greelish JP, Byrne JG; Writing Group of the Cardiac Surgery, Cardiac Anesthesiology, and Interventional Cardiology Groups at the Vanderbilt Heart and Vascular Institute, Ahmad RM, Ball SK, Cleator JH, Deegan RJ, Eagle SS, Fong PP, Fredi JL, Hoff SJ, Jennings HS III, McPherson JA, Piana RN, Pretorius M, Robbins MA, Slosky DA, Thompson A. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:232–241.
324. Thielmann M, Massoudy P, Jaeger BR, Neuhauser M, Marggraf G, Sack S, Erbel R, Jakob H. Emergency re-revascularization with percutaneous coronary intervention, reoperation, or conservative treatment in patients with acute perioperative graft failure following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:117–125.
325. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint/ACC/AHA/Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction WHF, Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S, ESC Committee for Practice Guidelines. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33:2551–2567.
326. Davierwala PM, Verevkin A, Leontyev S, Misfeld M, Borger MA, Mohr FW. Impact of expeditious management of perioperative myocardial ischemia in patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2013;128:S226–S234.
327. Laflamme M, DeMey N, Bouchard D, Carrier M, Demers P, Pellerin M, Couture P, Perrault LP. Management of early postoperative coronary artery bypass graft failure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:452–456.
328. Gaudino M, Nesta M, Burzotta F, Trani C, Coluccia V, Crea F, Massetti M. Results of emergency postoperative re-angiography after cardiac surgery procedures. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:1576–1582.
329. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge JJH, Czerny M, Ferdinandy P, Frey UH, Heusch G, Holfeld J, Kleinbongard P, Kunst G, Lang I, Lentini S, Madonna R, Meybohm P, Muneretto C, Obadia JF, Perrino C, Prunier F, Sluijter JPG, Van Laake LW, Sousa-Uva M, Hausenloy DJ. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Perioperative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J*. 2017;38:2392–2407.
330. Seshadri N, Whitlow PL, Acharya N, Houghtaling P, Blackstone EH, Ellis SG. Emergency coronary artery bypass surgery in the contemporary percutaneous coronary intervention era. *Circulation*. 2002;106:2346–2350.
331. Mattichak SJ, Dixon SR, Shannon F, Boura JA, Safian RD. Failed percutaneous coronary intervention: A decade of experience in 21,000 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:131–137.
332. Davierwala PM, Leontyev S, Verevkin A, Rastan AJ, Mohr M, Bakhtiary F, Misfeld M, Mohr FW. Temporal trends in predictors of early and late mortality after emergency coronary artery bypass grafting for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Circulation*. 2016;134:1224–1237.
333. Axelsson TA, Mennander A, Malmberg M, Gunn J, Jeppsson A, Gudbjartsson T. Is emergency and salvage coronary artery bypass grafting justified? The Nordic Emergency/Salvage coronary artery bypass grafting study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:1451–1456.
334. Parasca CA, Head SJ, Milojevic M, Mack MJ, Serruys PW, Morice MC, Mohr FW, Feldman TE, Colombo A, Dawkins KD, Holmes DR Jr, Kappetein PA; SYNTAX Investigators. Incidence, characteristics, predictors, and outcomes of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: The SYNTAX trial at 5 years. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2493–2507.
335. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Piniack S, Joner M, Ibrahim T, King LA, Fusaro M, Laugwitz KL, Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014;100:153–159.
336. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M, Fusaro M, Schneider S, Schulz S, Ibrahim T, Ott I, Massberg S, Laugwitz KL, Kastrati A. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: Results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:1267–1274.
337. Sabik JF III, Blackstone EH, Houghtaling PL, Walts PA, Lytle BW. Is reoperation still a risk factor in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1719–1727.
338. Yap CH, Sposato L, Akowuah E, Theodore S, Dinh DT, Shardey GC, Skillington PD, Tatoulis J, Yui M, Smith JA, Mohajeri M, Pick A, Seevanayagam S, Reid CM. Contemporary results show repeat coronary artery bypass grafting remains a risk factor for operative mortality. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1386–1391.
339. Fosbol EL, Zhao Y, Shahian DM, Grover FL, Edwards FH, Peterson ED. Repeat coronary revascularization after coronary artery bypass surgery in older adults: The Society of Thoracic Surgeons' national experience, 1991–2007. *Circulation*. 2013;127:1656–1663.
340. Brenner SJ, Lytle BW, Casserly IP, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Predictors of revascularization method and long-term outcome of percutaneous coronary intervention or repeat coronary bypass surgery in patients with multivessel coronary disease and previous coronary bypass surgery. *Eur Heart J*. 2006;27:413–418.
341. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson WG, Grover F, Sedlis S, Esposito R; Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385. Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation. Percutaneous coronary intervention versus repeat bypass surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia: AWESOME randomized trial and registry experience with post-CABG patients. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1951–1954.
342. Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Sedlis S, Esposito R, Ramanathan K, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Barbieri C, Lewis D; Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery for patients with medically refractory myocardial ischemia and risk factors for adverse outcomes with bypass: A multicenter, randomized trial. Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study #385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:143–149.
343. Harskamp RE, Beijik MA, Damman P, Kuijt WJ, Woudstra P, Grundeken MJ, Kloeck JJ, Tijssen JG, de Mol BA, de Winter RJ. Clinical outcome after surgical or percutaneous revascularization in coronary bypass graft failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013;14:438–445.
344. Sabik JF III, Raza S, Blackstone EH, Houghtaling PL, Lytle BW. Value of internal thoracic artery grafting to the left anterior descending coronary artery at coronary reoperation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:302–310.
345. Nwaejike N, Tennyson C, Mosca R, Venkateswaran R. Reusing the patent internal mammary artery as a conduit in redo coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22:346–350.
346. Coolong A, Baim DS, Kuntz RE, O'Malley AJ, Marulka S, Cutlip DE, Popma JJ, Mauri L. Saphenous vein graft stenting and major adverse cardiac events: A predictive model derived from a pooled analysis of 3958 patients. *Circulation*. 2008;117:790–797.
347. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, Kaya U, Popma JJ, Ho KK, Kuntz RE; Saphenous vein graft Angioplasty Free of Emboli Randomized (SAFER) Trial Investigators. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aortocoronary bypass grafts. *Circulation*. 2002;105:1285–1290.
348. Paul TK, Bhatheja S, Panchal HB, Zheng S, Banerjee S, Rao SV, Guzman L, Beohar N, Zhao D, Mehran R, Mukherjee D. Outcomes of saphenous vein graft intervention with and without embolic protection device: A comprehensive review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:e005538.
349. Brennan JM, Al-Hejly W, Dai D, Shaw RE, Triletskaya M, Rao SV, Brilakis ES, Anstrom KJ, Messenger JC, Peterson ED, Douglas SA, Sketch MH Jr. Three-year outcomes associated with embolic protection in saphenous vein graft intervention: Results in 49 325 senior patients in the Medicare-linked National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e001403.
350. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, Feldman R, Hall P, Haber R, Masud A, Cambier P, Caputo RP, Turco M, Kovach R, Brodie B, Herrmann HC, Kuntz RE, Popma JJ, Ramee S, Cox DA; FilterWire EX Randomized Evaluation Investigators. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation*. 2003;108:548–553.
351. Mauri L, Cox D, Hermiller J, Massaro J, Wahr J, Tay SW, Jonas M, Popma JJ, Pavliska J, Wahr D, Rogers C. The PROXIMAL trial: Proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: A randomized, prospective, multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1442–1449.
352. Schächinger V, Hamm CW, Munzel T, Haude M, Baldus S, Grube E, Bonzel T, Konorza T, Koster R, Arnold R, Haase J, Probst P, vom Dahl J, Neumann FJ, Mudra H, Hennen B, Thiele L, Zeiher AM; STENTS (STents IN Grafts) Investigators. A randomized trial of polytetrafluoroethylene-membranecovered stents compared with conventional stents in aortocoronary saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1360–1369.
353. Stankovic G, Colombo A, Presbitero P, van den Branden F, Inglese L, Cernigliaro C, Niccoli L, Bartorelli AL, Rubartelli P, Reifart N, Heyndrickx GR, Saunamaki K, Morice MC, Sgura FA, Di Mario C; Randomized Evaluation of polytetrafluoroethylene COVERed stent in Saphenous vein grafts Investigators. Randomized evaluation of polytetrafluoroethylene-covered stent in saphenous vein grafts: The Randomized Evaluation of polytetrafluoroethylene COVERed stent in Saphenous vein grafts (RECOVERS) Trial. *Circulation*. 2003;108:37–42.
354. Mehili J, Pache J, Abdel-Wahab M, Schulz S, Byrne RA, Tiroch K, Hausleiter J, Seyfarth M, Ott I, Ibrahim T, Fusaro M, Laugwitz KL, Massberg S, Neumann FJ, Richardt G, Schomig A, Kastrati A. Is Drug-Eluting-Stenting Associated with Improved Results in Coronary Artery Bypass Grafts? (ISAR CABG) Investigators. Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): A randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2011;378:1071–1078.
355. Brilakis ES, Lichtenwalter C, de Lemos JA, Roelle M, Obel O, Haagen D, Saeed B, Gadiparthi C, Bissett JK, Sachdeva R, Voudris VV, Karyofilis P, Kar B, Rossen J, Fasseas P, Berger P, Banerjee S. A randomized controlled trial of a paclitaxel-eluting stent versus a similar bare-metal stent in saphenous vein graft lesions the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:919–928.

356. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, Van den Heuvel P, Convens C, Bruining N, Van den Branden F, Van Langenhove G; DELAYED RRISC Investigators. Randomized double-blind comparison of sirolimus-eluting stent versus baremetal stent implantation in diseased saphenous vein grafts: Six-month angiographic, intravascular ultrasound, and clinical follow-up of the RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2423–2431.
357. Colleran R, Kufner S, Mehilli J, Rosenbeiger C, Schupke S, Hoppmann P, Joner M, Mankerius N, Fusaro M, Cassese S, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Richardt G, Ibrahim T, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Byrne RA; ISAR-CABG Investigators. Efficacy over time with drug-eluting stents in saphenous vein graft lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1973–1982.
358. Brilakis ES, Lichtenwalter C, Abdel-karim AR, de Lemos JA, Obel O, Addo T, Roesle M, Haagen D, Rangan BV, Saeed B, Bissett JK, Sachdeva R, Voudris VV, Karyofillis P, Kar B, Rossen J, Fasseas P, Berger P, Banerjee S. Continued benefit from paclitaxel-eluting compared with bare-metal stent implantation in saphenous vein graft lesions during long-term follow-up of the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:176–182.
359. Vermeersch P, Agostoni P, Verheye S, Van den Heuvel P, Convens C, Van den Branden F, Van Langenhove G; DELAYED RRISC (Death and Events at Longterm follow-up AnalYsis: Extended Duration of the Reduction of Restenosis in Saphenous vein grafts with Cypher stent) Investigators. Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts: Results from the randomized DELAYED RRISC Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:261–267.
360. Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, Piniack S, Schulz S, Kufner S, Massberg S, Laugwitz KL, Schomig A, Kastrati A; ISAR-DESIRE 2 Investigators. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: The ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2710–2716.
361. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schuhlen H, Schmitt C, Dirschinger J, Schomig A; ISAR-DESIRE Investigators. Sirolimuseluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:165–171.
362. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Bethencourt A, Marti V, Lopez-Minguez JR, Angel J, Mantilla R, Moris C, Cequier A, Sabate M, Escaned J, Moreno R, Banuelos C, Suarez A, Macaya C; RIBS-II Investigators. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: Results of the Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2152–2160.
363. Alfonso F, Zueco J, Cequier A, Mantilla R, Bethencourt A, Lopez-Minguez JR, Angel J, Auge JM, Gomez-Recio M, Moris C, Seabra-Gomes R, Perez-Vizcayno MJ, Macaya C. Restenosis Intra-stent: Balloon Angioplasty Versus Elective Stenting (RIBS) Investigators. A randomized comparison of repeat stenting with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:796–805.
364. Dibra A, Kastrati A, Alfonso F, Seyfarth M, Perez-Vizcayno MJ, Mehilli J, Schomig A. Effectiveness of drug-eluting stents in patients with bare-metal in-stent restenosis: Meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:616–623.
365. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Speck U, Bohm M, Cremers B. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:323–330.
366. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Bohm M, Speck U. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med*. 2006;355:2113–2124.
367. Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, Nakamura S, Asano R, Nanto S, Hayashi Y, Shiode N, Saito S, Ikari Y, Kimura T, Hosokawa J, Nakamura M, Kotani J, Kozuma K, Mitsudo K. A multicenter randomized comparison of paclitaxelcoated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J*. 2013;166:527–533.
368. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner GS, Antoni D, Kleber FX, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B. Paclitaxelcoated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*. 2009;119:2986–2994.
369. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, Thiele H, Birkemeyer R, Kurowski V, Breithardt OA, Schmidt M, Zimmermann S, Lonke S, von Cranach M, Nguyen TV, Daniel WG, Wohrle J. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: The PEPCADDES study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1377–1382.
370. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T, Fujii S, Yamamoto H, Katoh H, Oka N, Fuku Y, Hosogi S, Hirono A, Maruo T, Tanaka H, Shigemoto Y, Hasegawa D, Tasaka H, Kusunose M, Otsuru S, Okamoto Y, Saito N, Tsujimoto Y, Eguchi H, Miyake K, Yoshino M. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:149–154.
371. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, Piniack S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz KL, Massberg S, Kastrati A; ISAR-DESIRE 3 Investigators. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): A randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013;381:461–467.
372. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, Froehlich GM, Knapp G, Timmis A, Meier P. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2013;99:327–333.
373. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, Garcia Del Blanco B, Seidelberger B, Iniguez A, Gomez-Recio M, Masotti M, Velazquez MT, Sanchis J, Garcia-Touchard A, Zueco J, Bethencourt A, Melgares R, Cequier A, Dominguez A, Mainar V, Lopez-Minguez JR, Moreu J, Marti V, Moreno R, Jimenez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernandez C, Macaya C; RIBS V Study Investigators, under the auspices of the Working Group on Interventional Cardiology of the Spanish Society of Cardiology. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: The RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: Paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1378–1386.
374. Pleva L, Kukla P, Kusnierova P, Zapletalova J, Hlinomaz O. Comparison of the efficacy of paclitaxel-eluting balloon catheters and everolimus-eluting stents in the treatment of coronary in-stent restenosis: The treatment of in-stent restenosis study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003316.
375. Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Cardenas A, Garcia del Blanco B, Garcia-Touchard A, Lopez-Minguez JR, Benedicto A, Masotti M, Zueco J, Iniguez A, Velazquez M, Moreno R, Mainar V, Dominguez A, Pomar F, Melgares R, Rivero F, Jimenez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernandez C, Macaya C, RIBS IV Investigators. A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents: The RIBS IV randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:23–33.
376. Baan J Jr, Claessen BE, Dijk KB, Vendrik J, van der Schaaf RJ, Meuwissen M, van Royen N, Gosselink ATM, van Wely MH, Dirkali A, Arkenbout EK, de Winter RJ, Koch KT, Sjaauw KD, Beijl MA, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Piek JJ, Tijssen JGP, Henriques JPS. A randomized comparison of paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent for the treatment of any in-stent restenosis: The DARE trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:275–283.
377. Kufner S, Joner M, Schneider S, Tolg R, Zrenner B, Repp J, Starkmann A, Xhepa E, Ibrahim T, Cassese S, Fusaro M, Ott I, Hengstenberg C, Schunkert H, Abdel-Wahab M, Laugwitz KL, Kastrati A, Byrne RA; ISAR-DESIRE 4 Investigators. Neointimal modification with scoring balloon and efficacy of drug-coated balloon therapy in patients with restenosis in drug-eluting coronary stents: A randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1332–1340.
378. Siontis GC, Stefanini GG, Mavridis D, Siontis KC, Alfonso F, Perez-Vizcayno MJ, Byrne RA, Kastrati A, Meier B, Salanti G, Juni P, Windecker S. Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: A network meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:655–664.
379. Giaccopo D, Gargiulo G, Aruta P, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: Systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients. *BMJ*. 2015;351:h5392.
380. Kufner S, Cassese S, Valeskini M, Neumann FJ, Schulz-Schupke S, Hoppmann P, Fusaro M, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Byrne RA; ISAR-DESIRE 3 Investigators. Long-term efficacy and safety of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of drug-eluting stent restenosis: 3-year results of a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:877–884.
381. Xu B, Qian J, Ge J, Wang J, Chen F, Chen J, Wei M, Chen Y, Yang Y, Gao R; PEPCAD China ISR Investigators. Two-year results and subgroup analyses of the PEPCAD China in-stent restenosis trial: A prospective, multicenter, randomized trial for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87:624–629.
382. Byrne RA, Cassese S, Windisch T, King LA, Joner M, Tada T, Mehilli J, Pache J, Kastrati A. Differential relative efficacy between drug-eluting stents in patients with bare metal and drug-eluting stent restenosis: Evidence in support of drug resistance: Insights from the ISAR-DESIRE and ISAR-DESIRE 2 trials. *EuroIntervention*. 2013;9:797–802.
383. Zellweger MJ, Kaiser C, Jeger R, Brunner-LA Rocca HP, Buser P, Bader F, Mueller-Brand J, Pfisterer M. Coronary artery disease progression late after successful stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:793–799.
384. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226–235.
385. Chechi T, Vecchio S, Vittori G, Giuliani G, Lilli A, Spaziani G, Consoli L, Baldereschi G, Biondi-Zoccai GG, Sheiban I, Margheri M. ST-segment elevation myocardial infarction due to early and late stent thrombosis a new group of high-risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2396–2402.
386. Alfonso F, Dutary J, Paulo M, Gonzalo N, Perez-Vizcayno MJ, Jimenez-Quevedo P, Escaned J, Banuelos C, Hernandez R, Macaya C. Combined use of optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging in patients undergoing coronary interventions for stent thrombosis. *Heart*. 2012;98:1213–1220.
387. Adriaenssens T, Joner M, Godschalk TC, Malik N, Alfonso F, Xhepa E, De Cock D, Komukai K, Tada T, Cuesta J, Sirbu V, Feldman LJ, Neumann FJ, Goodall AH, Heestersmans T, Buysschaert I, Hlinomaz O, Belmans A, Desmet W, Ten Berg JM, Gerslisch AH, Massberg S, Kastrati A, Guagliumi G, Byrne RA; Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort (PRESTIGE) Investigators. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: A report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort). *Circulation*. 2017;136:1007–1021.
388. Armstrong EJ, Feldman DN, Wang TY, Kaltenbach LA, Yeo KK, Wong SC, Spertus J, Shaw RE, Minutello RM, Moussa I, Ho KK, Rogers JH, Shunk KA. Clinical presentation, management, and outcomes of angiographically documented early, late, and very late stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:131–140.
389. Holmes DR Jr, Davis KB, Mock MB, Fisher LD, Gersh BJ, Killip T III, Pettigrew M. The effect of medical and surgical treatment on subsequent sudden cardiac death in

- patients with coronary artery disease: A report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation*. 1986;73:1254-1263.
390. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*. 1982;2:1173-80.
 391. Veenhuyzen GD, Singh SN, McAreavey D, Shelton BJ, Exner DV. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2001;104:1489-1493.
 392. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-883.
 393. Al-Khatib SM, Hellkamp AS, Lee KL, Anderson J, Poole JE, Mark DB, Bardy GH; SCD-HeFT Investigators. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with prior coronary revascularization in the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:1059-1065.
 394. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML, Hall WJ, McLintic B, Huang DT; MADIT II Research Group. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: A MADIT-II substudy. *Heart Rhythm*. 2007;4:1395-1402.
 395. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1997;336:1629-1633.
 396. Kern KB. Optimal treatment of patients surviving out-of-hospital cardiac arrest. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:597-605.
 397. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamion F, Abry B, Lesault PF, Le Tarnec JY, Pougès C, Margenet A, Monchi M, Laurent I, Dumas P, Garot J, Louvard Y. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115:1354-1362.
 398. Radsel P, Knafelj R, Kocjancic S, Noc M. Angiographic characteristics of coronary disease and postresuscitation electrocardiograms in patients with aborted cardiac arrest outside a hospital. *Am J Cardiol*. 2011;108:634-638.
 399. Anyfantakis ZA, Baron G, Aubry P, Himbert D, Feldman LJ, Juliard JM, Ricard-Hibon A, Burnod A, Cokkinos DV, Steg PG. Acute coronary angiographic findings in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am Heart J*. 2009;157:312-318.
 400. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, Rosencher J, Empena JP, Carli P, Mira JP, Jouven X, Spaulding C. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: Insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:200-207.
 401. Cronier P, Vignon P, Bouferrache K, Aegerter P, Charron C, Templier F, Castro S, El Mahmoud R, Lory C, Pichon N, Dubourg O, Vieillard-Baron A. Impact of routine percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Crit Care*. 2011;15:R122.
 402. Geri G, Dumas F, Bougouin W, Varenne O, Daviaud F, Pene F, Lamhaut L, Chiche JD, Spaulding C, Mira JP, Empena JP, Cariou A. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with improved short- and long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002303.
 403. Vyas A, Chan PS, Cram P, Nallamothu BK, McNally B, Girotra S. Early coronary angiography and survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002321.
 404. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, McCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: A consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent for Life (SFL) groups. *EuroIntervention*. 2014;10:31-37.
 405. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendricks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schottens U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
 406. Chan W, Ajani AE, Clark DJ, Stub D, Andrianopoulos N, Brennan AL, New G, Sebastian M, Johnston R, Walton A, Reid CM, Dart AM, Duffy SJ, Melbourne Interventional Group Investigators. Impact of periprocedural atrial fibrillation on short-term clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;109:471-477.
 407. Lopes RD, Elliott LE, White HD, Hochman JS, Van de Werf F, Ardissino D, Nielsen TT, Weaver WD, Widimsky P, Armstrong PW, Granger CB. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: Results from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J*. 2009;30:2019-2028.
 408. Mrdovic I, Savić L, Krljanac G, Perunicic J, Asanin M, Lasica R, Antonijevic N, Kocic N, Marinkovic J, Vasiljevic Z, Ostojic M. Incidence, predictors, and 30-day outcomes of new-onset atrial fibrillation after primary percutaneous coronary intervention: Insight into the RISK-PCI trial. *Coron Artery Dis*. 2012;23:1-8.
 409. Pilgrim T, Kalesan B, Zanchin T, Pulver C, Jung S, Mattle H, Carrel T, Moschovitis A, Stortecky S, Wenaweser P, Stefanini GG, Raber L, Meier B, Juni P, Windecker S. Impact of atrial fibrillation on clinical outcomes among patients with coronary artery disease undergoing revascularisation with drug-eluting stents. *EuroIntervention*. 2013;8:1061-1071.
 410. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39:213-260.
 411. Ahlsson AJ, Bodin L, Lundblad OH, Englund AG. Postoperative atrial fibrillation is not correlated to C-reactive protein. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1332-1337.
 412. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD003611.
 413. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT; Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Amulcenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA*. 2004;291:1720-1729.
 414. Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano RJ Jr, Schuessler RB. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: A single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:559-570.
 415. LaParo DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E Jr, Brown M, Rich JB, Quader M, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G, Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:527-533.
 416. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Sharkey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). *Am J Cardiol*. 2012;109:219-225.
 417. Steinberg BA, Zhao Y, He X, Hernandez AF, Fullerton DA, Thomas KL, Mills R, Klaskala W, Peterson ED, Piccini JP. Management of postoperative atrial fibrillation and subsequent outcomes in contemporary patients undergoing cardiac surgery: Insights from the Society of Thoracic Surgeons CAPS-Care Atrial Fibrillation Registry. *Clin Cardiol*. 2014;37:7-13.
 418. Ahlsson A, Bodin L, Fengsrud E, Englund A. Patients with postoperative atrial fibrillation have a doubled cardiovascular mortality. *Scand Cardiovasc J*. 2009;43:330-336.
 419. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:1353-1359.
 420. Gialdini G, Nearing K, Bhavé PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*. 2014;312:616-622.
 421. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, Cantore C, Biglioli P, Sala A. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation*. 2008;118:1612-1618.
 422. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elyada M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:742-748.
 423. Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC. Interventions for prevention of postoperative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: A metaanalysis. *Eur Heart J*. 2006;27:2846-2857.
 424. Connolly SJ, Cybulsky I, Lamy A, Roberts RS, O'Brien B, Carroll S, Crystal E, Thorpe KE, Gent M, Beta-Blocker Length Of Stay (BLOS) study. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of prophylactic metoprolol for reduction of hospital length of stay after heart surgery: the beta-Blocker Length Of Stay (BLOS) study. *Am Heart J*. 2003;145:226-232.
 425. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, Ginger TJ, Yusuf S. Interventions on prevention of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery: A metaanalysis. *Circulation*. 2002;106:75-80.
 426. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA; EACTS Audit and Guidelines Committee. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:852-872.
 427. Koniari I, Apostolakis E, Rogkakou C, Baikoussis NG, Dougenis D. Pharmacologic prophylaxis for atrial fibrillation following cardiac surgery: A systematic review. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:121.
 428. Lucio Ede A, Flores A, Blacher C, Leaes PE, Lucchese FA, Ribeiro JP. Effectiveness of metoprolol in preventing atrial fibrillation and flutter in the postoperative period of coronary artery bypass graft surgery. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82:42-46, 37-41.
 429. Tsuboi J, Kawazoe K, Izumoto H, Okabayashi H. Postoperative treatment with carvedilol, a beta-adrenergic blocker, prevents paroxysmal atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Circ J*. 2008;72:588-591.
 430. Anderson E, Dyke C, Levy JH. Anticoagulation strategies for the management of postoperative atrial fibrillation. *Clin Lab Med*. 2014;34:537-561.
 431. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, Leon AR, Puskas JD. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1370-1376.
 432. Melduni RM, Schaff HV, Lee HC, Gersh BJ, Noseworthy PA, Bailey KR, Ammass NM, Cha SS, Fatema K, Wysokinski WE, Seward JB, Packer DL, Rihal CS, Asirvatham SJ. Impact of left atrial appendage closure during cardiac surgery on the occurrence of early postoperative atrial fibrillation, stroke, and mortality: A propensity score-matched analysis of 10 633 patients. *Circulation*. 2017;135:366-378.
 433. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:847-854.
 434. Friedman DJ, Piccini JP, Wang T, Zheng J, Malaisrie SC, Holmes DR, Suri RM, Mack MJ, Badhwar V, Jacobs JP, Gaca JC, Chow SC, Peterson ED, Brennan JM. Association

- between left atrial appendage occlusion and readmission for thromboembolism among patients with atrial fibrillation undergoing concomitant cardiac surgery. *JAMA*. 2018;319:365–374.
435. Whitlock R, Healey J, Vincent J, Brady K, Teoh K, Royse A, Shah P, Guo Y, Alings M, Folkerling RJ, Paparella D, Colli A, Meyer SR, Legare JF, Lamontagne F, Reents W, Boning A, Connolly S. Rationale and design of the Left Atrial Appendage Occlusion Study (LAAOS) III. *Ann Cardiothorac Surg*. 2014;3:45–54.
 436. Kern KB, Rahman O. Emergent percutaneous coronary intervention for resuscitated victims of out-of-hospital cardiac arrest. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75:616–624.
 437. García-Tejada J, Jurado-Roman A, Rodriguez J, Velazquez M, Hernandez F, Albarran A, Martín-Asenjo R, Granda-Nistal C, Coma R, Tascon J. Postresuscitation electrocardiograms, acute coronary findings and in-hospital prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:1245–1250.
 438. Khan MF, Wendel CS, Movahed MR. Prevention of post-coronary artery bypass grafting (CABG) atrial fibrillation: Efficacy of prophylactic beta-blockers in the modern era: A meta-analysis of latest randomized controlled trials. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18:58–68.
 439. Chatterjee S, Sardar P, Mukherjee D, Lichstein E, Aikat S. Timing and route of amiodarone for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: A network regression meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:1017–1023.
 440. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500–1510.
 441. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–272.
 442. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, Alilawadi G, Kirkwood KA, Perrault LP, Parides MK, Smith RL II, Kern JA, Dussault G, Hackmann AE, Jeffries NO, Miller MA, Taddei-Peters WC, Rose EA, Weisel RD, Williams DL, Mangusan RF, Argenziano M, Moquette EG, O'Sullivan KL, Pellerin M, Shah KJ, Gammie JS, Mayer ML, Voisine P, Gelijns AC, O'Gara PT, Mack MJ, CTSN. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2016;374:1911–1921.
 443. Head SJ, Milojevic M, Taggart DP, Puskas JD. Current practice of state-of-the-art surgical coronary revascularization. *Circulation*. 2017;136:1331–1345.
 444. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, Jeppsson A, Koster A, Osnabrügge RL, Ranucci M, Ravn HB, Vonk ABA, Wahba A, Pagano D. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32:88–120.
 445. Head SJ, Mack MJ, Holmes KJ, Mohr FW, Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP. Incidence, predictors and outcomes of incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting: A subgroup analysis of 3-year SYNTAX data. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:535–541.
 446. Kim YH, Park DW, Lee JY, Kim WJ, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Oh JH, Park JS, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Park SJ. Impact of angiographic complete revascularization after drug-eluting stent implantation or coronary artery bypass graft surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2011;123:2373–2381.
 447. Mohammadi S, Kalavrouzotis D, Dagenais F, Voisine P, Charbonneau E. Completeness of revascularization and survival among octogenarians with triple-vessel disease. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:1432–1437.
 448. Rastan AJ, Walther T, Falk V, Kempfert J, Merk D, Lehmann S, Holzhey D, Mohr FW. Does reasonable incomplete surgical revascularization affect early or long-term survival in patients with multivessel coronary artery disease receiving left internal mammary artery bypass to left anterior descending artery? *Circulation*. 2009;120:S70–S77.
 449. Yi G, Youn YN, Joo HC, Hong S, Yoo KJ. Association of incomplete revascularization with long-term survival after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Surg Res*. 2013;185:166–173.
 450. Scott R, Blackstone EH, McCarthy PM, Lytle BW, Loop FD, White JA, Cosgrove DM. Isolated bypass grafting of the left internal thoracic artery to the left anterior descending coronary artery: Late consequences of incomplete revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:173–184.
 451. Melby SJ, Saint LL, Balsara K, Itoh A, Lawton JS, Maniar H, Pasque MK, Damiano RJ Jr, Moon MR. Complete coronary revascularization improves survival in octogenarians. *Ann Thorac Surg*. 2016;102:505–511.
 452. Botman CJ, Schonberger J, Koolen S, Penn O, Botman H, Dib N, Eeckhout E, Pijls N. Does stenosis severity of native vessels influence bypass graft patency? A prospective fractional flow reserve-guided study. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:2093–2097.
 453. Boylan MJ, Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, Borsh JA, Goormastic M, Cosgrove DM. Surgical treatment of isolated left anterior descending coronary stenosis. Comparison of left internal mammary artery and venous autograft at 18 to 20 years of follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:657–662.
 454. Sabik JF III, Blackstone EH, Gillinov AM, Banbury MK, Smedira NG, Lytle BW. Influence of patient characteristics and arterial grafts on freedom from coronary reoperation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:90–98.
 455. Schmitt JD, Rajab TK, Cohn LH. Prevalence and variability of internal mammary graft use in contemporary multivessel coronary artery bypass graft. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25:609–612.
 456. Hess CN, Lopes RD, Gibson CM, Hager R, Wojdyla DM, Englum BR, Mack MJ, Califf RM, Kouchoukos NT, Peterson ED, Alexander JH. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: Insights from PREVENT IV. *Circulation*. 2014;130:1445–1451.
 457. Benedetto U, Raja SG, Albanese A, Amrani M, Biondi-Zoccai G, Frati G. Searching for the second best graft for coronary artery bypass surgery: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:59–65.
 458. Dorman MJ, Kurlansky PA, Traad EA, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Bilateral internal mammary artery grafting enhances survival in diabetic patients: A 30-year follow-up of propensity score-matched cohorts. *Circulation*. 2012;126:2935–2942.
 459. Galbut DL, Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Zucker M, Ebra G. Bilateral internal thoracic artery grafting improves long-term survival in patients with reduced ejection fraction: A propensity-matched study with 30-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:844–853.e4.
 460. Grau JB, Ferrari G, Mak AW, Shaw RE, Brizzio ME, Mindich BP, Strobeck J, Zapolski A. 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;41:770–775.
 461. 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;90:101–108.
 462. Lytle BW. Bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2:485–492.
 463. Ruttman E, Fischler N, Sakic A, Chevchik O, Alber H, Schistek R, Ulmer H, Grimm M. Second internal thoracic artery versus radial artery in coronary artery bypass grafting: A long-term, propensity score-matched follow-up study. *Circulation*. 2011;124:1321–1329.
 464. 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;358:870–875.
 465. Weiss AJ, Zhao S, Tian DH, Taggart DP, Yan TD. A meta-analysis comparing bilateral internal mammary artery with left internal mammary artery for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2:390–400.
 466. Gaudino M, Di Franco A, Rahouma M, Tam DY, Iannaccone M, Deb S, D'Ascenzo F, Abouarab AA, Girardi LN, Taggart DP, Fremes SE. Unmeasured confounders in observational studies comparing bilateral versus single internal thoracic artery for coronary artery bypass grafting: A meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008010.
 467. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Gerry S, Benedetto U, Flather M; Arterial Revascularization Trial Investigators. Randomized trial of bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. *N Engl J Med*. 2016;375:2540–2549.
 468. Gaudino M, Tranbaugh R, Fremes S. Bilateral versus single internal-thoracicartery grafts. *N Engl J Med*. 2017;376:e37.
 469. Raza S, Blackstone EH, Sabik JF III. Bilateral versus single internal-thoracicartery grafts. *N Engl J Med*. 2017;376:e37.
 470. Royse A, Eccleston D, Royse C; iGraft Collaborators. Bilateral versus single internal-thoracic-artery grafts. *N Engl J Med*. 2017;376:e37.
 471. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM, Erwin PJ, Locker C, Altarabsheh SE, Boilson BA, Park SJ, Joyce LD. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:862–869.
 472. Elmistekawy EM, Gawad N, Bourke M, Mesana T, Boodhwani M, Rubens FD. Is bilateral internal thoracic artery use safe in the elderly? *J Card Surg*. 2012;27:1–5.
 473. Hemo E, Mohr R, Uretzky G, Katz G, Popovits N, Pevni D, Medalion B. Longterm outcomes of patients with diabetes receiving bilateral internal thoracic artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:586–592.
 474. Taggart DP, Lees B, Gray A, Altman DG, Flather M, Channon K; ART Investigators. Protocol for the Arterial Revascularisation Trial (ART). A randomized trial to compare survival following bilateral versus single internal mammary grafting in coronary revascularisation [ISRCTN46552265]. *Trials*. 2006;7:7.
 475. Toumpoulis IK, Theakos N, Dunning J. Does bilateral internal thoracic artery harvest increase the risk of mediastinitis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6:787–791.
 476. Benedetto U, Altman DG, Gerry S, Gray A, Lees B, Pawlaczyk R, Flather M, Taggart DP; Arterial Revascularization Trial Investigators. Pedicled and skeletonized single and bilateral internal thoracic artery grafts and the incidence of sternal wound complications: Insights from the Arterial Revascularization Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:270–276.
 477. Hayward PA, Gordon IR, Hare DL, Matalanis G, Horrigan ML, Rosalion A, Buxton BF. Comparable patencies of the radial artery and right internal thoracic artery or saphenous vein beyond 5 years: Results from the Radial Artery Patency and Clinical Outcomes trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:60–5;discussion 65–67.
 478. Schwann TA, Engoren M, Bonnell M, Clancy C, Habib RH. Comparison of late coronary artery bypass graft survival effects of radial artery versus saphenous vein grafting in male and female patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1485–1491.
 479. Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Friedmann P, Geller CM, Harris LJ, Stelzer P, Cohen B, Hoffman DM. Radial artery conduits improve long-term survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:1165–1172.
 480. Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Friedmann P, Geller CM, Harris LJ, Stelzer P, Cohen BM, Ko W, DeCastro H, Lucido D, Hoffman DM. Coronary artery bypass grafting using the radial artery: Clinical outcomes, patency, and need for reintervention. *Circulation*. 2012;126:S170–S175.
 481. Cao C, Manganas C, Horton M, Bannon P, Munkholm-Larsen S, Ang SC, Yan TD. Angiographic outcomes of radial artery versus saphenous vein in coronary artery

- bypass graft surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:255-261.
482. Gaudino M, Benedetto U, Frenes S, Biondi-Zoccai G, Sedrakyan A, Puskas JD, Angelini CD, Buxton B, Frati G, Hare DL, Hayward P, Nasso G, Moat N, Peric M, Yoo KJ, Speziale G, Girardi LN, Taggart DP: RADIAL Investigators. Radialartery or saphenous-vein grafts in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2018; 378:2069-2077.
 483. Lytle BW. Skeletonized internal thoracic artery grafts and wound complications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:625-627.
 484. Sa MP, Ferraz PE, Escobar RR, Vasconcelos FP, Ferraz AA, Braile DM, Lima RC. Skeletonized versus pedicled internal thoracic artery and risk of sternal wound infection after coronary bypass surgery: Meta-analysis and meta-regression of 4817 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16:849-857.
 485. Sakic A, Chevchik O, Kilo J, Schistek R, Mueller LC, Ulmer H, Grimm M, Ruttman E. Simple adaptations of surgical technique to critically reduce the risk of postoperative sternal complications in patients receiving bilateral internal thoracic arteries. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17:378-382.
 486. Wendler O, Hennen B, Markwirth T, König J, Tscholl D, Huang Q, Shahangi E, Schafers HJ. T grafts with the right internal thoracic artery to left internal thoracic artery versus the left internal thoracic artery and radial artery: Flow dynamics in the internal thoracic artery main stem. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118:841-848.
 487. Kajimoto K, Yamamoto T, Amano A. Coronary artery bypass revascularization using bilateral internal thoracic arteries in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:1097-1104.
 488. Sa MP, Cavalcanti PE, Santos HJ, Soares AF, Miranda RG, Araujo ML, Lima RC. Flow capacity of skeletonized versus pedicled internal thoracic artery in coronary artery bypass graft surgery: Systematic review, meta-analysis and metaregression. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48:25-31.
 489. Navia JL, Olivares G, Ehasz P, Gillinov AM, Svensson LG, Brozzi N, Lytle B. Endoscopic radial artery harvesting procedure for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2:557-564.
 490. Cao C, Tian DH, Ang SC, Peeceeyen S, Allan J, Fu B, Yan TD. A meta-analysis of endoscopic versus conventional open radial artery harvesting for coronary artery bypass graft surgery. *Innovations (Phila).* 2014;9:269-275.
 491. Gaudino M, Leone A, Lupascu A, Toesca A, Mazza A, Ponziani FR, Flore R, Tondi P, Massetti M. Morphological and functional consequences of transradial coronary angiography on the radial artery: Implications for its use as a bypass conduit. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48:370-374.
 492. Ouzounian M, Hassan A, Butk KJ, MacPherson C, Ali IM, Hirsch GM, Ali IS. Impact of endoscopic versus open saphenous vein harvest techniques on outcomes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:403-408.
 493. Yun KL, Wu Y, Aharonian V, Mansukhani P, Pfeffer TA, Sintek CF, Kochamba GS, Runkemeier G, Khonsari S. Randomized trial of endoscopic versus open vein harvest for coronary artery bypass grafting: Six-month patency rates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:496-503.
 494. Chernyavskiy A, Volkov A, Lavrenyuk O, Terekhov I, Kareva Y. Comparative results of endoscopic and open methods of vein harvesting for coronary artery bypass grafting: A prospective randomized parallel-group trial. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10:163.
 495. Krishnamoorthy B, Critchley WR, Glover AT, Nair J, Jones MT, Waterworth PD, Fildes JE, Yonan N. A randomized study comparing three groups of vein harvesting methods for coronary artery bypass grafting: endoscopic harvest versus standard bridging and open techniques. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15:224-228.
 496. Lopes RD, Haffey GE, Allen KB, Ferguson NT, Peterson ED, Harrington RA, Mehta RH, Gibson CM, Mack MJ, Kouchoikos TB, Califf RM, Alexander JH. Endoscopic versus open vein-graft harvesting in coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361:235-244.
 497. Zenati MA, Shroyer AL, Collins JF, Hattler B, Ota T, Almassi GH, Amidi M, Novitzky D, Grover FL, Sonel AF. Impact of endoscopic versus open saphenous vein harvest technique on late coronary artery bypass grafting patient outcomes in the ROOBY (Randomized On/Off Bypass) Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:338-434.
 498. Andreasen JJ, Vadmann H, Oddershede L, Tilsted HH, Frokjaer JB, Jensen SE. Decreased patency rates following endoscopic vein harvest in coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J.* 2015;49:286-292.
 499. Deppe AC, Liakopoulos OJ, Choi YH, Slottosch I, Kuhn EW, Scherner M, Stange S, Wahlers T. Endoscopic vein harvesting for coronary artery bypass grafting: A systematic review with meta-analysis of 27,789 patients. *J Surg Res.* 2013;180: 114-124.
 500. Williams JB, Peterson ED, Brennan JM, Sedrakyan A, Tavriss D, Alexander JH, Lopes RD, Dokholyan RS, Zhao Y, O'Brien SM, Michler RE, Thourani VH, Edwards FH, Duggirala H, Gross T, Marinac-Dabic D, Smith PK. Association between endoscopic vs open vein-graft harvesting and mortality, wound complications, and cardiovascular events in patients undergoing CABG surgery. *JAMA.* 2012;308: 475-484.
 501. Brown EN, Kon ZN, Tran R, Burris NS, Gu J, Laird P, Brazio PS, Kallam S, Schwartz K, Bechtel L, Joshi A, Zhang S, Poston RS. Strategies to reduce intraluminal clot formation in endoscopically harvested saphenous veins. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:1259-1265.
 502. Khaleel MS, Dorheim TA, Duryee MJ, Durbin HE Jr, Bussey WD, Garvin RP, Klassen LW, Thiele GM, Anderson DR. High-pressure distention of the saphenous vein during preparation results in increased markers of inflammation: A potential mechanism for graft failure. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:552-558.
 503. Rousou IJ, Taylor KB, Lu XG, Healey N, Crittenden MD, Khuri SF, Thatté HS. Saphenous vein conduits harvested by endoscopic technique exhibit structural and functional damage. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:62-70.
 504. Johansson BL, Souza DS, Bodin L, Filbey D, Loesch A, Geijer H, Bojo L. Slower progression of atherosclerosis in vein grafts harvested with 0 touch0 technique compared with conventional harvesting technique in coronary artery bypass grafting: An angiographic and intravascular ultrasound study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:414-419.
 505. Souza DS, Dashwood MR, Tsui JC, Filbey D, Bodin L, Johansson B, Borowiec J. Improved patency in vein grafts harvested with surrounding tissue: Results of a randomized study using three harvesting techniques. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1189-1195.
 506. Dreifaldt M, Mannion JD, Bodin L, Olsson H, Zagazdzon L, Souza D. The notouch saphenous vein as the preferred second conduit for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:105-111.
 507. Samano N, Geijer H, Liden M, Frenes S, Bodin L, Souza D. The no-touch saphenous vein for coronary artery bypass grafting maintains a patency, after 16 years, comparable to the left internal thoracic artery: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150:880-888.
 508. Emmert MY, Seifert B, Wilhelm M, Grunenfelder J, Falk V, Salzberg SP. Aortic no-touch technique makes the difference in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:1499-1506.
 509. Borgermann J, Hakim K, Renner A, Parsa A, Aboud A, Becker T, Masshoff M, Zittermann A, Gummert JF, Kuss O. Clamless off-pump versus conventional coronary artery revascularization: A propensity score analysis of 788 patients. *Circulation.* 2012;126:S176-S182.
 510. Misfeld M, Brereton RJ, Sweetman EA, Doig GS. Neurologic complications after off-pump coronary artery bypass grafting with and without aortic manipulation: Meta-analysis of 11,398 cases from 8 studies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:e11-e17.
 511. Guerrieri Wolf L, Abu-Omar Y, Choudhary BP, Pigott D, Taggart DP. Gaseous and solid cerebral microembolization during proximal aortic anastomoses in off-pump coronary surgery: The effect of an aortic side-biting clamp and two clamless devices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:485-493.
 512. El Zayat H, Puskas JD, Hwang S, Thourani VH, Lattouf OM, Kilgo P, Halkos ME. Avoiding the clamp during off-pump coronary artery bypass reduces cerebral embolic events: Results of a prospective randomized trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14:12-16.
 513. Kieser TM, Rose S, Kowalewski R, Belenkie I. Transit-time flow predicts outcomes in coronary artery bypass graft patients: A series of 1000 consecutive arterial grafts. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:155-162.
 514. Mujanovic E, Kabil E, Bergsland J. Transit time flowmetry in coronary surgery—an important tool in graft verification. *Bosn J Basic Med Sci.* 2007;7:275-8.
 515. Jokinen JJ, Werkkala K, Vainikka T, Perakyla T, Simpanen J, Ihlberg L. Clinical value of intra-operative transit-time flow measurement for coronary artery bypass grafting: A prospective angiography-controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:918-923.
 516. Lehnert P, Moller CH, Damgaard S, Gerds TA, Steinbruchel DA. Transit-time flow measurement as a predictor of coronary bypass graft failure at one year angiographic follow-up. *J Card Surg.* 2015;30:47-52.
 517. Niclauss L. Techniques and standards in intraoperative graft verification by transit time flow measurement after coronary artery bypass graft surgery: A critical review. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51:26-33.
 518. Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, Breuer M, Boning A, Ursulescu A, Rastan A, Holzhey D, Treede H, Riess FC, Veckmann P, Asfoor A, Reents W, Zacher M, Hilker M, Group GS. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med.* 2013;368:1189-1198.
 519. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vajjayanth P, Reddy S, Tao L, Olavegeascoechea PA, Airan B, Sullling TA, Whitlock RP, Ou Y, Ng J, Chrolavicius S, Yusuf S, CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med.* 2012;366:1489-1497.
 520. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, Straka Z, Piegas LS, Akar AR, Jain AR, Noiseux N, Padmanabhan C, Bahamondes JC, Novick RJ, Vajjayanth P, Reddy SK, Tao L, Olavegeascoechea PA, Airan B, Sullling TA, Whitlock RP, Ou Y, Pogue J, Chrolavicius S, Yusuf S, CORONARY Investigators. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med.* 2013;368:1179-1188.
 521. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, Collins JF, Haugen SJ, Garcia JA, Baltz JH, Cleveland JC Jr, Novitzky D, Grover FL, Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. Off-pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. *Circulation.* 2012;125:2827-2835.
 522. Houlihan K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, Rasmussen BS, Holme SJ, Nielsen PH, Mortensen PE; DOORS Group. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: Results from the Danish on-pump versus offpump randomization study. *Circulation.* 2012;125:2431-2439.
 523. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, Lucke JC, Baltz JH, Novitzky D; Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361:1827-1837.
 524. Keeling WB, Kilgo PD, Puskas JD, Halkos ME, Lattouf OM, Guyton RA, Thourani VH. Off-pump coronary artery bypass grafting attenuates morbidity and mortality for patients with low and high body mass index. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:1442-1448.
 525. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, Morris C, Chen E, Schmotzer BJ, Guyton RA, Lattouf OM. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:1142-1147.

526. Puskas JD, Williams WH, O'Donnell R, Patterson RE, Sigman SR, Smith AS, Baio KT, Kilgo PD, Guyton RA. Off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting are associated with similar graft patency, myocardial ischemia, and freedom from reintervention: Long-term follow-up of a randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1836–1842; discussion 1842–1843.
527. Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A, Bass EB, Treasure T. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of systematically reviewed trials. *Stroke*. 2006;37:2759–2769.
528. Altarabsheh SE, Deo SV, Rababa'h AM, Lim JY, Cho YH, Sharma V, Jung SH, Shin E, Markowitz AH, Park SJ. Off-pump coronary artery bypass reduces early stroke in octogenarians: A meta-analysis of 18,000 patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:1568–1575.
529. Chawla LS, Zhao Y, Lough FC, Schroeder E, Seneff MG, Brennan JM. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1389–1397.
530. Head SJ, Borgermann J, Osnabrugge RL, Kieser TM, Falk V, Taggart DP, Puskas JD, Gummert JF, Kappetein AP. Coronary artery bypass grafting: Part 2—optimizing outcomes and future prospects. *Eur Heart J*. 2013;34:2873–2886.
531. Diegeler A, Walther T, Metz S, Falk V, Krakor R, Autschbach R, Mohr FW. Comparison of MIDCAP versus conventional CABG surgery regarding pain and quality of life. *Heart Surg Forum*. 1999;2:290–5; discussion 295–296.
532. Groh MA, Sutherland SE, Burton HG III, Johnson AM, Ely SW. Port-access coronary artery bypass grafting: Technique and comparative results. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1506–1508.
533. Lapierre H, Chan V, Sohmer B, Mesana TG, Ruel M. Minimally invasive coronary artery bypass grafting via a small thoracotomy versus off-pump: A case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:804–810.
534. Deppe AC, Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Scherner M, Choi YH, Rahmanian PB, Wahlers T. Minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for single-vessel disease: A metaanalysis of 2885 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:397–406.
535. Wang XW, Qu C, Huang C, Xiang XY, Lu ZQ. Minimally invasive direct coronary bypass compared with percutaneous coronary intervention for left anterior descending artery disease: A meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11:125.
536. Gasior M, Zembala MO, Tajstra M, Filipiak K, Gierlotka M, Hrapkowicz T, Hawranek M, Polonski L, Zembala M; POL-MIDES (HYBRID) Investigators. Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:1277–1283.
537. Bonatti JO, Zimrin D, Lehr EJ, Vesely M, Kon ZN, Wehman B, de Biasi AR, Hofauer B, Weidinger F, Schachner T, Bonaros N, Friedrich G. Hybrid coronary revascularization using robotic totally endoscopic surgery: Perioperative outcomes and 5-year results. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1920–1926.
538. Shen L, Hu S, Wang H, Xiong H, Zheng Z, Li L, Xu B, Yan H, Gao R. One-stop hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention for the treatment of multivessel coronary artery disease: 3-year follow-up results from a single institution. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2525–2533.
539. Harskamp RE, Bonatti JO, Zhao DX, Puskas JD, de Winter RJ, Alexander JH, Halkos ME. Standardizing definitions for hybrid coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:556–560.
540. Zembala M, Tajstra M, Zembala M, Filipiak K, Knapik P, Hrapkowicz T, Gierlotka M, Hawranek M, Polonski L, Gasior M. Prospective randomised pilot study evaluating the safety and efficacy of hybrid revascularisation in Multivessel coronary artery DisEaSe (POLMIDES) - study design. *Kardiol Pol*. 2011;69:460–466.
541. Tajstra M, Hrapkowicz T, Hawranek M, Filipiak K, Gierlotka M, Zembala M, Gasior M, Zembala MO; POL-MIDES Study Investigators. Hybrid coronary revascularization in selected patients with multivessel disease: 5-year clinical outcomes of the prospective randomized pilot study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:847–852.
542. Panoulas VF, Colombo A, Margonato A, Maisano F. Hybrid coronary revascularization: Promising, but yet to take off. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:85–97.
543. Siregar S, Groenwold RH, de Mol BA, Spekenbrink RG, Versteegh MI, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Bots ML, van der Graaf Y, van Herwerden LA. Evaluation of cardiac surgery mortality rates: 30-day mortality or longer followup? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:875–883.
544. Zhao DF, Edelman JJ, Seco M, Bannon PG, Wilson MK, Byrom MJ, Thourani V, Lamy A, Taggart DP, Puskas JD, Vallety MP. Coronary artery bypass grafting with and without manipulation of the ascending aorta: A network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:924–936.
545. Moss E, Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Chen EP, Leshnower BG, Lattouf OM, Guyton RA, Glas KE, Halkos ME. Avoiding aortic clamping during coronary artery bypass grafting reduces postoperative stroke. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:175–180.
546. Hlatky MA, Boothroyd DB, Reitz BA, Shilane DA, Baker LC, Go AS. Adoption and effectiveness of internal mammary artery grafting in coronary artery bypass surgery among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:33–39.
547. Kieser TM, Lewin AM, Graham MM, Martin BJ, Galbraith PD, Rabi DM, Norris CM, Faris PD, Knudtson ML, Ghali WA; APPROACH Investigators. Outcomes associated with bilateral internal thoracic artery grafting: The importance of age. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1269–1275; discussion 1275–1276.
548. Yi G, Shine B, Rehman SM, Altman DG, Taggart DP. Effect of bilateral internal mammary artery grafts on long-term survival: A meta-analysis approach. *Circulation*. 2014;130:539–545.
549. Taggart DP, Altman DG, Flather M, Gerry S, Gray A, Lees B, Benedetto U, ART (Arterial Revascularization Trial) Investigators. Associations between adding a radial artery graft to single and bilateral internal thoracic artery grafts and outcomes: Insights from the Arterial Revascularization Trial. *Circulation*. 2017;136:454–463.
550. Yamasaki M, Deb S, Tsubota H, Moussa F, Kiss A, Cohen EA, Radhakrishnan S, Dubbin J, Ko D, Schwartz L, Fremes SE, Radial Artery Patency Study Investigators. Comparison of radial artery and saphenous vein graft stenosis more than 5 years after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2016;102:712–719.
551. Benedetto U, Amrani M, Raja SG, Harefield Cardiac Outcomes Research Group. Guidance for the use of bilateral internal thoracic arteries according to survival benefit across age groups. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:2706–2711.
552. Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, Fremes SE, Radial Artery Patency Study Investigators. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med*. 2004;351:2302–2309.
553. Gaudino M, Tondi P, Benedetto U, Milazzo V, Fiore R, Glicca F, Ponzianni FR, Luciani N, Girardi LN, Crea F, Massetti M. Radial artery as a coronary artery bypass conduit: 20-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:603–610.
554. Dacey LJ, Braxton JH Jr, Kramer RS, Schmoker JD, Charlesworth DC, Helm RE, Frumiento C, Sardella GL, Clough RA, Jones SR, Malenka DJ, Olmstead EM, Ross CS, O'Connor GT, Likosky DS; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Long-term outcomes of endoscopic vein harvesting after coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2011;123:147–153.
555. Sen O, Gonca S, Solakoglu S, Dalcik H, Dalcik C, Ozkara A. Comparison of conventional and no-touch techniques in harvesting saphenous vein for coronary artery bypass grafting in view of endothelial damage. *Heart Surg Forum*. 2013;16:E177–E183.
556. Kim YH, Oh HC, Choi JW, Hwang HY, Kim KB. No-touch saphenous vein harvesting may improve further the patency of saphenous vein composite grafts: Early outcomes and 1-year angiographic results. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:1489–1497.
557. Benedetto U, Lau C, Caputo M, Kim L, Feldman DN, Ohmes LB, Di Franco A, Soletti G, Angelini GD, Girardi LN, Gaudino M. Comparison of outcomes for off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in low-volume and high-volume centers and by low-volume and high-volume surgeons. *Am J Cardiol*. 2018;121:552–557.
558. Lapar DJ, Mery CM, Kozower BD, Kern JA, Kron IL, Stukenborg GJ, Ailawadi G. The effect of surgeon volume on mortality for off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:854–863.
559. Afialo 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;33:1257–1267.
560. Lemma MG, Coscioni E, Tritto FP, Centofanti P, Fondacore C, Salica A, Rossi A, De Santo T, Di Benedetto G, Piazza L, Rinaldi M, Schinosa AL, De Paulis R, Contino M, Genoni M. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in high-risk patients: Operative results of a prospective randomized trial (on-off study). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:625–631.
561. Rosenblum JM, Harskamp RE, Hoedemaker N, Walker P, Liberman HA, de Winter RJ, Vassiliades TA, Puskas JD, Halkos ME. Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery with bilateral or single internal mammary artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151:1081–1099.
562. Harskamp RE, Brennan JM, Xian Y, Halkos ME, Puskas JD, Thourani VH, Gammie JS, Taylor BS, de Winter RJ, Kim S, O'Brien S, Peterson ED, Gaca JG. Practice patterns and clinical outcomes after hybrid coronary revascularization in the United States: An analysis from the society of thoracic surgeons adult cardiac database. *Circulation*. 2014;130:872–879.
563. Puskas JD, Halkos ME, DeRose JJ, Bagiella E, Miller MA, Overbey J, Bonatti J, Srinivas VS, Vesely M, Sutter F, Lynch J, Kirkwood K, Shapiro TA, Boudoulas KD, Crestanello J, Gehrig T, Smith P, Ragosta M, Hoff SJ, Zhao D, Geljins AC, Szeto WY, Weisz G, Argenziano M, Vassiliades T, Liberman H, Matthai W, Ascheim DD. Hybrid coronary revascularization for the treatment of multivessel coronary artery disease: A multicenter observational study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:356–365.
564. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138:7777–7786.
565. Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzencblich B, Henry TD, Kini AS, Stuckey T, Cohen DJ, Berger PB, Iakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff MW, Hermiller JB, Shawl F, Gibson CM, Chieffo A, Alu M, Moliterno DJ, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet*. 2013;382:1714–1722.
566. Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA, Liu M, Brar S, Rothman M, Windecker S. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2014;35:1949–1956.
567. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Neumann FJ, Fleckenstein M, Pfafferott C, Seyfarth M, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: Strut thickness effect on restenosis outcome (ISARSTERO) trial. *Circulation*. 2001;103:2816–2821.
568. Pache J, Kastrat A, Mehilli J, Schuhlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann FJ, Sattelberger U, Schmitt C, Muller M, Dirschinger J, Schomig A. Intracoronary stenting and angiographic results: Strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO-2) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1283–1288.
569. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, Menicelli M, Sabate M, Suttrop MJ, Baumgart D, Seyfarth M, Pfisterer ME, Schomig A. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356:1030–1039.
570. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356:998–1008.

571. Raber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, Wenaweser P, Daemen J, Meier B, Juni P, Serruys PW, Windecker S. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: A prospective cohort study. *Circulation*. 2012;125:1110-1121.
572. Stone GW, Rizvi A, Newman W, Mastali K, Wang JC, Caputo R, Doostzadeh J, Cao S, Simonton CA, Sudhir K, Lansky AJ, Cutlip DE, Kereiakes DJ; SPIRIT IV Investigators. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1663-1674.
573. Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, Kelbaek H, van Boven AJ, Hofma SH, Linke A, Klauss V, Wijns W, Macaya C, Garot P, DiMario C, Manoharan G, Kornowski R, Ischinger T, Bartorelli A, Ronden J, Bressers M, Gobbens P, Negoita M, van Leeuwen F, Windecker S. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2010;363:136-146.
574. Christiansen EH, Jensen LO, Thayssen P, Tilsted HH, Krussell LR, Hansen KN, Kaltoft A, Maeng M, Kristensen SD, Botker HE, Terkelsen CJ, Villadsen AB, Ravkilde J, Aaroe J, Madsen M, Thuesen L, Lassen JF; Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome (SORT OUT) V Investigators. Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent versus durable polymercoated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): A randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:661-669.
575. Byrne RA, Kastrati A, Kufner S, Massberg S, Birkmeier KA, Laugwitz KL, Schulz S, Pache J, Fusaro M, Seyfarth M, Schomig A, Mehilli J, Intracoronary S, Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Investigators. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: The Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *Eur Heart J*. 2009;30:2441-2449.
576. Smits PC, Hofma S, Togni M, Vazquez N, Valdes M, Voudris V, Slagboom T, Goy JJ, Vuillomenet A, Serra A, Nouchet RT, den Heijer P, van der Ent M. Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): A randomised, controlled, noninferiority trial. *Lancet*. 2013;381:651-660.
577. Massberg S, Byrne RA, Kastrati A, Schulz S, Pache J, Hausleiter J, Ibrahim T, Fusaro M, Ott I, Schomig A, Laugwitz KL, Mehilli J; Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probuco-eluting Versus Zotarolimus- Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Investigators. Polymer-free sirolimus- and probuco-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probuco-eluting versus Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation*. 2011;124:624-632.
578. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, Joner M, Oktay S, Juni P, Kastrati A, Sianos G, Stefanini GG, Wijns W, Windecker S. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: Executive summary. *Eur Heart J*. 2015;36:2608-2620.
579. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, Nilsen DW, Klow NE, Uchto M, Trovik T, Bendz B, Stavnes S, Bjornerheim R, Larsen AL, Slette M, Steigen T, Jakobsen OJ, Bleie O, Fossum E, Hanssen TA, Dahl- Eriksen O, Njolstad I, Rasmussen K, Wilsaard T, Nordrehaug JE; NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1242-1252.
580. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Bacchi-Reggiani L, Smits PC, Vlachojannis GJ, Jensen LO, Christiansen EH, Berencsi K, Valgimigli M, Orlandi C, Petrou M, Rappazzi C, Stone GW. Long-term safety of drug-eluting and bare-metal stents: Evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2496-2507.
581. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrie D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar-Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR; SENIOR Investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): A randomised single-blind trial. *Lancet*. 2018;391:41-50.
582. Kang SH, Park KW, Kang DY, Lim WH, Park KT, Han JK, Kang HJ, Koo BK, Oh BH, Park YB, Kandzari DE, Cohen DJ, Hwang SS, Kim HS. Biodegradable-polymer drug-eluting stents vs. bare metal stents vs. durable-polymer drug-eluting stents: A systematic review and Bayesian approach network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35:1147-1158.
583. Pilgrim T, Heg D, Roffi M, Tuller D, Muller O, Vuillomenet A, Cook S, Weilenmann D, Kaiser C, Jamshidi P, Fahrni T, Moschovitis A, Noble S, Eberli FR, Wenaweser P, Juni P, Windecker S. Ultrathin strut biodegradable polymer sirolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent for percutaneous coronary revascularisation (BIOSCIENCE): A randomised, singleblind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384:2111-2122.
584. Kaiser C, Galatius S, Jeger R, Gilgen N, Skov Jensen J, Naber C, Alber H, Wanitschek M, Eberli F, Kurz DJ, Pedrazzini G, Moccetti T, Rickli H, Weilenmann D, Vuillomenet A, Steiner M, Von Felten S, Vogt DR, Wadt Hansen K, Rickenbacher P, Conen D, Muller C, Buser P, Hoffmann A, Pfisterer M BASKET-PROVE II Study Group. Long-term efficacy and safety of biodegradable-polymer biolimus-eluting stents: Main results of the Basel Stent Kosten-Effektivitats Trial-PROspective Validation Examination II (BASKETPROVE II), a randomized, controlled noninferiority 2-year outcome trial. *Circulation*. 2015;131:74-81.
585. Raungaard B, Jensen LO, Tilsted HH, Christiansen EH, Maeng M, Terkelsen CJ, Krussell LR, Kaltoft A, Kristensen SD, Botker HE, Thuesen L, Aaroe J, Jensen SE, Villadsen AB, Thayssen P, Veien KT, Hansen KN, Junker A, Madsen M, Ravkilde J, Lassen JF, Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome (SORT OUT). Zotarolimus-eluting durable-polymer-coated stent versus a biolimus-eluting biodegradable-polymer-coated stent in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention (SORT OUT VI): A randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385:1527-1535.
586. von Birgelen C, Kok MM, van der Heijden LC, Danse PW, Schotborgh CE, Scholte M, Gin R, Smit S, van Houwelingen KG, Stoel MG, de Man F, Louwerenburg JHW, Hartmann M, Zocca P, Linssen GCM, van der Palen J, Doggen CJM, Lowik MM. Very thin strut biodegradable polymer everolimuseluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in allcomers with coronary artery disease (BIO-RESORT): A three-arm, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;388:2607-2617.
587. Kereiakes DJ, Meredith IT, Windecker S, Lee Jobe R, Mehta SR, Sarembock JJ, Feldman RL, Stein B, Dubois C, Grady T, Saito S, Kimura T, Christen T, Alcock DJ, Dawkins KD. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: The EVOLVE II Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002372.
588. Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, Kadota K, Muramatsu T, Nakagawa Y, Akasaka T, Igarashi K, Tanabe K, Morino Y, Ishikawa T, Nishikawa H, Awata M, Abe M, Okada H, Takatsu Y, Ogata N, Kimura K, Urasawa K, Tarutani Y, Shioe N, Kimura T; NEXT Investigators. Biodegradable polymer biolimuseluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: A randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:181-190.
589. Saito S, Valdes-Chavarrí M, Richardt G, Moreno R, Iniguez Romo A, Barbato E, Carrie D, Ando K, Merkely B, Kornowski R, Elchaninoff H, James S, Wijns W; CENTURY II Investigators. A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: The CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *Eur Heart J*. 2014;35:2021-2031.
590. Kandzari DE, Mauri L, Koolen JJ, Massaro JM, Doros G, Garcia-Garcia HM, Bennett J, Roguin A, Gharib EG, Cutlip DE, Waksman R; BIOFLOW Investigators V. Ultrathin, bioresorbable polymer sirolimus-eluting stents versus thin, durable polymer everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary revascularisation (BIOFLOW V): A randomised trial. *Lancet*. 2017;390:1843-1852.
591. Kufner S, Sorges J, Mehili J, Cassese S, Repp J, Wiebe J, Lohaus R, Lahmann A, Rheude T, Ibrahim T, Massberg S, Laugwitz KL, Kastrati A, Byrne RA; ISARTEST- 5 Investigators. Randomized trial of polymer-free sirolimus- and probuco-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents: 5-year results of the ISAR-TEST-5 trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:784-792.
592. Kufner S, Byrne RA, Valeskini M, Schulz S, Ibrahim T, Hoppmann P, Schneider S, Laugwitz KL, Schunkert H, Kastrati A; Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST 4) Investigators. Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease: Final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial. *EuroIntervention*. 2016;11:1372-1379.
593. Vlachojannis GJ, Smits PC, Hofma SH, Togni M, Vazquez N, Valdes M, Voudris V, Slagboom T, Goy JJ, den Heijer P, van der Ent M. Biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: Final 5-year report from the COMPARE II Trial (abulminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent). *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:1215-1221.
594. Vlachojannis GJ, Puricel S, Natsuaki M, Morimoto T, Smits PC, Kimura T. Biolimus-eluting versus everolimus-eluting stents in coronary artery disease: a pooled analysis from the NEXT (NOBORI biolimus-eluting versus XIENCE/ PROMUS everolimus-eluting stent) and COMPARE II (Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent) randomised trials. *EuroIntervention*. 2017;12:1970-1977.
595. Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2541-2551.
596. Sorrentino S, Giustino G, Mehran R, Kini AS, Sharma SK, Faggioni M, Farhan S, Vogel B, Indolfi C, Dangas GD. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:3055-3066.
597. Montone RA, Niccoli G, De Marco F, Minelli S, D'Ascenzo F, Testa L, Bedogni F, Crea F. Temporal trends in adverse events after everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent implantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation*. 2017;135:2145-2154.
598. Bondesson P, Lagerqvist B, James SK, Olivecrona GK, Venetsanos D, Harnek J. Comparison of two drug-eluting balloons: A report from the SCAAR registry. *EuroIntervention*. 2012;8:444-449.
599. Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F, Marchese A, Tespili M, Presbitero P, Sgueglia GA, Buffoli F, Tamburino C, Varbella F, Menozzi A. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: The BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2473-2480.
600. Cortese B, Micheli A, Picchi A, Coppolaro A, Bandinelli L, Severi S, Limbruno U. Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart*. 2010;96:1291-1296.
601. Stella PR, Belkacemi A, Dubois C, Nathoe H, Dens J, Naber C, Adriaenssens T, van Belle E, Doevendans P, Agostoni P. A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: Six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:1138-1146.

602. Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Buttner H Toelg, R Geist, V Meinertz, T Schofer, J King, L Neumann, FJ Khattab, AA. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: The randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:10-19.
603. Parise H, Maehara A, Stone GW, Leon MB, Mintz GS. Meta-analysis of randomized studies comparing intravascular ultrasound versus angiographic guidance of percutaneous coronary intervention in pre-drug-eluting stent era. *Am J Cardiol.* 2011;107:374-382.
604. Lodi-Junqueira L, de Sousa MR, da Paixao LC, Kelles SM, Amaral CF, Ribeiro AL. Does intravascular ultrasound provide clinical benefits for percutaneous coronary intervention with bare-metal stent implantation? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst Rev.* 2012;1:42.
605. Nerlekar N, Cheshire CJ, Verma KP, Ithayhid AR, McCormick LM, Cameron JD, Bennett MR, Malaipayan Y, Meredith IT, Brown AJ. Intravascular ultrasound guidance improves clinical outcomes during implantation of both first- and second-generation drug-eluting stents: A meta-analysis. *EuroIntervention.* 2017;12:1632-1642.
606. Buccheri S, Franchina G, Romano S, Puglisi S, Venuti G, D'Arrigo P, Francaviglia B, Scalia M, Condorelli A, Barbanti M, Capranzano P, Tamburino C, Capodanno D. Clinical outcomes following intravascular imaging-guided versus coronary angiography-guided percutaneous coronary intervention with stent implantation: A systematic review and Bayesian network meta-analysis of 31 studies and 17,882 patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:2488-2498.
607. Prati F, Di Vito L, Biondi-Zoccai G, Occhipinti M, La Manna A, Tamburino C, Burzotta F, Trani C, Porto I, Ramazzotti V, Imola F, Manzoli A, Materia L, Cremonesi A, Albertucci M. Angiography alone versus angiography plus optical coherence tomography to guide decision-making during percutaneous coronary intervention: The Centro per la Lotta contro l'Infarto-Optimisation of Percutaneous Coronary Intervention (CLI-OPCI) study. *EuroIntervention.* 2012;8:823-829.
608. Wijns W, Shite J, Jones MR, Lee SW, Price MJ, Fabbicocchi F, Barbato E, Akasaka T, Bezerra H, Holmes D. Optical coherence tomography imaging during percutaneous coronary intervention impacts physician decision-making: ILUMIEN I study. *Eur Heart J.* 2015;36:3346-3355.
609. Prati F, Guagliumi G, Mintz GS, Costa M, Regar E, Akasaka T, Barlis P, Tearney GJ, Jang IK, Arbustini E, Bezerra HG, Ozaki Y, Bruining N, Dudek D, Radu M, Erglis A, Motreff P, Alfonso F, Toutouzas K, Gonzalo N, Tamburino C, Adriaenssens T, Pinto F, Serruys PW, Di Mario C. Expert's OCT Review Document. Expert review document part 2: Methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *Eur Heart J.* 2012;33:2513-2520.
610. Radu MD, Raber L, Heo J, Gogas BD, Jorgensen E, Kelbaek H, Muramatsu T, Farooq V, Helqvist S, Garcia-Garcia HM, Windecker S, Saunamaki K, Serruys PW. Natural history of optical coherence tomography-detected non-flow-limiting edge dissections following drug-eluting stent implantation. *EuroIntervention.* 2014;9:1085-1094.
611. Ali ZA, Maehara A, Genereux P, Shlofmitz RA, Fabbicocchi F, Nazif TM, Guagliumi G, Meraj PM, Alfonso F, Samady H, Akasaka T, Carlson EB, Leeser MA, Matsumura M, Ozan MO, Mintz GS, Ben-Yehuda O, Stone GW; ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI Investigators. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388:2618-2628.
612. Meneveau N, Souteyrand G, Motreff P, Caussin C, Amabile N, Ohlmann P, Morel O, Lefrancois Y, Descotes-Genon V, Silvain J, Braik N, Chopard R, Chatot M, Ecarnot F, Tauzin H, Van Belle E, Belle L, Schiele F. Optical coherence tomography to optimize results of percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: Results of the multicenter, randomized DOCTORS study (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting). *Circulation.* 2016;134:906-917.
613. Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, Amabile N, Garcia-Garcia HM, Yamaji K, Jorgensen E, Kelbaek H, Pilgrim T, Caussin C, Zanchin T, Veugeois A, Abildgaard U, Juni P, Cook S, Koskinas KC, Windecker S, Raber L. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography. *Circulation.* 2016;133:650-660.
614. Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, Chabin X, Meneveau N, Cayla G, Vanzetto G, Barnay P, Trouillet C, Rioufol G, Range G, Teiger E, Delaunay R, Dubreuil O, Lhermusier T, Mulliez A, Levesque S, Belle L, Caussin C, Motreff P; PESTO Investigators. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: Insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J.* 2016;37:1208-1216.
615. Kang SJ, Mintz GS, Akasaka T, Park DW, Lee JY, Kim WJ, Lee SW, Kim YH, Whan Lee C, Park SW, Park SJ. Optical coherence tomographic analysis of instant neointimal hyperplasia after drug-eluting stent implantation. *Circulation.* 2011;123:2954-2963.
616. Malle C, Tada T, Steigerwald K, Ughi GJ, Schuster T, Nakano M, Massberg S, Jhale J, Guagliumi G, Kastrati A, Virmani R, Byrne RA, Joner M. Tissue characterization after drug-eluting stent implantation using optical coherence tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:1376-1383.
617. Gao XF, Zhang YJ, Tian NL, Wu W, Li MH, Bourantas CV, Jiang XM, Wang ZM, Li B, Mao WX, Zhang JJ, Chen SL. Stenting strategy for coronary artery bifurcation with drug-eluting stents: A meta-analysis of nine randomised trials and systematic review. *EuroIntervention.* 2014;10:561-569.
618. Behan MW, Holm NR, de Belder AJ, Cockburn J, Erglis A, Curzen NP, Niemela M, Oldroyd KG, Kervinen K, Kumsars I, Gunnes P, Stables RH, Maeng M, Ravkilde J, Jensen JS, Christiansen EH, Cooter N, Steigen TK, Vikman S, Thuesen L, Lassen JF, Hildick-Smith D. Coronary bifurcation lesions treated with simple or complex stenting: 5-year survival from patient-level pooled analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Eur Heart J.* 2016;37:1923-1928.
619. Hildick-Smith D, Behan MW, Lassen JF, Chieffo A, Lefevre T, Stankovic G, Burzotta F, Pan M, Ferenc M, Bennett L, Hovasse T, Spence MJ, Oldroyd K, Brunel P, Carrie D, Baumbach A, Maeng M, Skipper N, Louvard Y. The EBC TWO Study (European Bifurcation Coronary TWO): A randomized comparison of provisional T-stenting versus a systematic 2 stent culotte strategy in large caliber true bifurcations. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e003643.
620. Chen SL, Zhang JJ, Han Y, Kan J, Chen L, Qiu C, Jiang T, Tao L, Zeng H, Li L, Xia Y, Gao C, Santoso T, Paiboon C, Wang Y, Kwan TW, Ye F, Tian N, Liu Z, Lin S, Lu C, Wen S, Hong L, Zhang Q, Sheiban I, Xu Y, Wang L, Rab TS, Li Z, Cheng G, Cui L, Leon MB, Stone GW. Double kissing crush versus provisional stenting for left main distal bifurcation lesions: DKCRUSH-V randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2605-2617.
621. Erglis A, Kumsars I, Niemela M, Kervinen K, Maeng M, Lassen JF, Gunnes P, Stavnes S, Jensen JS, Galloe A, Narbute I, Sondore D, Makikallio T, Ylitalo K, Christiansen EH, Ravkilde J, Steigen TK, Mannsverk J, Thayssen P, Hansen KN, Syvanne M, Helqvist S, Kjell N, Wiseth R, Aaroe J, Puhakka M, Thuesen L; Nordic PCI Study Group. Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents: The Nordic stent technique study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009;2:27-34.
622. Zheng XW, Zhao DH, Peng HY, Fan Q, Ma Q, Xu ZY, Fan C, Liu LY, Liu JH. Randomized comparison of the crush versus the culotte stenting for coronary artery bifurcation lesions. *Chin Med J (Engl).* 2016;129:505-510.
623. Chen SL, Xu B, Han YL, Sheiban I, Zhang JJ, Ye F, Kwan TW, Paiboon C, Zhou YJ, Lv SZ, Dang GD, Xu YW, Wen SY, Hong L, Zhang RY, Wang HC, Jiang TM, Wang Y, Chen F, Yuan ZY, Li WM, Leon MB. Comparison of double kissing crush versus Culotte stenting for unprotected distal left main bifurcation lesions: Results from a multicenter, randomized, prospective DKCRUSH-III study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1482-1488.
624. Niemela M, Kervinen K, Erglis A, Holm NR, Maeng M, Christiansen EH, Kumsars I, Jegere S, Dombrovskis A, Gunnes P, Stavnes S, Steigen TK, Trovik T, Eskola M, Vikman S, Romppanen H, Makikallio T, Hansen KN, Thayssen P, Abergel L, Jensen LO, Hervold A, Airaksinen J, Pietila M, Frobert O, Kellerth T, Ravkilde J, Aaroe J, Jensen JS, Helqvist S, Sjogren I, James S, Miettinen H, Lassen JF, Thuesen L; Nordic-Baltic PCI Study Group. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: The Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation.* 2011;123:79-86.
625. Gwon HK, Hahn JY, Koo BK, Song YB, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Jeong MH, Kim HS, Seong IW, Yang JY, Rha SW, Jang Y, Yoon JH, Tahk SJ, Seung KB, Park SJ. Final kissing ballooning and long-term clinical outcomes in coronary bifurcation lesions treated with 1-stent technique: Results from the COBIS registry. *Heart.* 2012;98:225-231.
626. Genereux P, Kumsars I, Lesiak M, Kini A, Fontos G, Slagboom T, Ungi I, Metzger DC, Wykrzykowska JJ, Stella PR, Bartorelli AL, Fearon WF, Lefevre T, Feldman RL, LaSalle L, Francese DP, Onuma Y, Grundeken MJ, Garcia-Garcia HM, Laak LL, Cutlip DE, Kaplan AV, Serruys PW, Leon MB. A randomized trial of a dedicated bifurcation stent versus provisional stenting in the treatment of coronary bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:533-543.
627. Lassen JF, Holm NR, Banning A, Burzotta F, Lefevre T, Chieffo A, Hildick-Smith D, Louvard Y, Stankovic G. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: 11th consensus document from the European Bifurcation Club. *EuroIntervention.* 2016;12:38-46.
628. Henriques JP, Hoebers LP, Ramunddal T, Laanmets P, Eriksen E, Bax M, Ioanes D, Suttrop MJ, Strauss BH, Barbato E, Nijveldt R, van Rossum AC, Marques KM, Elias J, van Dongen IM, Claessen BE, Tijssen JG, van der Schaaf RJ; EXPLORE Investigators Trial. Percutaneous intervention for concurrent chronic total occlusions in patients with STEMI: The EXPLORE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1622-1632.
629. Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, Boudou N, Sianos G, Gelev V, Rumoroso JR, Erglis A, Christiansen EH, Escaned J, di Mario C, Hovasse T, Teruel L, Bufe A, Lauer B, Bogaerts K, Goicolea J, Spratt JC, Gershlick AH, Galassi AR, Louvard Y; EUROCTO trial investigators. A randomized multicenter trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J.*;doi:10.1093/eurheartj/ehy220. Published online ahead of print 2 May 2018.
630. Christakopoulos GE, Christopoulos G, Carlino M, Jeroudi OM, Roels M, Rangan BV, Abdullah S, Grodin J, Kumbhani DJ, Vo M, Luna M, Alwasak K, Karmaliotis D, Rinfret S, Garcia S, Banerjee S, Brilakis ES. Meta-analysis of clinical outcomes of patients who underwent percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions. *Am J Cardiol.* 2015;115:1367-1375.
631. Brilakis ES, Banerjee S, Karmaliotis D, Lombardi WL, Tsai TT, Shunk KA, Kennedy KF, Spertus JA, Holmes DR Jr, Grantham JA. Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: A report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:245-253.
632. Maeremans J, Walsh S, Knaepen P, Spratt JC, Avran A, Hanratty CG, Faurie B, Agostoni P, Bressollette E, Kayaert P, Bagnall AJ, Egred M, Smith D, Chase A, McEntegart MB, Smith WH, Harcombe A, Kelly P, Irving J, Smith EJ, Strange JW, Dens J. The hybrid algorithm for treating chronic total occlusions in Europe: The RECHARGE registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1958-1970.
633. Galassi AR, Sianos G, Werner GS, Escaned J, Tomasello SD, Boukhris M, Castaing M, Buttner JH, Bufe A, Kalnins A, Spratt JC, Garbo R, Hildick-Smith D, Elhadad S, Gagnor A, Lauer B, Bryniarski L, Christiansen EH, Thuesen L, Meyer-Gessner M, Goktekin O, Carlino M, Louvard Y, Lefevre T, Lismanis A, Gelev VL, Serra A, Marza

- F, Di Mario C, Reifart N; Euro CTO Club. Retrograde recanalization of chronic total occlusions in Europe: Procedural, in-hospital, and long-term outcomes from the multicenter ERCTO registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2388-400.
634. Koh JS, Koo BK, Kim JH, Yang HM, Park KW, Kang HJ, Kim HS, Oh BH, Park YB. Relationship between fractional flow reserve and angiographic and intravascular ultrasound parameters in ostial lesions: Major epicardial vessel versus side branch ostial lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:409-415.
 635. Arnous S, Shakhshir N, Wiper A, Ordoubadi FF, Williams P, Clarke B, Mahadavan V, El-Omar M, Mamas M, Fraser D. Incidence and mechanisms of longitudinal stent deformation associated with Biomatrix, Resolute, Element, and Xience stents: Angiographic and case-by-case review of 1,800 PCs. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86:1002-1011.
 636. Szabo S, Abramowitz B, Vaitkus P. New technique of aorto-ostial stent placement. *Am J Cardiol*. 2005;96:212H.
 637. Gutierrez-Chico JL, Villanueva-Benito I, Villanueva-Montoto L, Vazquez-Fernandez S, Kleinecke C, Gielen S, Iniguez-Romo A. Szabo technique versus conventional angiographic placement in bifurcations 010-001 of Medina and in aorto-ostial stenting: Angiographic and procedural results. *EuroIntervention*. 2010;5:801-808.
 638. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR; RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): A randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377:1409-1420.
 639. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, Nolan J, Ludwig J, Tubaro M, Sabate M, Mauri-Ferre J, Huber K, Niemela K, Haude M, Wijns W, Dudek D, Fajadet J, Kiemeneij F; European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; Working Group on Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology; Working Group on Thrombosis on the European Society of Cardiology. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: Position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care* and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention*. 2013;8:1242-1251.
 640. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim HS, De Waha A, Kedhi E, Smits PC, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane AJ, Leon MB, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: Evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:1393-1402.
 641. Ferrante G, Rao SV, Juni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, Anzuini A, Jolly SS, Bertrand OF, Krucoff MW, Windecker S, Valgimigli M. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: A meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1419-1434.
 642. Sabate M, Windecker S, Iniguez A, Okkels-Jensen L, Cequier A, Brugaletta S, Hofma SH, Raber L, Christiansen EH, Suttrop M, Pilgrim T, Anne van Es G, Sotomi Y, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Serruys PW. Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J*. 2016;37:229-240.
 643. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, Schunkert H, Fusaro M, Kimura T, Kastrati A. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet*. 2016;387:537-544.
 644. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrie D, Iniguez A, Dominici M, van der Schaaf RJ, Haude M, Wasungu L, Veldhof S, Peng L, Staehr P, Grunden MJ, Ishibashi Y, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): An interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:43-54.
 645. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, Baeriswyl G, Lehmann S, Kallinikou Z, Muller O, Allard L, Stauffer JC, Togni M, Goy JJ, Cook S. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:791-801.
 646. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T, Saito S, Yajima J, Hagiwara N, Mitsudo K, Popma JJ, Serruys PW, Onuma Y, Ying S, Cao S, Staehr P, Cheong WF, Kusano H, Stone GW; ABSORB Japan Investigators. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*. 2015;36:3332-3342.
 647. Gao R, Yang Y, Han Y, Huo Y, Chen J, Yu B, Su X, Li L, Kuo HC, Ying SW, Cheong WF, Zhang Y, Su X, Xu B, Popma JJ, Stone GW, Investigators AC. Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB China trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2298-2309.
 648. Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, Litt MR, Kini A, Kabour A, Marx SO, Popma JJ, McGreevy R, Zhang Z, Simonton C, Stone GW; ABSORB III Investigators. Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1905-1915.
 649. Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, AJ JJ, Elias J, van Dongen IM, Tijssen, RYG, Koch, KT, Baan, J Jr, Vis MM, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JGP, Henriques JPS; AIDA Investigators. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *N Engl J Med*. 2017;376:2319-2328.
 650. Cassese S, Byrne RA, Juni P, Wykrzykowska JJ, Puricel S, Ndrepepa G, Schunkert H, Fusaro M, Cook S, Kimura T, Henriques JPS, Serruys PW, Windecker S, Kastrati A. Midterm clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents for percutaneous coronary interventions: A meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2018;13:1565-1573.
 651. Casella G, Klauss V, Ottani F, Siebert U, Sangiorgio P, Bracchetti D. Impact of intravascular ultrasound-guided stenting on long-term clinical outcome: A metaanalysis of available studies comparing intravascular ultrasound-guided and angiographically guided stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;59:314-321.
 652. Witzensbichler B, Maehara A, Weisz G, Neumann FJ, Rinaldi MJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Brodie BR, Stuckey TD, Mazzaferri EL Jr, Xu K, Parise H, Mehran R, Mintz GS, Stone GW. Relationship between intravascular ultrasound guidance and clinical outcomes after drug-eluting stents: The assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents (ADAPT-DES) study. *Circulation*. 2014;129:463-470.
 653. Maehara A, Ben-Yehuda O, Ali Z, Wijns W, Bezerra HG, Shite J, Genereux P, Nichols M, Jenkins P, Witzensbichler B, Mintz GS, Stone GW. Comparison of stent expansion guided by optical coherence tomography versus intravascular ultrasound: The ILUMIEN II study (observational study of optical coherence tomography [OCT] in patients undergoing fractional flow reserve [FFR] and percutaneous coronary intervention). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1704-1714.
 654. Maeng M, Holm NR, Erglis A, Kumsars I, Niemela M, Kervinen K, Jensen JS, Galloe A, Steigen TK, Wiseth R, Narbutė I, Gunnes P, Mannsverk J, Meyerdiereks O, Rotevatn S, Nikus K, Vikman S, Ravkilde J, James S, Aaroe J, Ylitalo A, Helqvist S, Sjogren I, Thaysen P, Virtanen K, Puhakka M, Airaksinen J, Christiansen EH, Lassen JF, Thuesen L; Nordic-Baltic Percutaneous Coronary Intervention Study Group. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:30-34.
 655. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, Curzen NP, Clayton TC, Oldroyd KG, Bennett L, Holmberg S, Cotton JM, Glennon PE, Thomas MR, Maccarthy PA, Baumbach A, Mulvihill NT, Henderson RA, Redwood SR, Starkey IR, Stables RH. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: The British Bifurcation Coronary Study: Old, new, and evolving strategies. *Circulation*. 2010;121:1235-1243.
 656. Behan MW, Holm NR, Curzen NP, Erglis A, Stables RH, de Belder AJ, Niemela M, Cooter N, Chew DP, Steigen TK, Oldroyd KG, Jensen JS, Lassen JF, Thuesen L, Hildick-Smith D. Simple or complex stenting for bifurcation coronary lesions: A patient-level pooled-analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:57-64.
 657. Chen SL, Santos T, Zhang JJ, Ye F, Xu YW, Fu Q, Kan J, Paiboon C, Zhou Y, Ding SQ, Kwan TW. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: Results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:914-920.
 658. Katritsis DG, Siontis GC, Ioannidis JP. Double versus single stenting for coronary bifurcation lesions: A meta-analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:409-415.
 659. Mehran R, Claessen BE, Godino C, Dangas GD, Obunai K, Kanwal S, Carlino M, Henriques JP, Di Mario C, Kim YH, Park SJ, Stone GW, Leon MB, Moses JW, Colombo A, Multinational Chronic Total Occlusion Registry. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:952-961.
 660. Claessen BE, Dangas GD, Godino C, Lee SW, Obunai K, Carlino M, Suh JW, Leon MB, Di Mario C, Park SJ, Stone GW, Moses JW, Colombo A, Mehran R, Multinational Cto Registry. Long-term clinical outcomes of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2011;108:924-931.
 661. Jones DA, Weerackody R, Rathod K, Behar J, Gallagher S, Knight CJ, Kapur A, Jain AK, Rothman MT, Thompson CA, Mathur A, Wrang A, Smith EJ. Successful recanalization of chronic total occlusions is associated with improved long-term survival. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:380-388.
 662. Grantham JA, Jones PG, Cannon L, Spertus JA. Quantifying the early health status benefits of successful chronic total occlusion recanalization: Results from the FlowCardia's Approach to Chronic Total Occlusion Recanalization (FACTOR) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:284-290.
 663. Joyal D, Afilalo J, Rinfret S. Effectiveness of recanalization of chronic total occlusions: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2010;160:179-187.
 664. Ndrepepa G, Berger PB, Mehili J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schomig A, Kastrati A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: Appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:690-697.
 665. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996;334:1084-1089.
 666. Sibbing D, Kastrati A, Berger PB. Pre-treatment with P2Y12 inhibitors in ACS patients: Who, when, why, and which agent? *Eur Heart J*. 2016;37:1284-1295.
 667. Steinhilb SR, Berger PB, Mann JT III, Fry ET, Delago A, Wilmer C, Topol EJ; CREDO Investigators. Clopidogrel from the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2420.
 668. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, Collet JP, Jacq L, Bernasconi F, Montalescot G; ACTION Group. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:2507-2516.

669. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ; REPLACE-2 Investigators. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2004;292:696-703.
670. Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, Byrne RA, Iijima R, Buttner HJ, Khattab AA, Schulz S, Blankenship JC, Pache J, Minners J, Seyfarth M, Graf I, Skelding KA, Dirschinger J, Richardt G, Berger PB, Schomig A; ISAR-REACT 3 Trial Investigators. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008;359:688-696.
671. Schulz S, Mehilli J, Neumann FJ, Schuster T, Massberg S, Valina C, Seyfarth M, Pache J, Laugwitz KL, Buttner HJ, Ndrepepa G, Schomig A, Kastrati A, Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 3A Trial Investigators. ISAR-REACT 3A: A study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2010;31:2482-2491.
672. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB III, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhilb SR; STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355:1006-1017.
673. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaoka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruberg L, French WJ, White HD, Harrington RA; CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: A pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382:1981-1992.
674. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guadagni G, Parrinello G, Soukhomovskaia O, Ferrari R. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: The ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:14-19.
675. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Volmer C, Gawaz M, Berger PB, Schomig A; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med*. 2004;350:232-238.
676. Winchester DE, Wen X, Brearley WD, Park KE, Anderson RD, Bavry AA. Efficacy and safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during elective coronary revascularization: A meta-analysis of randomized trials performed in the era of stents and thienopyridines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1190-1199.
677. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi G, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoldi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gercken U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-2130.
678. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkor AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Stork S, Keltai M, Ryden L, Pogorova N, Dans AL, Lanis F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhaeghe PB, Vinereanu D, Kim JH, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf S, Yusuf S, COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-1330.
679. Di Sciscio G, Patti G, Pasceri V, Gatto L, Colonna G, Montinaro A; ARMYDA-5 PRELOAD Investigators. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: Results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:550-557.
680. Widimsky P, Motovska Z, Simek S, Kala P, Pudil R, Holm F, Petr R, Bilkova D, Skalicka H, Kuchynka P, Poloczek M, Miklik R, Maly M, Aschermann M; PRAGUE-8 Trial Investigators. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: For all patients >6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicenter trial PRAGUE-8. *Eur Heart J*. 2008;29:1495-1503.
681. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
682. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308:81-106.
683. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-1860.
684. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH; CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*. 2000;102:624-629.
685. Taniuchi M, Kurz HI, Lasala JM. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation*. 2001;104:539-543.
686. Muller C, Buttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation*. 2000;101:590-593.
687. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schoemig E, Kastrati A, Schömig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: Results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*. 2005;112:2946-2950.
688. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, Henry P, Beygui F, Drouet L, Investigators AT. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:931-938.
689. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr, Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaute E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553.
690. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, Castriota F, Colombo F, Tebaldi M, Fuca G, Kubajeh M, Cangiano E, Minarelli M, Scalone A, Cavazza C, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R; Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (PRODIGY) Investigators. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: A randomized multicenter trial. *Circulation*. 2012;125:2015-2026.
691. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T, Tolg R, Seyfarth M, Maeng M, Zrenner B, Jacobschagen C, Mudra H, von Hohenberg E, Wöhrle J, Angiolillo DJ, von Merzjak B, Rifatov N, Kufner S, Morath T, Feuchtenberger A, Ibrahim T, Janssen PW, Valina C, Li Y, Desmet W, Abdel-Wahab M, Tiroch K, Hengstenberg C, Bernlochner I, Fischer M, Schunkert H, Laugwitz KL, Schomig A, Mehilli J, Kastrati A; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting (ISAR-SAFE) Trial Investigators. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J*. 2015;36:1252-1263.
692. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, Li X, Zhao X, Wang H, Zhao X, Li X, Yu P, Zhang H, Wang Z, Cao X, Zhang J, Pang W, Li J, Yang Y, Dangas GD. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: Randomized substudy of the ILOVE- IT 2 trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003145.
693. Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Ko YG, Choi D, Her AY, Kim YH, Jang Y, Hong MK, IVUS-Investigators XPL. 6-month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: The IVUS-XPL randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1438-1446.
694. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Gershlick AH, Darius H, Meredith JT, Ormiston J, Tanguay JF, Windecker S, Garratt KN, Kandzari DE, Lee DP, Simon DI, Iancu AC, Trebacz J, Mauri L; Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) Study Investigators. Antiplatelet therapy duration following bare metal or drug-eluting coronary stents: The dual antiplatelet therapy randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313:1113-1121.
695. Kim BK, Hong MK, Shin DH, Nam CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Kang TS, Park BE, Kang WC, Lee SH, Yoon JH, Hong BK, Kwon HM, Jang Y; RESET Investigators. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: The RESET Trial (Real Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1340-1348.
696. Feres F, Costa RA, Abizaid A, Leon MB, Marin-Neto JA, Botelho RV, King SB III, Negoita M, Liu M, de Paula JE, Mangione JA, Meireles GX, Castello HJ Jr, Nicotola EL Jr, Perin MA, Devito FS, Labrunie A, Salvadori D Jr, Gusmao M, Staico R, Costa JR Jr, de Castro JP, Abizaid AS, Bhatt DL; OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: The OPTIMIZE randomized trial. *JAMA*. 2013;310:2510-2522.
697. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Genereux P, Bhatt DL, Orlandi C, De Servi S, Petrou M, Rapezzi C, Stone GW. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: A pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2015;385:2371-2382.
698. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS, Sharma SK, Pocock SJ, Dangas GD. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1298-1310.
699. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kolodziejczak M, Buffon A, Brouwer M, Costa F, Kowalewski M, Parati G, Lip GY, Kelm M, Valgimigli M. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1618.
700. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-2266.
701. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.

702. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
703. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: A meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:1936-1942.
704. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, Pollack CV Jr, Antman EM, Hoekstra J, Goodman SG, Langer A, Col JJ, White HD, Califf RM, Ferguson JJ; SYNERGY Trial Investigators. A subgroup analysis of the impact of prerandomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial: Enoxaparin versus unfractionated heparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1346-1354.
705. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CM, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhilb SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H; SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: Primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292:45-54.
706. Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;384:599-606.
707. Cassese S, Byrne RA, Laugwitz KL, Schunkert H, Berger PB, Kastrati A. Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention*. 2015;11:196-203.
708. Zhang S, Gao W, Li H, Zou M, Sun S, Ba Y, Liu Y, Cheng G. Efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;209:87-95.
709. Erlinge D, Omerovic E, Frobert O, Linder R, Danielewicz M, Hamid M, Swahn E, Henareh L, Wagner H, Hardhammar P, Sjogren I, Stewart J, Grimfjard P, Jensen J, Aasa M, Robertsson L, Lindroos P, Haupt J, Wikstrom H, Ulvenstam A, Bhiladvala P, Lindvall B, Lundin A, Todt T, Ioanes D, Ramunddal T, Kellerth T, Zagazdza L, Gotberg M, Andersson J, Angeras O, Ostlund O, Lagerqvist B, Held C, Wallentin L, Schersten F, Eriksson P, Koul S, James S. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;377:1132-1142.
710. Nu'hrenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, Ferenc M, Neumann FJ. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol*;doi:10.1007/s00392-018-1251-1. Published online ahead of print 13 April 2018.
711. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes I, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464-1476.
712. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189-198.
713. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK; EARLY Investigators ACS. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2176-2190.
714. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Quequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-2216.
715. Hahn JY, Song YB, Oh JH, Cho DK, Lee JB, Doh JH, Kim SH, Jeong JO, Bae JH, Kim BO, Cho JH, Suh IW, Kim DI, Park HK, Park JS, Choi WG, Lee WS, Kim J, Choi KH, Park TK, Lee JM, Yang JH, Choi JH, Choi SH, Gwon HC, SMARTDATE Investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): A randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1274-1284.
716. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, Bonnet G, Fourcade L, Mouret JP, Lambert M, Verdier V, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: The TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38:3070-3078.
717. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, Orban M, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komocsi A, Dezi CA, Holdt L, Felix SB, Parma R, Klopotoski M, Schwinger RHG, Rieber J, Huber K, Neumann FJ, Koltowski L, Mehili J, Huczek Z, Massberg S; TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): A randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390:1747-1757.
718. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, Sibbing D, So DYF, Trenk D, Alexopoulos D, Gurbel PA, Hochholzer W, De Luca L, Bonello L, Aradi D, Cuisset T, Tantry US, Wang TY, Valgimigli M, Waksman R, Mehran R, Montalescot G, Franchi F, Price MJ. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation*. 2017;136:1955-1975.
719. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P; American Heart Association; American College of Cardiology; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; American College of Surgeons; American Dental Association; American College of Physicians. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation*. 2007;115:813-818.
720. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
721. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011;32:2922-2932.
722. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-533.
723. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
724. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S; CURRENT-OASIS 7 Investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): A randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376(9748):1233-1243.
725. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandra H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD; ACUITY Investigators. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: The ACUITY Timing trial. *JAMA*. 2007;297:591-602.
726. Oler A, Whoolley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*. 1996;276:811-815.
727. FUTURA/OASIS-Trial Group 8, Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: The FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1339-1349.
728. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbuehler M, Gagnor A, Calabro P, Garducci S, Rubastelli P, Briguori C, Ando G, Repetto A, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Presbitero P, Santarelli A, Sardella G, Vardella F, Tresoldi S, de Cesare N, Rigattieri S, Zingarelli A, Tosi P, van 't Hof A, Boccuzzi G, Omerovic E, Sabate M, Heg D, Juni P, Vranckx P; MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373:997-1009.
729. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, Reggiani LB, Feres F, Abizaid A, Gilard M, Morice M, Valgimigli M, Hong M, Kim B, Jang Y, Kim H, Park KW, Colombo A, Chieffo A, Sangiorgi D, Biondi-Zoccai G, Genereux P, Angelini GD, White, Bhatt DL, Stone GW. Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: An individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11,473 patients. *Eur Heart J*. 2017;38:1034-1043.
730. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389:1025-1034.
731. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, Storey RF, Cohen M, Im K, Oude Ophuis T, Budaj A, Goto S, Lopez-Sendon J, Diaz R, Dalby A, Van de Werf F, Ardissino D, Montalescot G, Aylward P, Magnani G, Jensen EC, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37:1133-1142.
732. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinler J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800.
733. Costa F, Adamo M, Ariotti S, Navarese EP, Biondi-Zoccai G, Valgimigli M. Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality: Drug-specific or a class-effect? A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;201:179-181.

734. Hermiller JB, Krucoff MW, Kereiakes DJ, Windecker S, Steg PG, Yeh RW, Cohen DJ, Cutlip DE, Massaro JM, Hsieh WH, Mauri L; DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:138–147.
735. Motovska Z, Hlinomaz O, Miklik R, Hromadka M, Varvarovsky I, Dusek J, Knot J, Jarkovsky J, Kala P, Rokyta R, Tousek F, Kramarikova P, Majtan B, Simek S, Branny M, Mrozek J, Cervinka P, Ostransky J, Widimsky P; PRAGUE-18 Study Group. Prasugrel versus ticagrelor in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: Multicenter randomized PRAGUE-18 study. *Circulation*. 2016;134:1603–1612.
736. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chetibi M, Goodman SG, Hammatt CJ, Huber K, Janzon M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaut E, Hamm CW; ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1016–1027.
737. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, Ecollan P, Combes X, Huber K, Pollack C Jr, Benezet JF, Stibbe O, Filippi E, Teiger E, Cayla G, Elhadad S, Adnet F, Chouihed T, Gallula S, Greffet A, Aout M, Collet JP, Vicaut E; ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for STElevation myocardial infarction: The international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011;378:693–703.
738. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, Boulenc JM, Morice MC, Maillard L, Pansieri M, Choussat R, Pinton P; ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;344:1895–1903.
739. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Carroll JD, Rutherford BD, Lansky AJ; Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;346:957–966.
740. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: A meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2009;30:2705–2713.
741. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ; FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2205–2217.
742. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottervanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C; Ongoing Tirofiban In Myocardial infarction Evaluation 2 Study Group. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): A multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:537–546.
743. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilham J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010;122:2131–2141.
744. Steg PG, van 't Hof A, Hamm CW, Clemmensen P, Lapostolle F, Coste P, Ten Berg J, Van Grunsven P, Eggink GJ, Nibbe L, Zeymer U, Campo dell'Orto M, Nef H, Steinmetz J, Soulat L, Huber K, Deliargyris EN, Bernstein D, Schuette D, Prats J, Clayton T, Pocock S, Hamon M, Goldstein P; EUROMAX Investigators. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369:2207–2217.
745. Stone GW, Witzensbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218–2230.
746. Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, Cooper R, Andron M, Appleby C, Fisher M, Khand A, Kunadian B, Mills JD, Morris JL, Morrison WL, Munir S, Palmer ND, Perry RA, Ramsdale DR, Velavan P, Stables RH; HEATPPCI Trial Investigators. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): An open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1849–1858.
747. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjurstén H, Dreifaldt M, Holmgren A, Ivert T, Nozohoor S, Barbu M, Svedjeholm R, Jeppsson A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: A nationwide study. *Eur Heart J*. 2016;37:189–197.
748. Tomsic A, Schotborgh MA, Manshanden JS, Li WW, de Mol BA. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50:849–856.
749. Gherli R, Mariscalco G, Dalen M, Onorati F, Perrotti A, Chocron S, Verhoye JP, Gulbins H, Reichart D, Svenarud P, Faggian G, Santarpino G, Fischlein T, Maselli D, Dominici C, Musumeci F, Rubino AS, Mignosa C, De Feo M, Balcone C, Gatti G, Maschietto L, Santini F, Nicolini F, Gherli T, Zanobini M, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Rosato S, Biancari F. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting. *JAMA Cardiol*. 2016;1:921–928.
750. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, Yoo KJ, Song Y, Shim JK. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1994–2002.
751. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:123–129.
752. Ranucci M, Colella D, Baryshnikova E, Di Dedda U; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Effect of preoperative P2Y12 and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2014;113:970–976.
753. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, Kristensen SL, Schjerning Olsen AM, Mikkelsen A, Christensen CB, Lip GY, Kober L, Torp-Pedersen C, Hansen ML. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:981–989.
754. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107–1115.
755. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A, Sarafoff N. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: The ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1619–1629.
756. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423–2434.
757. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleiner E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; DUAL RE-Steering Committee PCI and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513–1524.
758. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA, Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2013;127:634–640.
759. Kopin D, Jones WS, Sherwood MW, Wojdyla DM, Wallentin L, Lewis BS, Verheugt FWA, Vinereanu D, Bahit MC, Halvorsen S, Huber K, Parkhomenko A, Granger CB, Lopes RD, Alexander JH. Percutaneous coronary intervention and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: Insights from the ARISTOTLE trial. *Am Heart J*. 2018;197:133–141.
760. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalan N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JJ, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–962.
761. Post PN, Kuijpers M, Ebels T, Zijlstra F. The relation between volume and outcome of coronary interventions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31:1985–1992.
762. Kim LK, Looser P, Feldman DN. Peri- and postoperative care after coronary artery bypass grafting in low versus high volume centers. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:1205.
763. Gonzalez AA, Dimick JB, Birkmeyer JD, Ghaferi AA. Understanding the volume-outcome effect in cardiovascular surgery: The role of failure to rescue. *JAMA Surg*. 2014;149:119–123.
764. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, Goodney PP, Wennberg DE, Lucas FL. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2003;349:2117–2127.
765. Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A, Papadimos TJ, Engoren M, Habib RH. Is hospital procedure volume a reliable marker of quality for coronary artery bypass surgery? A comparison of risk and propensity adjusted operative and midterm outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:1961–1999.
766. Kurlansky PA, Argenziano M, Dunton R, Lancy R, Nast E, Stewart A, Williams T, Zapolanski A, Chang H, Tingley J, Smith CR. Quality, not volume, determines outcome of coronary artery bypass surgery in a university-based community hospital network. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:287–293.
767. Auerbach AD, Hilton JF, Maselli J, Pekow PS, Rothberg MB, Lindenauer PK. Shop for quality or volume? Volume, quality, and outcomes of coronary artery bypass surgery. *Ann Intern Med*. 2009;150:696–704.
768. Pagano D, Kappetein AP, Sousa-Uva M, Beyersdorff F, Klautz R, Mohr F, Falk V; European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the EACTS Quality Improvement Programme. EACTS clinical statement: Guidance for the provision of adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50:1006–1009.
769. Hannan EL, Wu C, Walford G, King SB, III, Holmes DR, Jr, Ambrose JA, Sharma S, Katz S, Clark LT, Jones RH. Volume-outcome relationships for percutaneous coronary interventions in the stent era. *Circulation*. 2005;112:1171–1179.
770. McGrath PD, Wennberg DE, Dickens JD Jr, Siewers AE, Lucas FL, Malenka DJ, Kellett MA Jr, Ryan TJ Jr. Relation between operator and hospital volume and outcomes following percutaneous coronary interventions in the era of the coronary stent. *JAMA*. 2000;284:3139–3144.
771. Nallamothu BK, Wang Y, Magid DJ, McNamara RL, Herrin J, Bradley EH, Bates ER, Pollack CV Jr, Krumholz HM; National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Relation between hospital specialization with primary

- percutaneous coronary intervention and clinical outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction: National Registry of Myocardial Infarction-4 analysis. *Circulation*. 2006;113:222-229.
772. Spaulding C, Morice MC, Lancelin B, El Haddad S, Lepage E, Bataille S, Tresca JP, Mouranche X, Fosse S, Monchi M, de Vernejoul N; CARDIO-ARIF registry Investigators. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J*. 2006;27:1054-1060.
 773. Vakili BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation*. 2001;104:2171-2176.
 774. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, French WJ, Tiefenbrunn AJ, Misra VK, Kiefe CI, Barron HV. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:1573-1580.
 775. Xu B, Redfors B, Yang Y, Qiao S, Wu Y, Chen J, Liu H, Chen J, Xu L, Zhao Y, Guan C, Gao R, Genereux P. Impact of operator experience and volume on outcomes after left main coronary artery percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2086-2093.
 776. Di Mario C, Di Sciascio G, Dubois-Rande JL, Michels R, Mills P. Curriculum and syllabus for Interventional Cardiology subspecialty training in Europe. *EuroIntervention*. 2006;2:31-6.
 777. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1-12.
 778. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: Secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:659-72.
 779. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA*. 2003;290:86-97.
 780. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-1290.
 781. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681.
 782. Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet JP, Fitzgerald D, Halvorsen S, Rocca B, Siegbahn A, Storey RF, Vilahur G. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1760-1776.
 783. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-967.
 784. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: Glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:421-431.
 785. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854-865.
 786. Harb SC, Marwick TH. Prognostic value of stress imaging after revascularization: A systematic review of stress echocardiography and stress nuclear imaging. *Am Heart J*. 2014;167:77-85.