

SEMINARIO DE JACC: ECV EN ANCIANOS

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Enfermedad coronaria en pacientes de edad \geq 80 años



Mahesh V. Madhavan, MD,^a Bernard J. Gersh, MB, CHB, DPHIL,^b Karen P. Alexander, MD,^c Christopher B. Granger, MD,^c Gregg W. Stone, MD^{a,d}

RESUMEN

La enfermedad coronaria (EC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad \geq 80 años. No obstante, los pacientes de edad avanzada han estado habitualmente infrarrepresentados en los ensayos clínicos cardiovasculares. El conocimiento de la fisiopatología, la epidemiología y los medios óptimos de diagnóstico y tratamiento de la EC en los adultos ancianos es crucial para mejorar los resultados obtenidos en esta población de alto riesgo. En la asistencia de las personas de edad avanzada con EC es esencial un enfoque centrado en el paciente, que tenga en cuenta el estado de salud, la capacidad funcional y fragilidad, las capacidades cognitivas y las preferencias del paciente. La presente revisión sistemática se centra en la base de conocimientos actual, sus lagunas existentes y las futuras líneas de investigación en relación con la EC en los pacientes de edad \geq 80 años. (J Am Coll Cardiol 2018;71:2015-40) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.

La enfermedad coronaria (EC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los individuos ancianos (1). Una vez se ha manifestado la aterosclerosis coronaria, la edad es el factor más potente relacionado con la aparición de la enfermedad coronaria así como con su mortalidad (2). Se han identificado ciertas lagunas en el conocimiento en cuanto al diagnóstico y al tratamiento de la EC en esta población vulnerable (3, 4). En muchos estudios se ha excluido por completo a los pacientes de edad más avanzada o se

ha incluido tan solo a los de menor riesgo (5-7). A medida que aumenta la edad de la población mundial, se hace esencial elaborar mejores estrategias para el diagnóstico, el tratamiento y el cuidado crónico de los pacientes de edad avanzada con EC. El objetivo de esta revisión es describir y evaluar la base de conocimientos actualmente existente respecto a los factores de riesgo, la epidemiología, las estrategias de tratamiento y los resultados obtenidos en los pacientes con EC de edad \geq 80 años.

^aNew York-Presbyterian Hospital and the Columbia University Medical Center, Nueva York, New York; ^bMayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota; ^cDuke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; y la ^dCardiovascular Research Foundation, Nueva York, New York. El Dr. Madhavan ha recibido una subvención de investigación de la American Medical Association Foundation. El Dr. Gersh ha formado parte del comité de vigilancia de datos y seguridad de Mount Sinai St. Luke's, Boston Scientific Corporation, Teva Pharmaceutical Industries, St. Jude Medical, Janssen Research & Development, Thrombosis Research Institute, Duke Clinical Research Institute, Duke University, Kowa Research Institute, Cardiovascular Research Foundation y Medtronic; y ha actuado como consultor para Janssen Scientific Affairs, Xenon Pharmaceuticals y Sirtex Medical Limited. El Dr. Alexander ha recibido subvenciones de investigación para su centro de Gilead Sciences, Sanofi y GlaxoSmithKline. El Dr. Granger tiene contratos de investigación con AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Janssen Pharmaceuticals, Novartis Pharmaceutical Company, GlaxoSmithKline, Medtronic Foundation, Pfizer, la Food and Drug Administration de Estados Unidos y los National Institutes of Health; y ha recibido pagos por consultoría/honorarios de AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boston Scientific, GlaxoSmithKline, Pfizer, Lilly, Daiichi-Sankyo, Novartis Pharmaceutical Company, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Medtronic Foundation y Merck. El Dr. Stone ha declarado que no tiene relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Original recibido el 17 de septiembre de 2017; original revisado recibido el 14 de diciembre de 2017, aceptado el 19 de diciembre de 2017.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO PARA LA EC EN LOS PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En la **ilustración central** de este artículo se presentan los factores de riesgo clínicos, moleculares y biológicos, así como consideraciones terapéuticas específicas para la EC en los pacientes de edad avanzada. Los estudios de autopsias han demostrado una prevalencia elevada (~60%) de la EC obstructiva en los pacientes de edad ≥ 80 años, a menudo con características de una enfermedad avanzada (por ejemplo, calcificación [80% a 90%], enfermedad multivaso [~40%] y tortuosidad) (8, 9). La hipertensión, la dislipidemia, la diabetes, la insuficiencia renal y los antecedentes de tabaquismo son todos ellos factores de riesgo bien establecidos para la EC, que se dan con frecuencia en los pacientes de edad avanzada (10, 11). No está claro si la obesidad constituye o no un factor de riesgo para la EC en los pacientes ancianos, ya que algunos estudios sugieren un riesgo menor en los pacientes más obesos, fenómeno al que se le conoce como la “paradoja de la obesidad” (12).

Se cree que las vías del estrés oxidativo y la función mitocondrial, la estabilidad genómica y los cambios epigenéticos, el metabolismo lipídico, la matriz extracelular, la coagulación/hemostasia, la inflamación y la homeostasis endotelial desempeñan un papel importante en el envejecimiento vascular (**figura 1**) (13-15). Los factores de señalización pueden contribuir a producir el remodelado tanto macro como microvascular asociado a la edad, que da lugar a una disfunción miocárdica e isquemia en los pacientes ancianos (14).

Muchos de los factores de riesgo para la aterosclerosis, como el daño del ácido desoxirribonucleico por causas endógenas o exógenas, pueden causar una disfunción endotelial (**figura 1**) (14, 16). La disfunción endotelial, que se produce en parte a través de una reducción de la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), favorece un deterioro de la mecánica vasodilatadora, una reducción de la capacidad de los vasos sanguíneos de responder adecuadamente a la lesión y un engrosamiento de la íntima, todo lo cual predispone a la EC (13, 14, 16). En los modelos preclínicos se han identificado proteínas específicas dependientes del nicotinamida-adenina-dinucleótido, denominadas sirtuinas (por ejemplo, la SIRT1) que son reguladoras importantes de la función y la homeostasis endotelial, y la disregulación de las sirtuinas puede dar lugar a una reducción de la producción de NO y una acumulación de especies moleculares de oxígeno reactivas (ROS), que en última instancia fomentan la senescencia vascular y la aparición de la aterosclerosis (14, 17-19). La senescencia de las células endoteliales y las células de músculo liso vascular, a través del acortamiento de los telómeros asociado a la edad, puede causar un mayor dete-

rioro estructural y funcional del endotelio (**figura 1**).

Se están utilizando estudios de genética y epigenética, transcriptómica, proteómica y metabolómica para identificar nuevos factores de riesgo y para caracterizar con precisión la EC y su progresión en las poblaciones de pacientes ancianos (20-23). Los cambios epigenéticos pueden dar lugar a cambios en la expresión de genes oxidantes e inflamatorios, fomentando con ello el envejecimiento cardiovascular (**figura 1**) (14). Determinados marcadores séricos, como la dehidroepiandrosterona, los factores de crecimiento fibroblásticos (por ejemplo, el FGF-23), el factor 15 de diferenciación del crecimiento y la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos en plasma, se han correlacionado con la aparición de eventos cardiovasculares en los individuos ancianos (24-27). Además, se está poniendo claramente de manifiesto el papel de la proteína C reactiva en la enfermedad cardiovascular (28, 29), y la demostración de una relación entre la proteína C reactiva, la carga de EC y los eventos cardiovasculares en los pacientes ancianos sugiere que hay un vínculo entre la inflamación y la aterosclerosis (30, 31).

Muchos de los factores de riesgo para la EC se asocian también a otros procesos patológicos en los individuos ancianos. Por ejemplo, la demencia tiene varios factores de riesgo en común con la EC (32), y la presencia de EC puede indicar un aumento del riesgo de demencia (32). La presencia de estos cambios asociados a la edad en otros sistemas orgánicos puede influir en el pronóstico y en los tratamientos cardiovasculares.

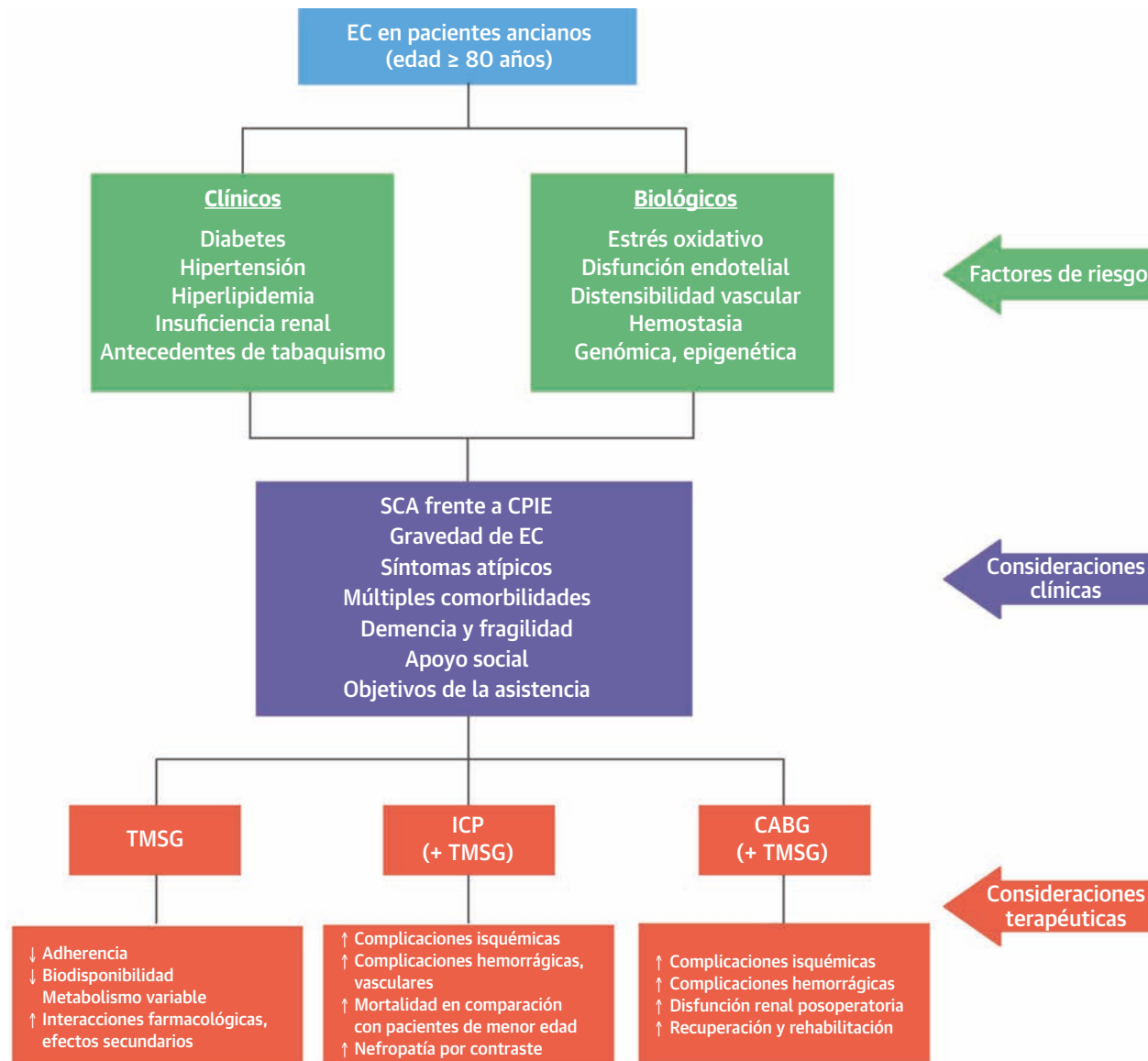
EPIDEMIOLOGÍA, DETECCIÓN Y RESULTADOS DE LA EC EN LOS PACIENTES DE EDAD AVANZADA

La prevalencia de la EC sintomática aumenta en relación directa con la edad (**figura 2**). La encuesta NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) indicó una prevalencia de enfermedad coronaria superior en los varones (30,6%) en comparación con las mujeres (21,7%) de edad ≥ 80 años en el período de 2011 a 2014 (1). Se han descrito resultados similares en el estudio FHS (*Framingham Heart Study*) y en el estudio CHS (*Cardiovascular Health Study*) (1, 33) (**figura 3A**). En el estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*), la incidencia del infarto de miocardio (IM) en los pacientes de 65 a 84 años de edad fue mayor en los pacientes negros en comparación con los blancos (**figura 3B**) (1). Una proporción sustancialmente superior de pacientes presenta una enfermedad subclínica, según sugieren los estudios

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- CAC**, calcio arterial coronario
- CABG**, cirugía de bypass arterial coronario
- CPIE**, cardiopatía isquémica estable
- EC**, enfermedad coronaria
- IAMCEST**, infarto de miocardio con elevación del segmento ST
- ICP**, intervención coronaria percutánea
- IM**, infarto de miocardio
- MACE**, eventos adversos cardiovasculares mayores
- SCA**, síndrome coronario agudo
- SCASEST**, síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
- SFA**, *stent(s)* farmacológico(s)
- TMSG**, tratamiento médico según las guías

ILUSTRACIÓN CENTRAL Factores de riesgo, características clínicas y consideraciones terapéuticas en los pacientes ancianos con enfermedad coronaria



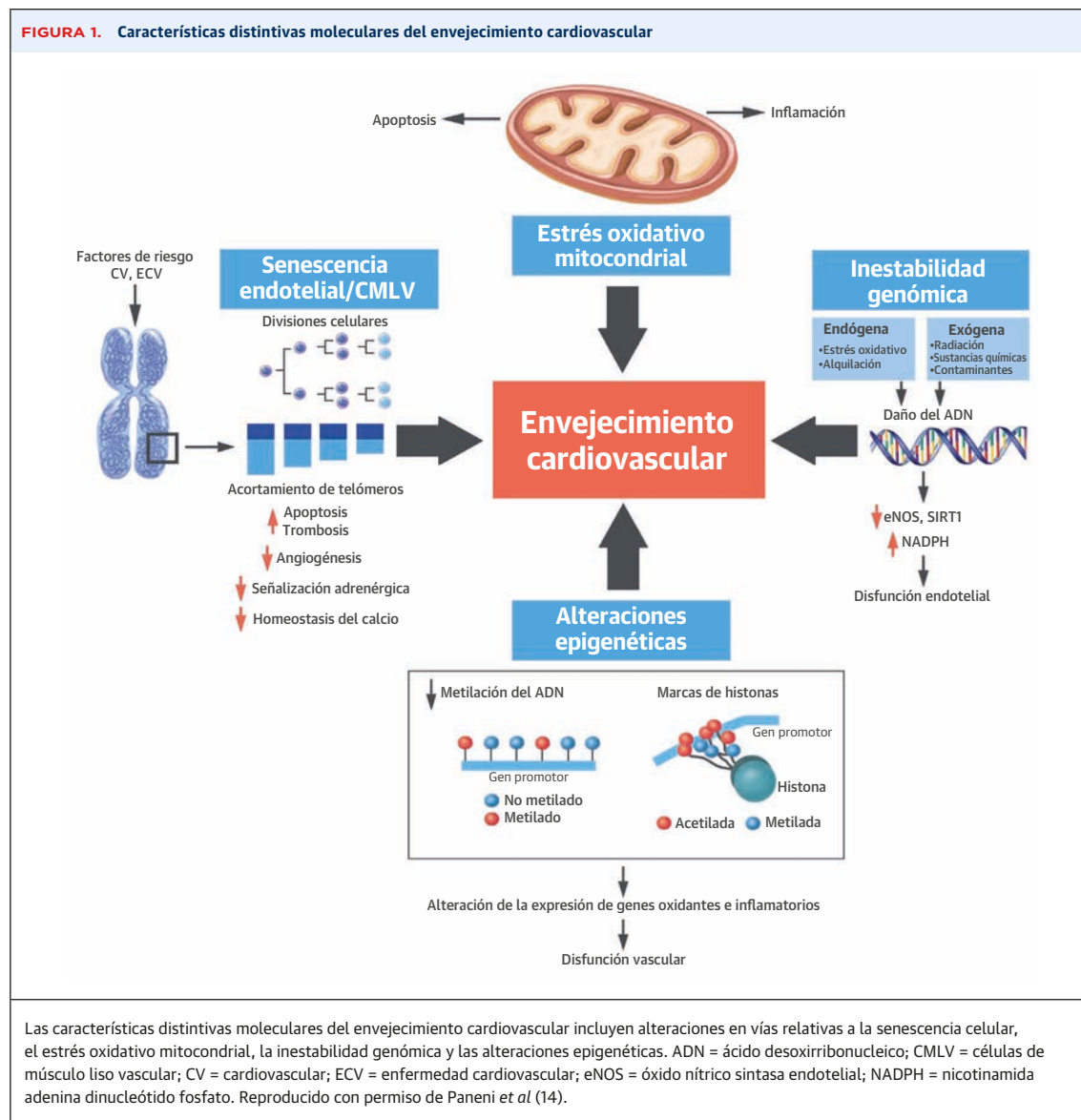
Madhavan, M.V. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(18):2015-40.

Los profesionales de la salud tienen que tener en cuenta los factores de riesgo específicos, las características clínicas y los problemas terapéuticos que contribuyen a que los pacientes ancianos con una enfermedad cardiovascular tengan peor pronóstico que los pacientes de menor edad. CABG = cirugía de bypass arterial coronario; CPIE = cardiopatía isquémica estable; EC = enfermedad coronaria; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP = intervención coronaria percutánea; SCA = síndrome coronario agudo; TMSG = tratamiento médico según las guías.

MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) y CHS, en los que se observó que de un 60% a >90% de los individuos ancianos pueden presentar signos de aterosclerosis coronaria subclínica en las evaluaciones realizadas mediante el calcio arterial coronario (CAC), el grosor de íntima-media carotídeo, la estenosis y el índice tobillo-brazo (34-36).

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ESTABLE EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

FORMA DE PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN CLÍNICA. La prevalencia y la incidencia de la cardiopatía isquémica estable (CPIE) sintomática han sido diferentes en distintos estudios en función de la definición y los métodos de

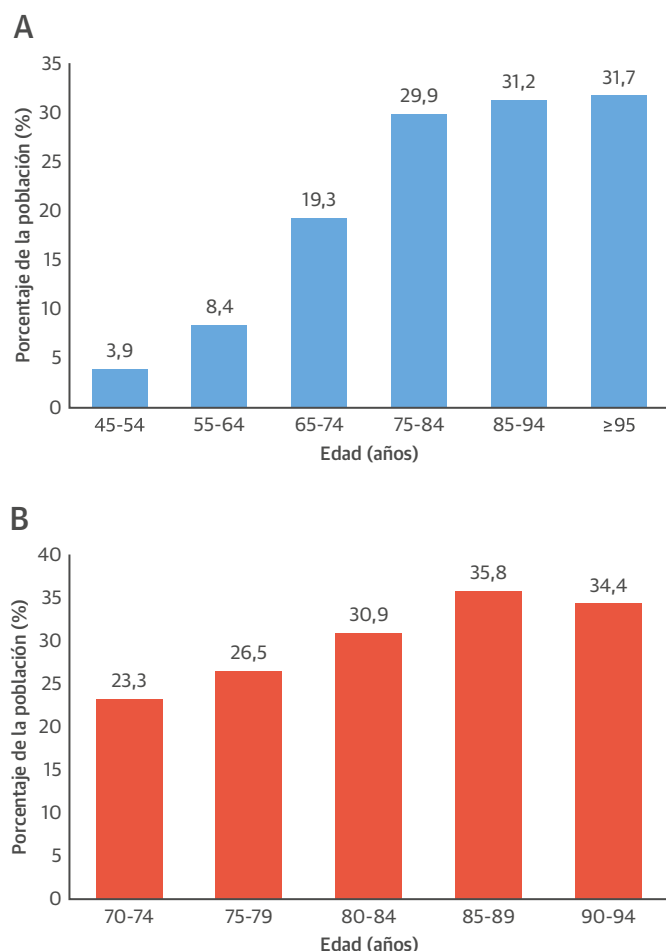


valoración utilizados. En la **tabla 1** se presentan los datos de epidemiología de la CPIE procedentes del estudio CHS, que van en el mismo sentido que los del estudio FHS (33). Los datos recientes de la encuesta NHANES (2011 a 2014) sugieren que la prevalencia de la angina (definida mediante la entrevista con el paciente o mediante el empleo de un cuestionario) puede ser ligeramente superior en las mujeres (11,8%) en comparación con los hombres (10,9%) de ≥ 80 años de edad (1).

En los pacientes ancianos es más probable que, frente a sujetos más jóvenes, la forma de presentación sea una EC del tronco común, una EC multivaso y la disfunción del ventrículo izquierdo (37-39), lo cual contribuye a una peor evolución clínica. La percepción del estado de salud global, la capacidad funcional, la cognitiva y la fragilidad, así como las preferencias del paciente, son cruciales en la

evaluación de los pacientes ancianos (3, 4). Dado que los pacientes de edad avanzada constituyen la cohorte de sujetos que fallecen por EC que muestra un crecimiento más rápido (40), serán necesarias nuevas mejoras en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la CPIE para abordar estas lagunas, en especial en aquello en lo que hay una divergencia respecto a las prioridades de asistencia de los pacientes o una contribución a su declive funcional.

Se ha demostrado que el CAC aporta una información pronóstica adicional a la de los factores de riesgo tradicionales en estudios a gran escala (41-43). La tomografía computarizada (TAC) realizada en 532 pacientes de una media de edad de 80 años en un subestudio del CHS puso de manifiesto que un 36% de los pacientes tenían signos de una EC subclínica significativa (con puntuaciones de

FIGURA 2. Prevalencia de la enfermedad coronaria sintomática

(A) Prevalencia de la enfermedad coronaria (definida como insuficiencia coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho o muerte relacionada con la EC) por deciles de edad en la cohorte inicial y la cohorte de hijos del estudio FHS (*Framingham Heart Study*) entre los años 1998 y 2002 (33). (B) Tendencias similares para la prevalencia de la enfermedad coronaria (definida como antecedentes de revascularización coronaria, infarto de miocardio o angina) en pacientes incluidos en el estudio CHS (*Cardiovascular Health Study*) hasta el año 1999 (33). EC = enfermedad coronaria.

Agatston > 400) (35). Las puntuaciones altas de CAC predijeron de manera independiente la mortalidad por cualquier causa y la EC sintomática (definida como una revascularización coronaria, IM, IM silente, angina o muerte asociada a EC) (35).

El desarrollo de una aterosclerosis subclínica en los individuos ancianos puede ser prevenible. En un estudio transversal con TAC-CAC realizado en la población tsimane de Bolivia, una etnia amazónica recolectora-horticultora, puso de manifiesto que el 65% de los individuos de entre 75 y 84 años de edad no presentaban aterosclerosis y que tan solo en un 8% había signos de aterosclerosis subclínica moderada (en comparación con el 51% de los

TABLA 1. Epidemiología de la cardiopatía isquémica estable y el infarto de miocardio en pacientes ancianos del Cardiovascular Health Study

	Intervalo de edad (años)	Global		
		Global	Varones	Mujeres
CPIE*				
Prevalencia				
	75-79	24,8	30,2	21,7
	80-84	29,3	36,6	24,6
	85-89	33,9	40,8	29,7
Incidencia				
	75-79	24,2	34,6	18,0
	80-84	30,0	38,7	24,8
	85-89	28,3	35,5	23,8
IM†				
Prevalencia				
	75-79	13,4	19,2	10,1
	80-84	14,4	21,1	10,2
	85-89	16,5	22,5	12,9
Incidencia				
	75-79	12,9	18,3	9,6
	80-84	17,1	24,5	12,5
	85-89	19,5	26,9	14,9

Los valores corresponden a % salvo que se indique lo contrario. * La prevalencia de la CPIE se define por los antecedentes de angina de pecho basados en el uso de medicación, la revascularización coronaria, el diagnóstico de un médico o el informe de alta hospitalaria hasta 1999. La incidencia de la CPIE se define por la angina de pecho diagnosticada y tratada por un médico, el dolor torácico junto con cirugía de bypass arterial coronario, la oclusión arterial coronaria o los resultados positivos de un cuestionario entre 1989 y 2000. † La prevalencia del IM se define por los antecedentes de IM basados en signos ECG, diagnóstico de un médico o informe de alta hospitalaria hasta 1999. La incidencia de IM mortal o no mortal se define mediante los certificados de defunción, registros médicos y entrevistas con médicos, personas más cercanas y testigos (IM mortal) y por los síntomas y los signos electrocardiográficos (IM no mortal) (33).

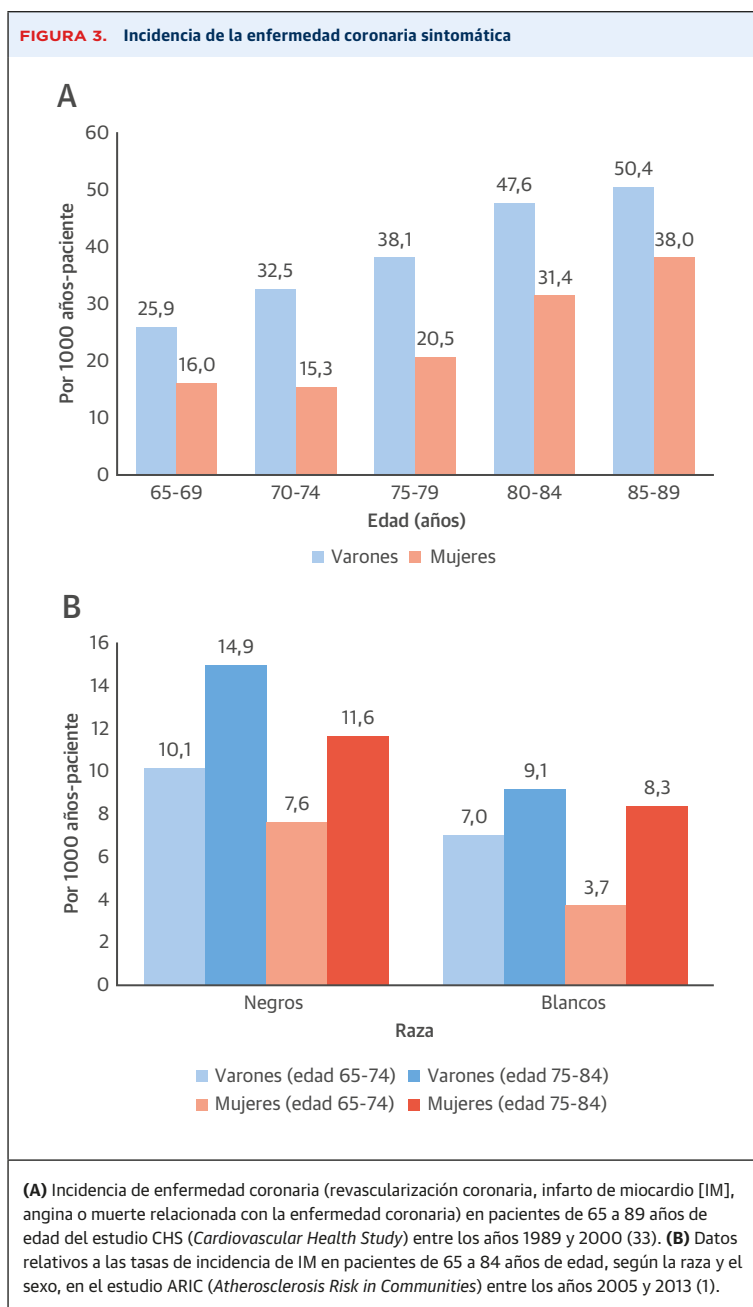
CPIE = cardiopatía isquémica estable; ECG = electrocardiograma; IM = infarto de miocardio.

pacientes de edad similar del estudio MESA) (44). La drástica reducción de la carga de EC subclínica en los tsimane resalta la importancia de la modificación de los factores de riesgo y de la genética en el desarrollo y la progresión de la EC en los pacientes de edad avanzada. De igual modo, en el estudio 3C (*Three-City*) se observó que los perfiles de estilo de vida mejores, cuantificados con el instrumento heptamétrico de la *American Heart Association* (AHA), se asociaron a una mejora de los resultados cardiovasculares en 9294 pacientes de edad avanzada (media de edad 73,8 años) (45).

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN. El diagnóstico de la CPIE en las personas de edad avanzada puede constituir un reto. Los pacientes ancianos pueden tener una forma de presentación caracterizada por síntomas inespecíficos y vagos (por ejemplo, fatiga, disnea, náuseas, vómitos o dolor mesoepigástrico/posprandial) en vez de la angina de pecho clásica (37). La presencia de un deterioro auditivo o cognitivo puede hacer que la anamnesis sea difícil y la presencia de comorbilidades cardíacas y no cardíacas concomitantes puede impedir la realización de

un estudio diagnóstico. La fragilidad, la capacidad de ejercicio limitada u otros procesos patológicos que reducen la capacidad de deambulación (por ejemplo, las enfermedades pulmonares, osteomusculares y arteriales periféricas) pueden enmascarar la percepción de los síntomas de CPIE al limitar la generación de una demanda miocárdica de oxígeno suficiente (37, 38). Aunque la presencia de anomalías electrocardiográficas (ECG) en reposo en la situación inicial puede anunciar futuros eventos adversos, la elevada prevalencia de alteraciones importantes, como ondas Q, bloqueos de rama o intraventriculares, hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones de la onda ST-T y fibrilación/flutter (aletteo) auricular en los individuos ancianos limita la utilidad del cribado mediante ECG (38, 46). La ecocardiografía transtorácica puede ser útil para la detección de la función ventricular regional y global y de la patología estructural en los pacientes ancianos (38, 47).

Las exploraciones para determinar la presencia y el grado de isquemia en los pacientes de edad avanzada requieren tener en cuenta cuidadosamente la utilidad diagnóstica y las preferencias de los pacientes y los objetivos de tratamiento. Es esencial determinar si en el paciente concreto que está siendo evaluado están indicados otros tratamientos. La prueba de estrés diagnóstica no invasiva tiene su máximo valor cuando la probabilidad pretest de CPIE del paciente es intermedia (37). Muchos pacientes ancianos tienen una tolerancia al ejercicio limitada; en 1 estudio se observó que el 33% de los pacientes en los que se realizó una prueba de estrés farmacológica no habían podido completar anteriormente una ecocardiografía con prueba de estrés de ejercicio (48). Además, no se ha observado que la prueba de Duke en cinta ergométrica prediga la muerte cardíaca o el IM en los pacientes ancianos (49, 50). En cambio, se ha demostrado que la ecocardiografía con prueba de estrés farmacológico y las exploraciones de imagen con perfusión miocárdica (IPM) con tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) permiten estratificar de manera efectiva el riesgo de los pacientes (tabla 2) (38, 48, 51-60). La IPM de SPECT farmacológica (sensibilidad del 88% a 91% y especificidad del 75% a 90%) y la ecocardiografía con prueba de estrés (sensibilidad del 85% a 90% y especificidad del 79% al 90%) tienen un rendimiento comparable (37), y los datos de un metaanálisis de 13 304 pacientes de una media de edad de 75,5 años sugirieron que ambas técnicas permiten estratificar con precisión el riesgo de los pacientes ancianos (61). En los pacientes que no pueden realizar un ejercicio físico, son necesarios los fármacos vasoactivos como la adenosina o la dobutamina para provocar un flujo coronario diferencial o una isquemia, y entre los posibles riesgos de estos fármacos se encuentran los de taquiarritmias, hipotensión e isquemia miocárdica grave, junto



con otras complicaciones (62). Sin embargo, estos fármacos pueden usarse de un modo seguro en los individuos de edad avanzada (52, 54, 56).

Es posible que las técnicas de resonancia magnética con prueba de estrés puedan tener un papel en la evaluación isquémica de los pacientes geriátricos (63), pero serán necesarios más estudios al respecto. El angio-TAC coronario es una modalidad de diagnóstico por la imagen no invasiva que permite visualizar la aterosclerosis sin necesidad de una prueba de estrés farmacológica ni de ejercicio (64). Sin embargo, los pacientes ancianos pue-

TABLA 2. Algunos estudios seleccionados de pruebas de estrés no invasivas en pacientes ancianos

Primer autor (número de la referencia)	Año	n	Media de edad	Modalidad	Diseño del estudio	Resultados
Curtis <i>et al.</i> (57)	2004	439	83,5	IPM de SPECT de estrés con vasodilatador	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	Los defectos en la IPM con el estrés fueron los predictores más potentes de la mortalidad tras una media de 2,5 años.
Zafirir <i>et al.</i> (58)	2005	162	83	IPM de SPECT de estrés de ejercicio (29%) y dipiridamol (71%)	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	La isquemia detectada mediante IPM produjo la EC y el IM no mortal tras una media de seguimiento de 3,8 años.
Chaudhry <i>et al.</i> (59)	2007	335	84	Ecocardiografía de estrés de ejercicio (33%) y dobutamina (67%)	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	La detección de la isquemia en la prueba de estrés aportó una información pronóstica adicional respecto a la de los datos iniciales en cuanto a la EC/IM no mortal tras una media de seguimiento de 2,9 años.
Hachamovitch <i>et al.</i> (51)	2009	5200	81	IPM de SPECT de estrés con ejercicio (41%) y adenosina (59%)	Análisis retrospectivo de registro prospectivo unicéntrico	La IPM permitió estratificar eficazmente el riesgo respecto a la EC tras una media de seguimiento de 2,8 años. Los datos de IPM aportaron una información adicional a la de los datos de exploraciones previas a la prueba de estrés.
Innocenti <i>et al.</i> (48)	2011	227	83	Ecocardiografía de estrés de ejercicio (42%) y dobutamina (58%)	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	Tan solo los datos de las pruebas de estrés con dobutamina tuvieron valor predictivo de la MCC y la EC/IM no mortal tras una media de seguimiento de 3 años.
Nair <i>et al.</i> (60)	2012	1093 ≥ 80 años	—	IPM con SPECT de estrés con ejercicio (10%), ejercicio-vasodilatador (16%) y farmacológico (74%)	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	La IPM con SPECT aporta una información pronóstica adicional respecto a los datos clínicos y de falta de perfusión tras una media de seguimiento de 1,9 años. Las derivaciones para un cateterismo cardíaco fueron significativamente inferiores en los pacientes ancianos en comparación con los de menor edad.
O'Driscoll <i>et al.</i> (52)	2014	550	84	Ecocardiografía de estrés con dobutamina	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	La ecocardiografía de estrés con dobutamina predijo de manera independiente la EC/IM no mortal tras una media de seguimiento de 2,1 años.
Gurunathan <i>et al.</i> (56)	2016	374	83,6	Ecocardiografía de estrés de ejercicio (8%) y dobutamina (92%)	Estudio retrospectivo de cohortes en 2 centros	La ecocardiografía de estrés predijo de manera independiente el IM no mortal pero no la MCC tras una media de seguimiento de 4,0 años.
Katsikis <i>et al.</i> (54)	2017	370	82	IPM con SPECT de estrés con adenosina	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	La IPM predijo la MCC, la EC y la EC/IM/revascularización tardía tras una media de seguimiento de 9,3 años.
Katsikis <i>et al.</i> (55)	2017	629	81	IPM con SPECT de estrés con ejercicio (41%) y farmacológico (59%)	Estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico	La IPM predijo la MCC, la EC, la EC/IM y la EC/IM/revascularización tardía tras una media de seguimiento de 9,3 años.

Tan solo se incluyen estudios con ≥ 100 pacientes. El estrés farmacológico incluye vasodilatadores o dobutamina; los vasodilatadores son adenosina y dipiridamol.
EC = muerte cardíaca; IM = infarto de miocardio; IPM = exploraciones de imagen de perfusión miocárdica; MCC = muerte por cualquier causa; SPECT = tomografía computarizada de emisión monofotónica.

den no ser capaces de aguantar la respiración durante el tiempo necesario para realizar la exploración y tienen una mayor probabilidad de presentar fibrilación auricular, disfunción renal o calcificaciones coronarias densas que pueden hacer que el angio-TAC coronario sea menos apropiado que en los pacientes jóvenes (38, 64). La IPM y la reserva de flujo fraccional determinada mediante TAC permiten identificar una EC funcionalmente significativa (65). La IPM con tomografía de emisión de positrones ha mejorado la precisión diagnóstica en comparación con la IMP de SPECT y permite detectar una isquemia balanceada; los datos preliminares de una serie de 704 pacientes de edad ≥ 75 años sugieren que se mantiene su utilidad pronóstica (66).

Las guías de la *American College of Cardiology (ACC) Foundation* y la *AHA* recomiendan considerar la posible conveniencia de una coronariografía invasiva para la CPIE en determinadas circunstancias clínicas (por ejemplo, antecedentes de muerte súbita cardíaca, arritmias con peligro para la vida o insuficiencia cardíaca) (37, 67).

Sin embargo, la falta de estudios en pacientes de edad muy avanzada impidió realizar recomendaciones específicas en los pacientes ancianos (37, 67). Cuando se contempla la posible conveniencia de un cateterismo cardíaco, es preciso considerar los riesgos de complicaciones hemorrágicas, vasculares, metabólicas y neurológicas, y la lesión renal aguda inducida por el contraste, todo lo cual se da con mayor frecuencia en los pacientes ancianos (68). Pueden producirse complicaciones vasculares graves en un 3,6% de los pacientes ancianos a los que se practica una coronariografía diagnóstica (69). Además, los pacientes ancianos con comorbilidades traumáticas/ortopédicas o de otro tipo pueden tener dificultades para mantenerse en una posición de decúbito totalmente horizontal o para tolerar la sedación utilizada para la intervención. Así pues, es esencial un enfoque personalizado para cada paciente, en el que se ponderen los posibles riesgos y beneficios de una evaluación invasiva, antes de recomendar el cateterismo cardíaco en pacientes de edad avanzada.

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS EN PACIENTES ANCIANOS

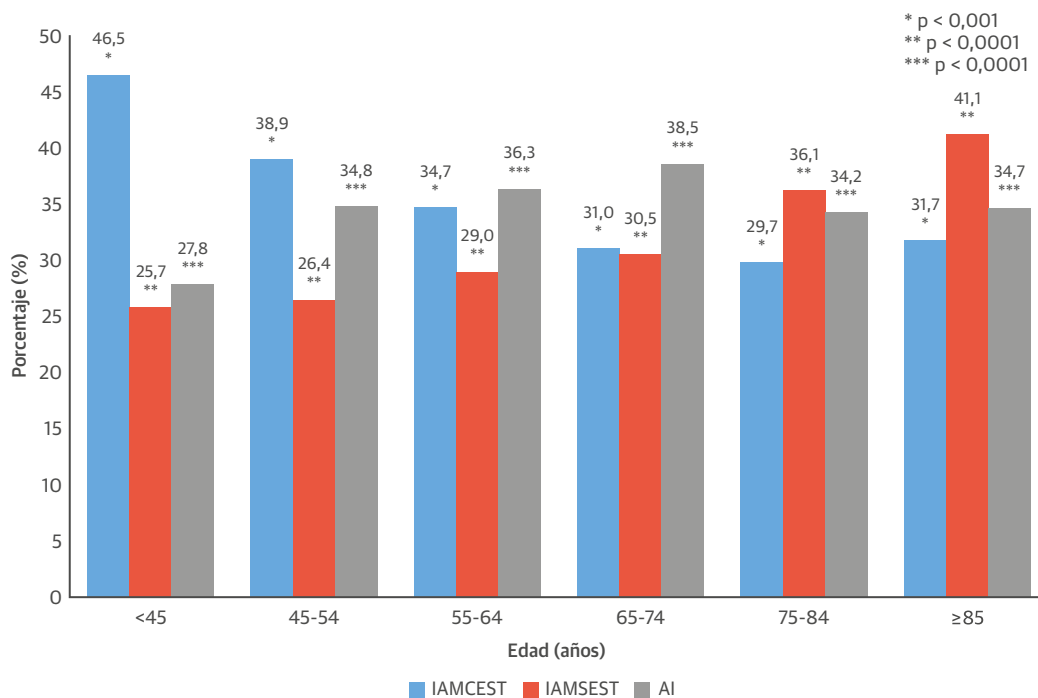
FORMA DE PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN CLÍNICA.

Los síndromes coronarios agudos (SCA) incluyen los pacientes con una presentación de isquemia miocárdica aguda o infarto a causa de una ruptura de placa, trombosis o un desequilibrio entre el aporte y la demanda que den lugar a un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) o una angina inestable (AI) (70-72). El IAMSEST y la AI se agrupan bajo la denominación de síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST). Aunque algunos pacientes con AI con biomarcadores negativos tienen un riesgo inferior y pueden ser seleccionados para el tratamiento de manera similar al de la CPIE, la guía de la ACC y la AHA sugiere que los pacientes de edad > 70 años con AI deben considerarse pacientes de riesgo elevado simplemente como consecuencia de la edad (37, 72). La prevalencia del IM en los pacientes de ≥ 80 años de edad en la encuesta NHANES fue del 17,5% en los varones y del 11,0% en las mujeres (1); se observaron resultados similares en los estudios FHS y

CHS (33). En la **tabla 1** se presentan las tasas epidemiológicas de IM en los pacientes ancianos del estudio CHS, y se observaron tendencias comparables en los eventos de IM y de enfermedad coronaria mortal en el estudio FHS (33). El IAMCEST se observa con más frecuencia en los pacientes de menor edad, mientras que el IAMSEST es más común en las poblaciones de edad avanzada, como se ha demostrado en el estudio GRACE (*Global Registry of Coronary Events*) (**figura 4**) (73). Además, los infartos silentes o no detectados pueden constituir más de una tercera parte del total de IM en los pacientes de edad avanzada, en especial en los que presentan diabetes e hipertensión (10).

Los pacientes ancianos han estado infrarrepresentados en las investigaciones clínicas (5-7) y, a pesar de que recientemente ha habido algunas mejoras a este respecto, < 10% de los ensayos realizados en el SCA han reclutado a pacientes de edad ≥ 75 años (6). Aproximadamente un 28% de los pacientes con IAMCEST y un 38% de los pacientes con SCASEST fueron de edad ≥ 75 años en los registros NRM (National Registry of Myocardial Infarction), CRUSADE (*Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress*

FIGURA 4. Comparación de las formas de presentación del síndrome coronario agudo según el intervalo de edad



El registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) sugiere que los pacientes de mayor edad tienen una mayor probabilidad de la forma de presentación clínica de IAMSEST o AI que la de IAMCEST (73). AI = angina inestable; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST = infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.

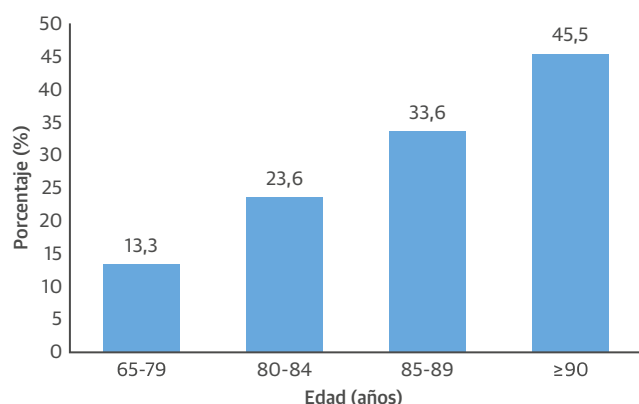
Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) y GRACE (5, 7, 70). La mortalidad del SCA aumenta con la edad (74). Las tasas de mortalidad en los pacientes con IAMCEST de edad más avanzada han oscilado entre el 13% y el 30% a los 30 días y han sido de hasta un 52% a los 3 años, según la mediana de edad, el contexto en el que se realizó el estudio, y el tipo y frecuencia de las intervenciones (7, 75, 76). Las complicaciones del IAMCEST, como la insuficiencia cardíaca, las arritmias y el bloqueo aurículo-ventricular, la ruptura miocárdica, el ictus (incluida la hemorragia intracraneal con el tratamiento fibrinolítico) y el shock cardiogénico, aumentan también de frecuencia con la edad (7, 77). En los pacientes de edad ≥ 80 años con SCASEST, las tasas de mortalidad a 30 días han oscilado entre el 12% y el 16%, y se han descrito tasas de mortalidad a 1 año del 25% (figura 5) (5, 78). Mientras que las tasas de prevalencia de la EC en los pacientes ancianos pueden estabilizarse en los individuos del grupo de edad más avanzada (figura 2), las tasas de mortalidad tras el IM continúan aumentando de manera acentuada con el envejecimiento.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN. Al igual que ocurre en la CPIE, los pacientes con SCA de mayor edad tienen una mayor probabilidad de mostrar una forma de presentación con síntomas atípicos (5). Así pues, el umbral utilizado para contemplar la posibilidad de un SCA debe ser más bajo en los pacientes ancianos con síntomas inespecíficos. La evaluación inicial debe incluir las constantes vitales, el estado respiratorio, la volemia, la perfusión de los órganos finales y el estado mental. Se recomienda en-

carecidamente la obtención de un ECG de manera temprana a la llegada al servicio de urgencias o bien a distancia en el primer contacto médico, y deben determinarse los biomarcadores cardíacos (si bien, la tasa de resultados falsamente positivos puede ser alta, como se comenta más adelante). La ecocardiografía puede servir de guía para el tratamiento en estos pacientes. Las guías actuales sobre el IAMCEST recomiendan el cateterismo cardíaco para una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria para la reperfusión en un plazo de 12 horas tras el inicio de los síntomas en los pacientes ancianos sin contraindicaciones (7, 71). Debe considerarse la posible conveniencia de un tratamiento fibrinolítico en los pacientes en los que han transcurrido menos de 12 horas desde el inicio de los síntomas si se prevé que transcurra un tiempo de > 120 minutos entre el primer contacto médico y la ICP, si bien la incidencia de la hemorragia intracraneal es más alta en los pacientes de edad avanzada (71). Se recomienda una estrategia invasiva temprana para los pacientes de edad ≥ 75 años que presentan un SCASEST, puesto que ello puede aportar una mayor reducción absoluta de la mortalidad o el IM a los 6 meses en comparación con los pacientes de menor edad (72, 79). Sin embargo, debe contemplarse la posibilidad de un enfoque conservador en los pacientes con SCASEST que no son candidatos adecuados a la revascularización debido a la evaluación de su estado funcional y cognitivo, las comorbilidades o las preferencias del paciente o la familia (5, 72).

Es necesaria una selección apropiada para optimizar los resultados en los pacientes ancianos con SCA. Las bases de datos de Medicare correspondientes al período inicial de la ICP indicaron que, en los pacientes ancianos, era significativamente menos probable la realización de un cateterismo cardíaco y una revascularización tras un IM; en comparación con lo observado en los pacientes de menor edad (74, 80, 81), y esta discrepancia persiste en la época moderna (78, 81, 82). Por ejemplo, en el estudio MINAP (*Myocardial Ischaemia National Audit Project*) se observó que, entre los años 2009 y 2010, en el 32,2% de los pacientes con IAMCEST de edad ≥ 85 años se realizó una ICP primaria, en comparación con el 52,1% de los pacientes de < 55 años (81). La estimación inadecuada del riesgo del paciente por parte del médico puede contribuir a producir un infratratamiento en los pacientes ancianos, lo que se denomina la “paradoja de riesgo-tratamiento” (83). Sin embargo, en publicaciones recientes se ha sugerido que el uso del tratamiento médico según las guías (TMSG), incluida la revascularización coronaria, está aumentando y que las diferencias de tratamiento en los pacientes ancianos con SCA están disminuyendo (81, 82, 84, 85). Serán necesarios nuevos estudios sobre la mejor forma de realizar la selección de los pacientes y mejorar el cumplimiento de las guías.

FIGURA 5. Incidencia de mortalidad en el plazo de 1 año tras el IAMSEST según la edad



El análisis del registro CRUSADE (*Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implantation of ACC/AHA Guidelines*) pone de manifiesto un aumento gradual de la tasa de mortalidad con la edad en el plazo de 1 año en los pacientes con IAMSEST de edad avanzada (78). ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; IAMSEST = infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.

IM DE TIPO 2 Y LESIÓN MIOCÁRDICA NO ISQUÉMICA EN LOS PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Dada la elevada prevalencia de los síntomas inespecíficos y de las alteraciones del ECG en la situación inicial en los pacientes ancianos, la observación de unos biomarcadores cardíacos elevados puede conducir a un falso diagnóstico de SCA en circunstancias motivadas por otros procesos clínicos. Es de destacar que los pacientes de mayor edad tienen una mayor probabilidad de presentar elevaciones de la troponina a causa de un aumento de la demanda de oxígeno miocárdica o una reducción del flujo sanguíneo (IM de tipo 2), en comparación con los individuos de menor edad (86, 87). Entre las causas frecuentes de IM de tipo 2 en los pacientes ancianos se encuentran las infecciones, anemia, insuficiencia respiratoria y arritmias. La distinción entre un IM de tipo 2 y un SCA debido a una ruptura o erosión de una placa de aterosclerosis que cause una trombosis y obstrucción (IM de tipo 1) puede resultar difícil. Aunque en los pacientes ancianos el IM de tipo 2 es probable cuando hay un riesgo elevado de EC, tan solo el ~50% de estos pacientes presentan signos de una obstrucción coronaria significativa (87). Es improbable que la ICP aporte un beneficio en el IM debido a un desajuste del aporte-demanda, y ello puede explicar en parte el menor efecto beneficioso obtenido con el abordaje invasivo sistemático en los pacientes de los subgrupos de mayor edad (39). No obstante, los pacientes con IM de tipo 2 tienen un mal pronóstico, con una mortalidad de hasta un 63% en un seguimiento de 3 años (86), lo cual es atribuible probablemente a las comorbilidades subyacentes más que al grado de mionecrosis.

Además del IM de tipo 1 y de tipo 2, las etiologías de la elevación de la troponina incluyen causas no isquémicas de mionecrosis (por ejemplo, miocarditis, traumatismo, etc.) (87). Otro factor que dificulta la distinción de la lesión miocárdica no isquémica del IM verdadero es el hecho de que los pacientes ancianos que presentan un IM tienen una mayor probabilidad de sufrir enfermedades como neumonía, insuficiencia renal e hipotensión (74), que pueden desencadenar complicaciones como el IM (88). Así pues, es prudente contemplar un diagnóstico diferencial amplio en los pacientes ancianos que presentan unas troponinas elevadas, sobre todo teniendo en cuenta que el tratamiento difiere según cuál sea la etiología. Dado que los niveles de troponina están aumentados con frecuencia en los individuos ancianos no hospitalizados (y su detección está aumentando con el empleo de métodos de análisis de troponina más sensibles) (89), los profesionales de la salud deben interpretar esas elevaciones de biomarcadores en el contexto clínico y no de forma aislada. En última instancia, interpretar el signifi-

cado de los umbrales de troponina en los individuos ancianos y en los que tienen múltiples comorbilidades para establecer un diagnóstico apropiado continuará siendo un aspecto importante con el envejecimiento de la población.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PARA LA EC EN LOS PACIENTES ANCIANOS

CONSIDERACIONES GENERALES Y ESPECÍFICAS DE LOS PACIENTES. Es preciso tener presente varias consideraciones al determinar el enfoque de tratamiento óptimo en los pacientes de edad avanzada con EC. En primer lugar, dado que los pacientes son más propensos al ictus, la disfunción renal, el compromiso respiratorio, las complicaciones hemorrágicas y la infección, establecer la presencia y la gravedad de las comorbilidades no cardíacas es esencial para determinar el perfil de riesgo-beneficio de los diversos tratamientos alternativos posibles (5, 7, 38, 39, 70, 74, 90, 91). A este respecto, es de capital importancia apreciar la distinción entre edad cronológica y edad biológica. En el estudio MESA, tras introducir un control respecto a la edad cronológica y la edad vascular (con el empleo del CAC como indicador indirecto de la edad biológica), tan solo la edad vascular predijo de forma significativa la incidencia de eventos coronarios a corto plazo (92). Sin embargo, la capacidad de modelizar, evaluar e introducir un ajuste para la distinción entre edad cronológica y edad biológica en los pacientes ancianos es imperfecta.

En segundo lugar, es de la máxima importancia realizar una evaluación de la capacidad cognitiva y funcional del paciente. Estos factores influyen en la capacidad del paciente de comunicarse, en su nivel de independencia, en la probabilidad de recuperación y en la capacidad de cumplir las pautas de tratamiento prescritas (5, 7). Además de la capacidad cognitiva, las comorbilidades psiquiátricas, como la depresión y la ansiedad, pueden influir en las estrategias de tratamiento y en sus resultados. La evidencia obtenida en el ensayo STABILITY (*Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy*) sugiere que las mujeres de edad > 65 años con una enfermedad aterosclerótica tienen una mayor probabilidad de presentar estrés psicosocial y depresión, en comparación con los varones, y que muestran una asociación más intensa entre el estrés psicosocial, la depresión y los eventos adversos (93). La fragilidad es un parámetro que se evalúa de manera creciente y que puede orientar las decisiones de tratamiento en los pacientes ancianos. La fragilidad (definida de diversas maneras) predice la aparición de eventos adversos cardiovasculares en los pacientes de edad avanzada (3, 5, 7, 94-96). Los pacientes con una capacidad cognitiva y funcional limitada pueden no alcanzar unos

objetivos relevantes con el tratamiento cuando se emplea una intervención cardíaca agresiva, y puede ser más apropiada el alivio de los síntomas y el planteamiento de la asistencia del final de la vida. De hecho, los objetivos de la asistencia y el planteamiento de la asistencia del final de la vida son cruciales en los pacientes de riesgo elevado de cualquier edad antes de tomar una decisión respecto a las medicaciones y las intervenciones. Una revisión sistemática ha resaltado la importancia de la colaboración en el establecimiento de los objetivos y de las intervenciones centradas en el paciente para los individuos de edad avanzada con una enfermedad crónica (97).

El tratamiento óptimo de la diabetes, la hipertensión y otros factores de riesgo cardiovasculares en los pacientes de edad avanzada con EC es fundamental, aunque con frecuencia se ve dificultado por los efectos secundarios y las interacciones de la medicación. Un análisis de subgrupos del estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) demostró que los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) presentaron una reducción de la variable principal de valoración consistente en IM, SCA, ictus, insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular, con un control intensivo de la presión arterial (98). A la vista de estos resultados, la Guía sobre la Hipertensión de 2017 del ACC y la AHA recomienda actualmente tratar a los pacientes adultos que presentan factores de riesgo cardiovascular, incluidos los de edad avanzada, con un objetivo de $< 130/80$ mm Hg (99). Por lo que respecta al estilo de vida, existen evidencias concluyentes relativas a la importancia de la nutrición y el mantenimiento de un peso óptimo para prevenir los posteriores eventos cardiovasculares y la fragilidad. En un análisis de 1815 varones sanos de mediana edad se observó que el sobrepeso y la obesidad se asociaban de manera significativa a la aparición de fragilidad y eventos cardiovasculares en una fase posterior de la vida, lo cual resalta la importancia de la reducción de peso durante la mediana edad (100). En el estudio 3C, una dieta saludable para el corazón y la modificación del estilo de vida se asociaron a una reducción de la mortalidad por cualquier causa en las personas de edad > 70 años (45). En los pacientes adultos en los que se produce un deterioro de la capacidad física, una dieta con suplementos de proteínas en combinación con los ejercicios de resistencia refuerza el mantenimiento de la masa muscular (101). Por consiguiente, las recomendaciones alimentarias específicas para los pacientes de edad avanzada son, en gran parte, las mismas que para los pacientes más jóvenes, con la excepción de que debe prestarse atención al contenido de sodio y debe considerarse la posible conveniencia de administrar proteínas para fortalecer la masa muscular. La Declaración Científica sobre la Prevención Secundaria a la Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica en Adultos Ancianos de la AHA señaló que el entrenamiento de ejercicio se asocia a

una prevención de las caídas, un mantenimiento de la deambulación y una mejora de la fuerza y la función muscular (102). En el estudio 3C se evaluaron también los efectos beneficiosos de la actividad física (basado en la definición de la AHA de ≥ 75 min/semana de actividad enérgica o ≥ 150 min/semana de actividad moderada) en los individuos ancianos, y se observó una asociación significativa entre el aumento de la actividad física y la reducción de la mortalidad a lo largo del tiempo (45).

Aunque la dieta, el ejercicio, la reducción de peso y el abandono del tabaco son modificaciones del estilo de vida relevantes que constituyen componentes importantes del tratamiento de la EC (38, 70), la aplicación de estas intervenciones es menos probable en los pacientes ancianos que en los de menor edad (103). En un programa sistemático en el que se resaltó el cumplimiento de la medicación, la educación sanitaria y el conocimiento básico de la asistencia sanitaria, la actividad física, el apoyo psicosocial, la modificación del estilo de vida y la rehabilitación cardíaca se observó que con ello se puede alcanzar una mejora sintomática sustancial y pueden reducirse los episodios isquémicos repetidos (104, 105). La rehabilitación cardíaca puede proporcionar efectos beneficiosos cardiovasculares importantes (mejora del índice de masa corporal y de la composición de grasa del cuerpo, los niveles de lípidos y la capacidad de ejercicio y reducción de la carga de síntomas) y también efectos favorables no cardiovasculares (cumplimiento de la dieta y el tratamiento, autocuidado, apoyo social, fuerza, estado de forma física, función cognitiva y estado de ánimo); además, en algunos estudios se ha asociado a una reducción de la mortalidad en los pacientes ancianos (106). Los pacientes de edad avanzada pueden obtener un beneficio con la rehabilitación cardíaca con independencia de la presencia de comorbilidades (107). Lamentablemente, la participación de los pacientes ancianos con EC en estos programas es deficiente (82, 104, 105). Una mayor formación de los médicos, la discusión con los pacientes y sus familiares y la programación de actividades domiciliarias personalizadas para los individuos de edad avanzada pueden aumentar la participación de los ancianos en los programas de rehabilitación cardíaca.

TRATAMIENTOS MÉDICOS PARA LA EC EN LOS PACIENTES ANCIANOS

Un uso óptimo del TMSG puede aportar un efecto beneficioso sustancial en los pacientes ancianos con EC, tanto si se les trata de forma conservadora como si se practica una revascularización (tabla 3). Los cambios que se producen con la edad en la función renal, la perfusión hepática, la composición de la masa muscular y la grasa corporal, y la reserva corporal total de agua pueden dar lugar a alteraciones de la absorción, biodisponibilidad,

TABLA 3. Tratamiento médico de la enfermedad coronaria

Clase farmacológica	Mecanismo	Indicaciones	Riesgos y beneficios
Antiagregantes plaquetarios	Inhibición de la ciclooxigenasa (ácido acetilsalicílico) y del receptor P2Y ₁₂ plaquetario (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor)	Ácido acetilsalicílico en la mayor parte de los pacientes con EC, segundo fármaco antiagregante plaquetario para el SCA y después de una ICP	Prevención de nuevos eventos isquémicos. Riesgo de hemorragia mayor.
Anticoagulantes	Inhibición de la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, factor Xa o factor IIa (trombina)	Fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica, válvulas mecánicas, otras	Reduce el riesgo de recidiva de eventos isquémicos tromboembólicos. Aumenta el riesgo de episodios hemorrágicos, en especial con un tratamiento antiagregante plaquetario concomitante.
Fármacos antianginosos	Reduce la demanda miocárdica a través de la vasodilatación o los efectos inotrópicos o cronotrópicos negativos	EC sintomática	Efecto beneficioso en la mortalidad (betabloqueadores, posiblemente nitratos) después de un IM, y mejoría sintomática. Los riesgos incluyen hipotensión, ortostatismo, síncope y bradiarritmias.
Tratamiento hipolipemiente	HMG-CoA-reductasa (estatinas) para la prevención primaria y secundaria. Estabilización de la lesión aterosclerótica/placa	Hipercolesterolemia, CPIE y SCA	Reducción de los eventos isquémicos y potencialmente de la mortalidad. Los riesgos incluyen la diabetes, el ictus hemorrágico y la miopatía.
Inhibidores de la ECA y ARA	Inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina y del receptor de angiotensina	Hipertensión, pos-SCA, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica	Reducción de las recidivas de eventos cardiovasculares. Los riesgos incluyen la elevación de la creatinina (excepcionalmente, daño renal agudo), la hiperpotasemia y la hipotensión.
Antagonistas de aldosterona	Antagonismo del receptor de aldosterona	Insuficiencia cardíaca congestiva isquémica, hipertensión arterial, aumento de las presiones venosas pulmonares	Efecto beneficioso en cuanto a la mortalidad y alivio sintomático. Hipotensión, anomalías electrolíticas y disfunción renal.
Diuréticos	Asa de Henle ascendente (diuréticos del asa)	Hipertensión, insuficiencia cardíaca con aumento de las presiones venosas pulmonares	Alivio sintomático de la insuficiencia cardíaca y la hipertensión. Hipotensión, anomalías electrolíticas y disfunción renal.

ARA = antagonista de receptores de angiotensina; CPIE = cardiopatía isquémica estable; EC = enfermedad coronaria; ECA = enzima de conversión de la angiotensina; HMG-CoA = 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A; ICP = intervención coronaria percutánea; IM = infarto de miocardio; SCA = síndrome coronario agudo.

volumen de distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos (108-110). En los pacientes de edad avanzada hay una mayor probabilidad de un bajo conocimiento de los temas de salud, demencia y falta de apoyo social, lo cual conduce a un mayor potencial de errores en la adherencia a la medicación y su administración. Además, la frecuente necesidad de numerosos medicamentos aumenta el riesgo de interacciones adversas entre fármacos y entre éstos y la propia enfermedad, así como la falta de cumplimiento del tratamiento (110, 111). Así pues, aunque asegurar el uso de un TMSG efectivo puede resultar difícil, los datos disponibles de registros y de análisis retrospectivos sugieren que su uso puede aportar un mejor resultado en los pacientes de edad avanzada (tabla 4) (81, 82, 84, 85, 112). Sin embargo, se ha identificado que una evaluación más detallada de los beneficios, riesgos y posologías de los tratamientos médicos en los individuos ancianos son áreas de investigación importantes (3).

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS Y ANTICOAGULANTES. Los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes se prescriben para la prevención primaria y secundaria de los eventos adversos cardiovasculares. Las comorbilidades, la fragilidad y las caídas frecuentes, los errores de administración de la medicación, y el uso concomitante de múltiples fármacos antitrombóticos pue-

den aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas en los pacientes adultos de edad avanzada.

Tratamiento antiagregante plaquetario. Aunque los estudios iniciales sugirieron efectos beneficiosos del ácido acetilsalicílico en la prevención primaria en pacientes ancianos, un reciente metanálisis de 6 ensayos clínicos, en los que se incluyó a pacientes de bajo riesgo de entre 65 y 94 años de edad, no mostró una reducción significativa de los eventos adversos cardiovasculares (IM, ictus o muerte de causa vascular) durante el seguimiento a largo plazo (3,7 a 10,0 años) (*hazard ratio* [HR]: 0,88, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,77 a 1,01) (109, 113). El empleo de ácido acetilsalicílico para la prevención primaria en pacientes de edad \geq 80 años puede causar más daño que beneficio, como consecuencia del aumento de las hemorragias extracraneales (114). En el *Japanese Primary Prevention Project* se observó una reducción de los IM no mortales con ácido acetilsalicílico (0,30% frente a 0,58%; $p = 0,02$) en 14.464 pacientes ancianos (media de edad de 70,5 años) con factores de riesgo para la EC (109, 115). Sin embargo, la profilaxis con ácido acetilsalicílico aumentó la tasa de hemorragias extracraneales que requirieron transfusión u hospitalización (0,86% frente a 0,51%; $p = 0,004$). Otros análisis han demostrado un aumento de las hemorragias gastrointestinales y la disfunción renal con el tratamiento de ácido acetilsalicílico en

TABLA 4. Utilización del tratamiento médico según las guías y su efecto en los resultados en pacientes ancianos

Primer autor (número de la referencia)	Año	n	Forma de presentación	Intervención	Resultados
Skolnick et al. (84)	2007	51 827 (5557 pacientes de ≥ 90 años de edad y 46 270 pacientes de 75-89 años de edad)	SCASEST	Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, betabloqueadores, inhibidores de la ECA/ARA, estatinas, cateterismo/revascularización	Los pacientes de ≥ 90 años de edad tenían con más frecuencia contraindicaciones para los tratamientos médicos agudos, y por lo tanto tenían una probabilidad significativamente inferior de recibir estos tratamientos o intervenciones. Al administrar el TMSG, los dos grupos de edad presentaron reducciones de la mortalidad intrahospitalaria, pero hubo un aumento de los eventos hemorrágicos.
Teo et al. (112)	2009	2285 (904 pacientes edad ≥ 65 años)	EC estable	Objetivos de tratamiento de PA, colesterol, modificación del estilo de vida y control de la angina en pacientes asignados aleatoriamente a TMSG o a TMSG/ICP	No hubo diferencias significativas en los objetivos terapéuticos alcanzados entre los grupos de TMSG y de TMSG/ICP en la cohorte de pacientes ancianos.
Gale et al. (81)	2012	616 011 (72 721 pacientes de edad ≥ 85 años)	SCA	Antiagregantes plaquetarios, betabloqueadores, inhibidores de la ECA/ARA, estatinas, revascularización	Todos los pacientes (incluidos los ancianos) presentaron una mejora de la mortalidad intrahospitalaria entre 2003 y 2010. Los pacientes ancianos tenían una menor probabilidad que los más jóvenes de recibir un TMSG, pero esta diferencia se reducía en el transcurso del tiempo.
Bucholz et al. (85)	2016	147 429 (media de edad 76,6 años)	SCA	Ácido acetilsalicílico, betabloqueadores, revascularización (y parámetros temporales)	El tratamiento según las guías se asoció a una mejora de la supervivencia inmediata y tardía.
Schoenenberger et al. (82)	2016	13 662 pacientes de edad ≥ 70 años	SCA	Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, betabloqueadores, inhibidores de la ECA/ARA, revascularización	Las mejoras en la adherencia al TMSG se asociaron a una reducción de la mortalidad intrahospitalaria entre 2001 y 2012.

PA = presión arterial; TMSG = tratamiento médico según las guías; SCASEST = síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; otras abreviaturas como en la tabla 3.

los pacientes de edad avanzada (109, 116). Así pues, los beneficios aportados por el ácido acetilsalicílico en la profilaxis primaria no compensan los riesgos que ésta tiene en los pacientes de mayor edad sin una EC confirmada.

En la prevención secundaria, se ha demostrado que el ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de muerte cardiovascular, IM no mortal e ictus en los pacientes de 65 a 74 años de edad con una enfermedad cardiovascular establecida (109, 113, 117). Sin embargo, hay pocos datos en pacientes de edad ≥ 80 años. Las guías actuales de ACC/AHA sugieren el empleo de un tratamiento de carga con 81 a 325 mg de ácido acetilsalicílico, seguido de 81 mg al día en los pacientes con SCA (71, 72), y 75 a 162 mg al día en los pacientes con CPE que no tienen contraindicaciones (37), de manera independiente de la edad. En el ensayo a gran escala CURRENT-OASIS 7 (*Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events—Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes*) se presentaron unas tasas combinadas de muerte de causa cardiovascular, IM o ictus a 30 días similares en los pacientes asignados aleatoriamente a la administración de 300 a 325 mg y en los asignados a 75 a 100 mg de ácido acetilsalicílico al día (HR: 0,97; IC del 95%: 0,86 a 1,09; $p = 0,61$); los resultados observados en los subgrupos fueron coherentes en los pacientes de

edad >65 años (118). Hubo un ligero aumento de la incidencia de hemorragias menores (pero no de la de hemorragias mayores) con el empleo de la dosis superior de ácido acetilsalicílico. No se sabe si el empleo de una administración crónica de dosis de ácido acetilsalicílico aún más baja puede tener una eficacia similar, con una mejora del perfil de seguridad en los pacientes ancianos.

Los eventos vasculares recurrentes en pacientes ancianos tratados con ácido acetilsalicílico (a lo que se denomina “fracasos del ácido acetilsalicílico”) pueden deberse a una reducción de la biodisponibilidad del ácido acetilsalicílico o a una resistencia a este fármaco (119). Los antagonistas de receptores plaquetarios P2Y₁₂ (por ejemplo, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor) se prescriben también con frecuencia en pacientes con EC. El clopidogrel aporta una profilaxis primaria eficaz en los pacientes con factores de riesgo para la EC, y una CPE conocida que no toleran el ácido acetilsalicílico (119). Cuando se añadió el clopidogrel al ácido acetilsalicílico en pacientes de edad > 65 años con un SCASEST en el ensayo CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events*), este fármaco redujo la tasa combinada de muerte de causa cardiovascular, IM e ictus a 1 año, en comparación con el empleo de ácido acetilsalicílico en monoterapia, aunque a costa de un aumento de las hemorragias (120). En análisis posteriores de estu-

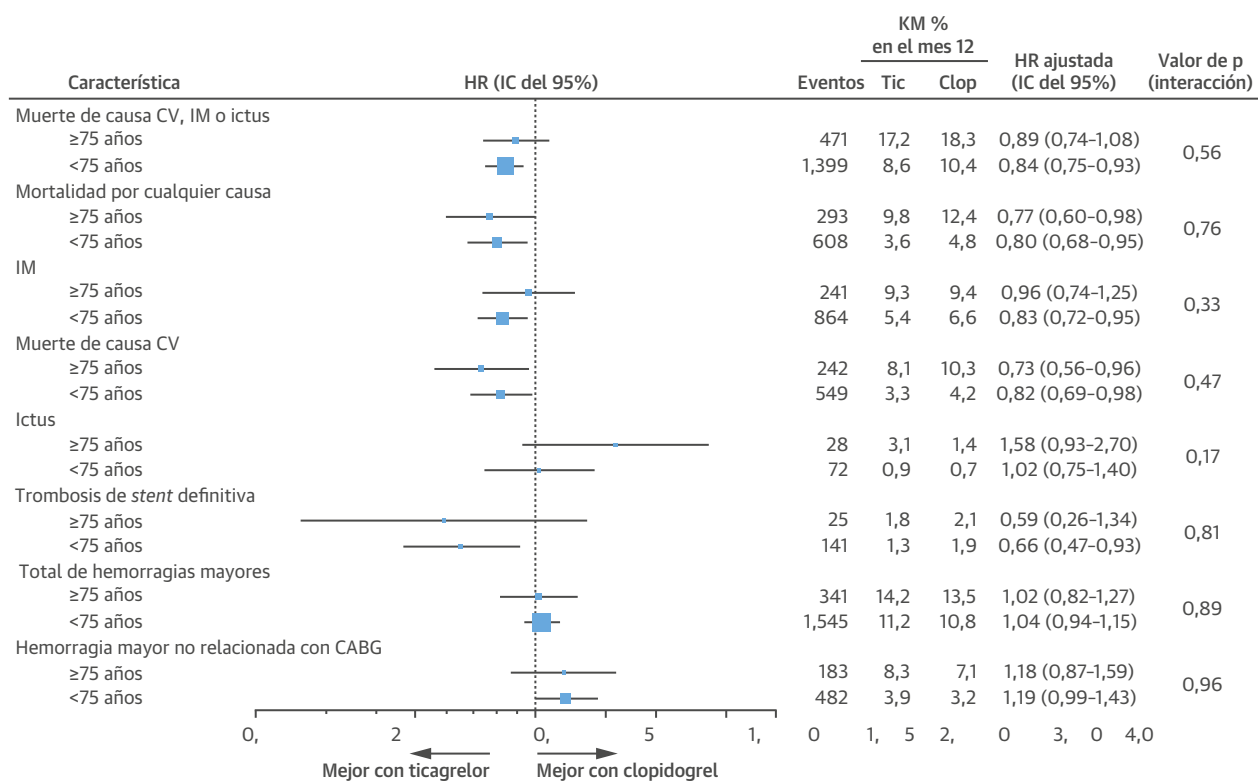
dios de menor tamaño se ha sugerido que los pacientes de edad >75 años que reciben un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble (TAPD) con clopidogrel y ácido acetilsalicílico presentan unas tasas de episodios de hemorragia mayor significativamente superiores que las de los pacientes de menor edad (121), si bien el empleo de dosis de carga de ≥ 300 mg (en comparación con las de <300 mg) no se asoció a un aumento de las hemorragias en los pacientes de edad ≥ 75 con IM (122).

Un fármaco más potente como prasugrel no mostró un beneficio clínico neto (muerte, IM, ictus o hemorragia mayor según criterios TIMI [*Thrombolysis In Myocardial Infarction*] asociado a la cirugía de bypass arterial coronario [CABG]) en los pacientes de edad ≥ 75 años tratados con ácido acetilsalicílico que tenían un SCA y habían sido tratados con una ICP en el ensayo TRITON-TIMI 38 (HR: 0,99; IC del 95%: 0,81 a 1,21; $p = 0,92$) en comparación con clopidogrel (123). Con prasugrel hubo un aumento de las hemorragias mortales o con peligro para la vida. Así pues, no se recomienda el uso de prasugrel en

pacientes de edad ≥ 75 años, aunque puede contemplarse su empleo en pacientes seleccionados en los que el riesgo isquémico es especialmente elevado y no hay contraindicaciones absolutas (109). Se dispone de una dosis diaria reducida (5 mg, en vez de los 10 mg habituales) para el uso en pacientes ancianos o de peso corporal bajo. En el ensayo ANTARCTIC (*Assessment of a Normal versus Tailored Dose of Prasugrel after Stenting in Patients Aged >75 years to Reduce the Composite of Bleeding, Stent Thrombosis and Ischemic Complications*) se comparó el prasugrel con el clopidogrel en 877 pacientes de edad ≥ 75 años a los que se practicó una ICP por un SCA, con el empleo de una supervisión de la función plaquetaria para el ajuste de la posología del prasugrel (124). La variable de valoración combinada principal formada por la muerte de causa cardiovascular, el IM, el ictus, la trombosis del *stent*, la revascularización urgente o la hemorragia, a 1 año, no mostró diferencias significativas entre los grupos (124).

A diferencia del clopidogrel y el prasugrel, el ticagrelor es un fármaco potente que inhibe de forma reversible

FIGURA 6. Análisis de subgrupos de los resultados clínicos según la edad (< 75 y ≥ 75 años) y tratamiento antiagregante plaquetario (ticagrelor o clopidogrel) en el ensayo PLATO



Los efectos beneficiosos observados con el ticagrelor por lo que respecta a la variable de valoración principal combinada (mortalidad por cualquier causa, IM, muerte de causa CV y trombosis de *stent*) fueron uniformes en los pacientes de < 75 y ≥ 75 años de edad. CABG = cirugía de bypass arterial coronario; Clop = clopidogrel; CV = cardiovascular; HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confianza; IM = infarto de miocardio; KM = valor estimado de Kaplan-Meier; PLATO = *Platelet Inhibition and Patient Outcomes*; Tic = ticagrelor. Reproducido con permiso de Husted et al. (125)

el receptor P2Y₁₂ plaquetario (109). En el ensayo PLATO (*Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes*) se incluyó en la aleatorización a 18 624 pacientes con SCA (2878 [15,5%] de los cuales tenían ≥ 75 años de edad) a los que se asignó ticagrelor o clopidogrel, seguido de un tratamiento invasivo o conservador (125). El ticagrelor redujo los episodios observados a 1 año en la variable de valoración principal combinada formada por la muerte por cualquier causa, el IM y el ictus, y se observaron reducciones significativas de las muertes de causa cardiovascular y las muertes por cualquier causa con el ticagrelor, incluidas la del subgrupo de pacientes de edad avanzada (**figura 6**) (109, 125). No hubo un aumento significativo de las hemorragias mortales o con peligro para la vida con el empleo del ticagrelor en comparación con el del clopidogrel en los pacientes jóvenes o ancianos, si bien las hemorragias mayores no asociadas a CABG fueron más frecuentes. Así pues, en los pacientes ancianos sin contraindicaciones en los que es necesario un TAPD para la prevención secundaria tras un SCA, existen evidencias sólidas que respaldan que se contemple el uso de ticagrelor como inhibidor de P2Y₁₂ de elección.

La duración óptima del TAPD en los pacientes con un SCA y después de una ICP es una cuestión que ha sido ampliamente investigada (126, 127). En general, la edad avanzada es un factor de riesgo más importante para las complicaciones hemorrágicas que para la reaparición de eventos isquémicos tras la revascularización (128, 129). En consecuencia, después de la ICP, en los pacientes ancianos puede considerarse la posible conveniencia de un TAPD abreviado (por ejemplo, 3 a 6 meses tras la ICP en la CPIE, 6 a 12 meses en el SCA), en función de los demás factores de riesgo existentes (128, 129). Los *stents* metálicos sin recubrimiento y ciertos *stents* farmacoactivos (SFA) pueden permitir una retirada del TAPD al cabo de 1 mes (130), y por consiguiente puede ser preferible su uso en los pacientes ancianos con un riesgo hemorrágico alto. En el ensayo SENIOR recientemente presentado, se observó que, en los pacientes de edad ≥ 75 años tratados con *stents* liberadores de everolimus fabricados con un polímero reabsorbible, el empleo de un TAPD durante 1 y 6 meses en la CPIE y el SCA, respectivamente, era seguro, y producía una reducción del 29% en la variable de valoración formada por la mortalidad por cualquier causa, el IM, el ictus y la revascularización a 1 año, en comparación con lo que ocurría con los *stents* metálicos sin recubrimiento (131). Puede administrarse conjuntamente una profilaxis con un inhibidor de la bomba de protones para reducir el sangrado gastrointestinal en los pacientes de mayor edad tratados con un TAPD, sobre todo en los que tienen antecedentes de hemorragia gastrointestinal previa (129).

Tratamiento anticoagulante agudo y crónico. Se recomienda una anticoagulación terapéutica en la fase hospi-

talitaria inicial en los pacientes con un SCA (71, 72). La heparina no fraccionada (HNF) no se elimina por vía renal (lo cual constituye una característica favorable en los pacientes con enfermedad renal) y su efecto puede revertirse con protamina en caso de hemorragia o de empleo de una intervención. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como la enoxaparina, se eliminan por vía renal y requieren un ajuste de la dosis en los pacientes de edad ≥ 75 años o que presentan una insuficiencia renal (109). En el ensayo A to Z (*Aggrastat to Zocor*) se observaron tendencias no significativas a una menor frecuencia de muertes, recurrencia del IM o isquemia refractaria, sin que hubiera un aumento del riesgo hemorrágico en los 7 días siguientes a la aparición de un SCA con el empleo de HBPM en comparación con el de HNF en pacientes de edad ≥ 65 años (132). El ensayo SYNERGY (*Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization, and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors*) mostró una eficacia similar pero con unas tasas de hemorragia superiores en los pacientes con SCA de mayor edad tratados con HBPM en comparación con los tratados con HNF (133). Otros ensayos en los que se han comparado las HBPM con la HNF tras la fibrinólisis para el IAMCEST han proporcionado también resultados contradictorios por lo que respecta a las características comparativas de seguridad y eficacia de la HNF y las HBPM en los pacientes de edad avanzada (109).

El fondaparinux es un inhibidor indirecto del factor Xa que es eliminado en gran parte por vía renal, y está contraindicado en los pacientes con una insuficiencia renal grave (109). En el ensayo OASIS-5 se demostró una eficacia similar y una reducción de las hemorragias con el empleo del fondaparinux en comparación con la enoxaparina, en pacientes de edad ≥ 65 años con un SCASEST tratados de forma conservadora (sin empleo sistemático de un cateterismo cardiaco) (134). El análisis de subgrupos del ensayo OASIS-6 sugirió un beneficio uniforme de reducción de las muertes o los IM con el fondaparinux en los individuos de edad ≥ 69 años en comparación con la heparina en pacientes con un IAMCEST no seleccionados para una ICP primaria (135). Sin embargo, este estudio no presentó de manera específica los resultados obtenidos en los pacientes de edad ≥ 80 años, y el fondaparinux no se emplea como anticoagulante en los pacientes a los que se practica una ICP primaria, debido al riesgo de trombosis del catéter.

En los pacientes ancianos hay con frecuencia otras indicaciones para la anticoagulación oral crónica, como la fibrilación auricular y la enfermedad tromboembólica. En un total de 973 pacientes de edad ≥ 75 años incluidos en el ensayo BAFTA (*Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged*), el riesgo anual de la variable de valoración primaria combinada formada por ictus, hemorragia intracraneal o embolia clínicamente relevante, fue

inferior en los pacientes a los que se administró warfarina en comparación con los tratados con ácido acetilsalicílico (1,8% frente a 3,8%; riesgo relativo: 0,48; IC del 95%: 0,28 a 0,80; $p = 0,003$), y el riesgo anual de hemorragia extracraneal no mostró diferencias significativas entre los grupos (1,4% frente a 1,6%; RR: 0,87; IC del 95%: 0,43 a 1,73; $p = 0,67$) (116, 136). El ácido acetilsalicílico es considerablemente menos eficaz que la anticoagulación en la prevención del ictus en los pacientes con FA, y el beneficio aportado por la warfarina es uniforme en los pacientes de menor y de mayor edad (137). No obstante, la warfarina es difícil de utilizar de un modo seguro y está involucrada con frecuencia en eventos adversos en los adultos de edad avanzada (109).

Los anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K, que inhiben de manera directa la trombina (factor IIa), como el dabigatrán, y los inhibidores del factor Xa como el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán, tienen menos interacciones farmacológicas y alimentarias, no requieren una monitorización y pueden mostrar un perfil de seguridad y efectividad más favorable en los pacientes ancianos, en comparación con la warfarina, incluido un mejor riesgo de hemorragia intracraneal (138). Los resultados de seguridad y eficacia de estos fármacos han sido, en general, uniformes en los adultos de mayor y de menor edad (109, 138).

Los pacientes de edad avanzada con indicaciones específicas para la anticoagulación oral crónica y signos de EC, en los que son necesarios también fármacos antiagregantes plaquetarios constituyen una cohorte que plantea un verdadero reto para aplicar un tratamiento de manera segura. En un total de 4959 pacientes de edad avanzada (media de edad ~77 años) con IM agudo y FA a los que se implantaron *stents* coronarios en el *National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry - GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines)*, el empleo de un tratamiento triple (anticoagulación oral crónica más TAPD) se asoció a un aumento de las tasas a 2 años de hemorragia intracraneal (3,4% frente a 1,5%; $p < 0,0001$) y de reingreso por hemorragia (17,6% frente a 11,0%; $p < 0,0001$), con unas tasas similares de eventos isquémicos (incluidos el ictus) en comparación con el tratamiento con el TAPD solo (139). De igual modo, el tratamiento triple fue el que se asoció al riesgo máximo de eventos hemorrágicos, sin una reducción significativa de los eventos isquémicos, en comparación con el TAPD en 7619 pacientes de edad avanzada (media de edad de 80 años) con FA e IAM-SEST en el registro CRUSADE (140). Los investigadores de los ensayos WOEST (*What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting*), PIONEER AF-PCI (*Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a*

Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention) y RE-DUAL PCI (*Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention*) estudiaron nuevas estrategias para reducir al mínimo el riesgo hemorrágico en los pacientes tratados con anticoagulación crónica a los que se implantaron *stents* coronarios (eliminación del empleo de ácido acetilsalicílico en el WOEST, ajuste de la dosis de rivaroxabán con un tratamiento antiagregante plaquetario simple o doble en el PIONEER AF-PCI, y reducción al mínimo de la duración del empleo de ácido acetilsalicílico con 2 dosis de dabigatrán en el RE-DUAL PCI). En los 3 ensayos se demostraron reducciones significativas de los eventos hemorrágicos sin un aumento de las complicaciones isquémicas en cohortes de pacientes con una media de edad de 70 años (141-143). Aunque estos estudios no tuvieron la potencia estadística necesaria para descartar un aumento del número de eventos adversos isquémicos, considerados en conjunto respaldan que se contemple un uso abreviado del ácido acetilsalicílico después de la implantación de *stents* coronarios en los pacientes que necesitan una anticoagulación oral crónica.

Por último, en el ensayo COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) se demostró que la combinación de dosis bajas de rivaroxabán y ácido acetilsalicílico es más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo, para reducir la tasa de la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, el IM y el ictus, en pacientes con enfermedad coronaria estable o enfermedad vascular periférica, en todos los grupos de edad (144). Sin embargo, hubo un aumento significativo de los eventos hemorrágicos mayores con la adición de rivaroxabán en pacientes de edad ≥ 75 años (HR: 2,12; IC del 95%: 1,50 a 3,00) (144), lo cual resalta nuevamente la necesidad de evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de los tratamientos médicos en los adultos de edad avanzada. Concretamente, los pacientes ancianos tienen mayor propensión a la hemorragia y a la polifarmacia, y ello aumenta los riesgos, por lo que la simplificación de la anticoagulación en las pautas de medicación globales es una vía de futura investigación.

TRATAMIENTO CON ESTATINAS. Se ha realizado un número limitado de ensayos aleatorizados para evaluar el tratamiento con estatinas en pacientes de edad >75 años (145). En un metanálisis de 8 estudios con un total de 24 674 pacientes sin antecedentes de EC (media de edad de 73 años), el inicio de un tratamiento con estatinas (en comparación con placebo) redujo significativamente el

riesgo de IM en un 39,4% y el de ictus en un 23,8% tras una media de seguimiento de 3,5 años, sin que se redujera significativamente la mortalidad (146). La pravastatina mostró reducciones significativas de la muerte de causa cardiovascular, y el IM no mortal en un seguimiento de 3 años en 5804 pacientes de una media de edad de 75 años y una enfermedad cardiovascular establecida o factores de riesgo para ella en el ensayo PROSPER (*Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease*) (147). Los pacientes de 75 a 80 años de edad (n = 1263) del *Heart Protection Study* presentaron unas tasas de MACE a 5 años significativamente inferiores con el empleo de estatinas para la profilaxis secundaria (148). Estos datos respaldan el beneficio aportado por el tratamiento con estatinas para la prevención primaria y secundaria de los eventos cardiovasculares en los pacientes de edad avanzada.

Las recomendaciones actuales de ACC/AHA para la prevención primaria consisten en iniciar el tratamiento con estatinas en los pacientes de edad ≥ 21 años con un colesterol de lipoproteínas de baja densidad ≥ 190 mg/dl (clase I, nivel de evidencia: B), y en considerar el posible uso del tratamiento en pacientes seleccionados de edad > 75 años con un nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad < 190 mg/dl (clase IIb, nivel de evidencia: C) (145). Sin embargo, los pacientes de edad > 80 años han estado insuficientemente representados en los estudios previos, y es preciso tener en cuenta las comorbilidades de los pacientes, la seguridad, los objetivos de la asistencia y el riesgo de eventos clínicos, antes de iniciar la administración de estatinas para una prevención primaria en los individuos muy ancianos que tienen una esperanza de vida limitada (145). El estudio STAREE (*Statins for Reducing Events in the Elderly*) para el que se está reclutando actualmente a pacientes, evalúa la eficacia de 40 mg de atorvastatina en la prevención primaria en ~12 000 individuos de edad > 70 años (149).

Las guías sugieren evaluar las contraprestaciones de la reducción del riesgo, las interacciones con otros fármacos y las preferencias del paciente antes de iniciar una prevención secundaria en pacientes de edad > 75 años (clase IIa, nivel de evidencia: B) (145). Las recomendaciones señalan también que es razonable continuar el tratamiento para la prevención secundaria en pacientes ancianos que toleran bien las estatinas. A pesar de que las guías recomiendan una posología de intensidad moderada en los individuos ancianos, la evidencia reciente sugiere que el empleo de estatinas de alta intensidad para la prevención secundaria en pacientes ancianos (76 a 84 años de edad) se asocia a una reducción significativa de las tasas de mortalidad a 1 año (150).

Tanto los pacientes como quienes les prestan asistencia deben ser conscientes de los posibles efectos secundarios del tratamiento con estatinas, que incluye la diabetes,

el ictus hemorrágico y, excepcionalmente, la miopatía grave y la rabdomiólisis (151). La evidencia que sugiere que las estatinas tienen una influencia negativa en la función renal es limitada, y la aparición de lesiones hepáticas con el uso de estatinas es muy infrecuente (151). Se ha expresado también una preocupación respecto a la pérdida de memoria o el deterioro cognitivo en relación con el tratamiento de estatinas, pero en los estudios a gran escala no se observó una relación directa (151).

FÁRMACOS ANTIANGINOSOS. El bloqueo β reduce la demanda miocárdica y los síntomas de EC. Los betabloqueadores tienen efectos beneficiosos en el remodelado ventricular (37) y reducen la mortalidad temprana después de un IM (110, 152), sobre todo en pacientes con una función ventricular izquierda reducida (110). Un amplio análisis retrospectivo ha sugerido que el beneficio de mortalidad obtenido con el uso de betabloqueadores después de un IM puede ampliarse a los pacientes de 75 a 84 años de edad (HR: 0,88; IC del 95%: 0,81 a 0,98) y a los de ≥ 85 años (HR: 0,88; IC del 95%: 0,78 a 0,99) (153). En un reciente estudio de cohorte prospectivo multicéntrico, de individuos de menor edad con IM agudo, sin insuficiencia cardíaca ni disfunción del ventrículo izquierdo, se ha puesto en duda que los beneficios de supervivencia iniciales aportados por los betabloqueadores se mantengan en un seguimiento a más largo plazo (154). Sin embargo, la mayoría de los ensayos aleatorizados de los betabloqueadores han excluido a los pacientes de edad avanzada (110, 155). Debe tenerse precaución al administrar un tratamiento con betabloqueadores en pacientes ancianos con hipotensión, con insuficiencia cardíaca o alteraciones del sistema de conducción, o con comorbilidades como una enfermedad pulmonar crónica grave (110).

Los calcioantagonistas pueden usarse en pacientes que no toleran el bloqueo β para reducir la angina (37). A diferencia de lo que ocurre con el bloqueo β , no se ha observado un beneficio en cuanto a la mortalidad con el empleo de calcioantagonistas en pacientes de edad avanzada con EC (152), y debe evitarse el uso de estos fármacos en los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica (110). La disminución del flujo sanguíneo hepático y de la capacidad metabólica con la edad puede influir en los niveles séricos de los calcioantagonistas, lo cual obliga a realizar un ajuste cuidadoso de la dosis en los pacientes ancianos (110). Los posibles efectos secundarios consisten en hipotensión, arritmias, edema de extremidades inferiores, estreñimiento e interacción con otros medicamentos (37). El empleo concomitante de calcioantagonistas y betabloqueadores puede causar bradiarritmias, bloqueo aurículo-ventricular y asistolia, y el riesgo de estos trastornos es superior en los pacientes ancianos (110).

Los nitratos reducen los síntomas de angina y de congestión pulmonar. Aunque generalmente no se cree que aporten un beneficio en cuanto a la mortalidad, en 1 ensayo aleatorizado, el tratamiento con nitratos, conjuntamente con lisinopril (pero no por sí solos) redujo la variable de valoración combinada de muerte, insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción del ventrículo izquierdo a los 6 meses de un IM en un grupo de 2649 pacientes de edad >70 años (156). Es preciso tener precaución para evitar la hipotensión con los nitratos, en especial en pacientes con un SCA que pueden tener una depleción de volumen a causa de una ingesta baja, náuseas y vómitos.

La ranolazina, un inhibidor de la corriente tardía de entrada de sodio, reduce la angina de esfuerzo (37). Un análisis retrospectivo de 2 ensayos prospectivos aleatorizados sugirió la eficacia de tratar los síntomas de CPIE tanto en pacientes ancianos (≥ 70 años de edad) como en pacientes más jóvenes (< 70 años de edad); sin embargo, los efectos secundarios como el estreñimiento y las náuseas con las dosis altas de ranolazina fueron más frecuentes en los pacientes de edad avanzada (157). Más recientemente, el ensayo RIVER-ICP (*Ranolazine in Patients with Incomplete Revascularization after Percutaneous Coronary Intervention*) no mostró un beneficio con el empleo de ranolazina para reducir la revascularización motivada por isquemia o la hospitalización sin revascularización, en pacientes con antecedentes de angina y una revascularización incompleta tras la ICP, con independencia de la edad; no obstante, en los pacientes con una mayor carga de angina la ranolazina aportó de hecho un alivio superior al observado con el placebo (158). El fármaco puede ser una adición útil en los pacientes ancianos que presentan angina cada día o cada semana y no son candidatos a una revascularización.

La ivabradina puede reducir la angina al modular la frecuencia cardiaca a través del nodo sinusal, con lo que se reduce la demanda miocárdica (110). Un análisis retrospectivo de 382 octogenarios del estudio REDUCTION (*Reduction of Ischemic Events by Reduction of Heart Rate in the Treatment of Stable Angina with Ivabradine*) puso de manifiesto una mejora significativa de la frecuencia cardiaca, la necesidad de un tratamiento concomitante con nitratos y los síntomas anginosos con el empleo de ivabradina, y la tasa de eventos adversos fue baja (159).

OTRAS MEDICACIONES. Se ha estudiado el uso de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina en pacientes ancianos con EC. En el estudio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), los pacientes de edad ≥ 70 años con enfermedad cardiovascular tratados con ramipril en comparación con los tratados con placebo presentaron unas tasas inferiores de IM, ictus y muerte a

los 5 años (160). Como se ha indicado antes, lisinopril administrado junto con nitratos en la situación posterior a un IM produjo una reducción de las tasas de eventos adversos a los 6 meses en los pacientes de edad >70 años (156).

Aunque el antagonismo de la aldosterona mostró una ventaja de mortalidad en el estudio EPHEsus (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) en pacientes que habían sufrido un infarto (155, 161), no se apreció una reducción significativa en una cohorte de pacientes de edad ≥ 65 años. Es probable que los diuréticos no prolonguen la esperanza de vida en los pacientes ancianos con cardiopatía isquémica, aunque sí permiten tratar de manera efectiva la hipertensión y los síntomas de insuficiencia cardiaca. Está justificada una supervisión estricta del bloqueo del sistema renina-angiotensina y el uso de diuréticos en los pacientes ancianos con un riesgo de insuficiencia renal, anomalías electrolíticas e hipotensión.

ESTRATEGIAS DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

REVASCULARIZACIÓN, REPERFUSIÓN Y TRATAMIENTO MÉDICO. En la **tabla 5** se presentan algunos de los estudios en los que se ha evaluado el tratamiento de la EC en pacientes de edad ≥ 80 años.

Cardiopatía isquémica estable. En el registro CASS (*Coronary Artery Surgery Study*), un total de 1491 pacientes de edad ≥ 65 años con CPIE, no aleatorizados, fueron tratados con CABG o con tratamiento médico (162). La revascularización se asoció a una mejora de las tasas de alivio sintomático de la angina y a un beneficio de supervivencia en los pacientes de mayor riesgo. El único ensayo realizado en una población exclusivamente anciana fue el TIME (*Trial of Invasive Versus Medical Therapy in Elderly Patients with Chronic Symptomatic Coronary-Artery Disease*), en el que 305 pacientes de ≥ 75 años de edad (media de edad 80 años) con angina crónica refractaria a, como mínimo, 2 fármacos antianginosos fueron asignados aleatoriamente a la angiografía y revascularización invasiva (con ICP o CABG) o a un TMSG (163). Hubo una mejora de los índices de calidad de vida y los MACE (muerte, IM no mortal o reingreso por SCA) con la estrategia invasiva temprana, a los 6 meses (19% frente a 49%; $p < 0,0001$) (163). Sin embargo, a los 4 años, las tasas de MACE no mostraron diferencias significativas entre los grupos (164), debido en parte al elevado porcentaje de pacientes que pasaron al otro grupo de tratamiento. En el ensayo COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*), no se observaron diferencias en los

TABLA 5. Algunos estudios seleccionados en los que se han evaluado estrategias de tratamiento para la enfermedad coronaria en pacientes ancianos

Primer autor (número de la referencia)	Año	n	Media de edad (años)	Forma de presentación clínica	Intervención	Diseño del estudio	Resultados
Investigadores de TIME (163, 164)	2001	305	80	CPIE	Coronariografía/ revascularización invasiva o TMSG en la CPIE	ECA multicéntrico	Mejoras significativas en la variable de valoración principal de la calidad de vida a los 6 meses y en los eventos adversos cardiovasculares mayores (muerte, IM no mortal u hospitalización por SCA) con indicios de un aumento temprano del riesgo de mortalidad en los pacientes asignados aleatoriamente a la estrategia invasiva temprana. Estas diferencias entre los grupos de tratamiento se difuminaron en la evaluación realizada a 1 año.
Graham et al. (165)	2002	21 573 (983 ≥ 80 años)	—	Pacientes no seleccionados (<i>all-comers</i>)	Tratamiento médico, ICP o CABG	Análisis observacional de registro prospectivo multicéntrico	El subgrupo de pacientes de edad ≥ 80 años tratado con revascularización con ICP y CABG presentó mejoras significativas de la supervivencia a 4 años en comparación con el tratamiento médico. Las tasas de supervivencia a 4 años ajustadas fueron numéricamente inferiores en los pacientes de edad ≥ 80 años tratados con ICP (71,6%) en comparación con los tratados con CABG (77,4%).
Skolnick et al. 84	2007	51 827	82,2	SCASEST	Coronariografía/ revascularización invasiva o TMSG	Análisis observacional de registro prospectivo multicéntrico	Los pacientes ancianos presentaron reducciones de la mortalidad con el cateterismo cardíaco y el TMSG. Las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en los pacientes de edad ≥ 90 años, con un mayor número de tratamientos prescritos y un tratamiento invasivo.
Bueno et al. (173)	2011	266	81	IAMCEST	ICP primaria o fibrinólisis	ECA multicéntrico	La ICP primaria se asoció a unas tasas significativamente inferiores de recidiva isquémica en comparación con la fibrinólisis. Ausencia de diferencias significativas en la mortalidad, aunque fue numéricamente superior en el grupo de fibrinólisis.
Savonitto et al. (166)	2012	313	82	SCASEST	Coronariografía/ revascularización invasiva o tratamiento conservador	ECA multicéntrico	Los pacientes con IAMSEST presentaron una mejora significativa en las tasas de eventos adversos con la estrategia invasiva temprana en comparación con el empleo inicial de una estrategia conservadora. Los pacientes con AI no obtuvieron un efecto beneficioso con el abordaje invasivo temprano.
Nicolini et al. (180)	2015	1388	—	CPIE o SCASEST	ICP o CABG	Análisis retrospectivo de registro prospectivo multicéntrico	Los pacientes tratados con CABG presentaron una reducción de las tasas de mortalidad por cualquier causa, IM y revascularización de vaso diana, en comparación con los pacientes que fueron tratados con ICP.
Yudi et al. (175)	2016	101	89	IAMCEST	Coronariografía/ revascularización invasiva o TMSG	Cohorte retrospectiva unicéntrica	Los pacientes ancianos presentaron una reducción de la mortalidad con el tratamiento invasivo para el IAMCEST en comparación con el tratamiento conservador.
Tegn et al. (39, 197)	2016	457	84,8	SCASEST	Coronariografía/ revascularización invasiva o TMSG	ECA multicéntrico	Los pacientes con SCASEST presentaron menos eventos adversos mayores (básicamente por las revascularizaciones urgentes) con el método invasivo. Estos resultados no se extendieron a los pacientes de edad ≥ 90 años, en los que se observó una tendencia a un efecto negativo. La CDV fue similar en ambos grupos
Cermakova et al. (176)	2017	525	89	IAMSEST e IAMCEST	Coronariografía/ revascularización invasiva o TMSG	Análisis retrospectivo de registro prospectivo multicéntrico	Los pacientes ancianos con demencia y un IM reciente presentaron una menor mortalidad con la revascularización.

Tan solo se incluyen estudios con ≥ 100 pacientes.

CABG = cirugía de bypass arterial coronario; CDV = calidad de vida; ECA = ensayo clínico aleatorizado; IA = angina inestable; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST = infarto agudo de miocardio sin elevación del ST; TIME = *Trial of Invasive versus Medical Therapy in Elderly Patients with Chronic Symptomatic Coronary-Artery Disease*; otras abreviaturas como en las tablas 3 y 4.

resultados clínicos (muerte, IM o ictus) en 904 pacientes con CPIE de ≥ 65 años de edad (media de edad 72 años) asignados aleatoriamente a un tratamiento de ICP más TMSG en comparación con los asignados al TMSG sólo, tras una mediana de 4,6 años de seguimiento (112). Sin embargo, hubo una proporción numéricamente superior de pacientes sin angina en el grupo de ICP (80% frente a 73%) a los 60 meses, a pesar del elevado porcentaje de cambio de grupo de tratamiento para pasar a la ICP después del TMSG inicial. En el registro APPROACH (*Alberta Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease*) se observó una mejora significativa de la supervivencia en 983 pacientes de edad ≥ 80 años con CPIE y SCA, en los que se realizó una revascularización coronaria mediante ICP o CABG, en comparación con los que recibieron un tratamiento médico (165). Es de destacar que la reducción del riesgo absoluto con la revascularización fue mayor en los pacientes ancianos que en los de menor edad, si bien no puede descartarse que hubiera factores de confusión no medidos en este estudio no aleatorizado (165). Así pues, no está claro si la revascularización en los pacientes ancianos con CPIE mejora el pronóstico, aunque este tratamiento pueda reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

En el ensayo TACTICS-TIMI 18 (*Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 18*) se observó que los efectos beneficiosos de un tratamiento invasivo temprano fueron mayores en los pacientes ancianos que en los de menor edad (79). Savonitto et al. (166) incluyeron en la asignación aleatoria de su estudio a 313 pacientes (media de edad 82 años) con SCASEST a los que se asignó una estrategia invasiva temprana o un tratamiento conservador, y trataron con revascularización a un 55% y 23% de los pacientes de estos grupos, respectivamente. No se observaron diferencias significativas en los resultados a 1 año, si bien la variable de valoración principal formada por la muerte, el IM, el ictus invalidante o la rehospitalización por causas cardiovasculares o por hemorragia grave, se redujo con el método invasivo en los pacientes con IAMSEST (pero no en los que tenían una AI) (166). En el ensayo *After Eighty* se incluyó a 457 pacientes de edad ≥ 80 años (media de edad 85 años) con SCASEST en la aleatorización a una estrategia invasiva temprana o a un tratamiento conservador (39). Los pacientes asignados al grupo de tratamiento invasivo presentaron unas tasas inferiores de muerte, IM, ictus o revascularización urgente, tras una mediana de 1,5 años de seguimiento (40,6% frente a 61,4%; $p < 0,0001$), a pesar del empleo de una revascularización electiva en un 50% de los pacientes asignados al grupo de la estrategia conservadora (39). Las complicaciones

hemorrágicas (2%) y el daño renal agudo inducido por el contraste (2%) fueron infrecuentes, si bien hubo indicios de un efecto nocivo en el pequeño grupo ($n = 34$) de pacientes de ≥ 90 años de edad (39). Es de destacar que el 89% de los 4187 pacientes examinados para su posible inclusión no fueron aleatorizados por razones como las siguientes: esperanza de vida breve, forma de presentación inestable, negativa a participar y problemas logísticos, lo cual dificulta la posibilidad de generalización de los resultados (167). En el registro CRUSADE, el TMSG y el cateterismo cardiaco se asociaron a una mejora de la supervivencia en los pacientes con SCASEST de 75 a 89 años de edad ($n = 46\ 270$) y de ≥ 90 años ($n = 5557$), si bien las complicaciones hemorrágicas fueron más frecuentes en los nonagenarios (84). La intervención se asoció también a un mejor resultado clínico en los pacientes con SCASEST de todas las edades en el registro GRACE (168). Así pues, los pacientes ancianos con SCASEST pueden obtener un efecto beneficioso con la revascularización, pero es preciso considerar cuidadosamente los aspectos negativos de la relación riesgo-beneficio de los tratamientos agresivos.

IM con elevación del segmento ST. En un total de 5754 pacientes de ≥ 75 años de edad incluidos en 9 ensayos aleatorizados, la mortalidad a 35 días no se redujo con el tratamiento fibrinolítico en comparación con placebo (24,3% frente a 25,3%) (169). Además, la hipertensión mal controlada, la demencia, el ictus isquémico previo y el uso de un tratamiento anticoagulante oral activo (71), todos ellos frecuentes en los pacientes ancianos, son contraindicaciones relativas para un tratamiento fibrinolítico. No obstante, se continúa recomendando la fibrinólisis para los pacientes ancianos sin contraindicaciones, si no se dispone de un tratamiento de ICP primaria. En los pacientes que acuden en un plazo de 3 horas tras el inicio de los síntomas con un intervalo de > 1 hora hasta la ICP, el ensayo STREAM (*Strategic Reperfusion in Elderly Patients Early After Myocardial Infarction*) mostró una eficacia comparable por lo que respecta a la tasa combinada a los 30 días de muerte, shock, insuficiencia cardíaca congestiva o reinfarcto, con tenecteplasa (mitad de dosis en los pacientes muy ancianos) seguida de traslado a un hospital con capacidad de ICP para una revascularización tardía de rescate u ordinaria, en comparación con el empleo de una ICP primaria tardía, en pacientes de edad < 75 y ≥ 75 años (170). En el ensayo STREAM-2, actualmente en marcha, se compara la tenecteplasa a mitad de dosis con el ácido acetilsalicílico, clopidogrel y tratamiento antitrombina, seguidos de cateterismo para una ICP primaria y terapia antitrombótica estándar en ~ 600 pacientes de ≥ 70 años de edad (171).

A diferencia de lo observado con la fibrinólisis, los pacientes de mayor edad que presentan un IAMCEST obtie-

nen un beneficio con la ICP primaria inmediata (71, 116), si bien las tasas de isquemia y de hemorragia tras la reperfusión son superiores a las de los pacientes de menor edad (91). En un pequeño ensayo aleatorizado de 87 pacientes de >75 años de edad, la variable de valoración combinada formada por la muerte, el reinfarcto y el ictus, fue inferior tras la ICP primaria en comparación con el tratamiento trombolítico a los 30 días (9% frente a 29%; $p = 0,01$) y a 1 año (13% frente a 44%; $p = 0,001$) (172). En el ensayo más reciente TRIANA (Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio En Ancianos) se incluyó a pacientes con IAMCEST de una media de edad de 81 años a los que se asignó aleatoriamente una ICP primaria o fibrinólisis (173). Tan solo se reclutaron 266 de los 570 pacientes previstos. La variable de valoración principal formada por la muerte, el reinfarcto y el ictus invalidante a los 30 días se dio en un 18,9% de los pacientes del grupo de ICP frente al 25,4% de los del grupo de fibrinólisis (*odds ratio* [OR]: 0,69; IC del 95%: 0,38 a 1,23, $p = 0,21$). La recidiva isquémica fue menos frecuente tras

la ICP (0,8% frente a 9,7%; $p < 0,001$). En el registro GRACE, la ICP primaria, en comparación con el tratamiento trombolítico, se asoció a una reducción de la mortalidad (OR: 0,62; IC del 95%: 0,39 a 0,96) y el reinfarcto (OR: 0,15; IC del 95%: 0,05 a 0,44) en 2975 pacientes ancianos con IAMCEST tras un ajuste respecto a las diferencias existentes en la situación inicial (174). Otros estudios en los que se ha comparado la ICP con el tratamiento conservador en pacientes ancianos con IAMCEST han sugerido también una menor mortalidad con la revascularización (175, 176). Un TMSG óptimo puede mejorar en mayor medida la supervivencia tras un IM en los pacientes ancianos, con independencia del tratamiento de reperfusión (177). Por último, la mortalidad es extremadamente elevada en los pacientes ancianos con IAMCEST y shock cardiogénico; no está claro si la revascularización temprana aporta o no un beneficio en estos pacientes (178, 179). Así pues, debe aplicarse un enfoque individualizado en los pacientes de edad avanzada con shock, teniendo en cuenta la capacidad funcional y cogni-

TABLA 6. Algunos estudios seleccionados en los que se comparan las estrategias de revascularización para la EC (ICP frente a CABG)

Ensayo (número de la referencia)	Año	n	Pacientes ancianos (n)	Media de edad (años)	Carga de EC	Tipo de stent	Variable de valoración principal	Resultados
PRECOMBAT (187)	2011	600	278 ≥ 65 años	62	Enfermedad de la coronaria principal izquierda o multivaso	SLS	Combinación de mortalidad por cualquier causa, IM; ictus o RVD a causa de isquemia	Ausencia de diferencias significativas en las tasas de la variable de valoración principal a los 5 años entre la ICP y la CABG. Resultados similares en el subgrupo de pacientes ancianos (18,8% frente a 15,8%; $p = 0,47$).
FREEDOM (191)	2012	1900	—	63	Enfermedad multivaso en diabéticos	SLS y SLP	Combinación de muerte por cualquier causa, IM no mortal o ictus no mortal	La variable de valoración principal fue más frecuente en el grupo de ICP que en el grupo de CABG a los 5 años (26,6% frente a 18,7%; $p = 0,005$).
SYNTAX (192)	2013	1800	—	65	Enfermedad multivaso o de la coronaria principal izquierda	SLP	Combinación de muerte por cualquier causa, ictus, IM o nueva revascularización	La CABG se asoció a una mejora de los resultados en los pacientes con una enfermedad compleja, a los 5 años. Resultados comparables en la ICP y la CABG en la enfermedad menos grave.
BEST (188)	2015	880	481 ≥ 65 años	64	Enfermedad multivaso en diabéticos	SLE	Combinación de muerte por cualquier causa, IM y RVD	Tras una mediana de 4,6 años, la variable de valoración principal fue más frecuente en el grupo de ICP. Diferencias no significativas en los resultados de la ICP y la CABG en el subgrupo de mayor edad (17,9% frente a 11,9%).
NOBLE (193)	2016	1201	—	66	Enfermedad de la coronaria principal izquierda	SLB*	Combinación de mortalidad por cualquier causa, IM fuera de la intervención, nueva revascularización o ictus	Tasa de la variable de valoración principal a los 5 años significativamente superior (28% frente a 18%; $p = 0,004$) con la ICP en comparación con la CABG.
EXCEL (189)	2016	1905	938 ≥ 67 años	66	Enfermedad de la coronaria principal izquierda	SLE	Combinación de mortalidad por cualquier causa, ictus o IM	Ausencia de diferencias significativas en las tasas de la variable de valoración principal a los 3 años entre la ICP y la CABG. Resultados similares en el subgrupo de pacientes ancianos (18,7% frente a 15,0%).

* 73 pacientes fueron tratados con SFA de primera generación.

BEST = Randomized Comparison of Coronary Artery Bypass Surgery and Everolimus-Eluting Stent Implantation in the Treatment of Patients with Multivessel Coronary Artery Disease; EXCEL = Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization; FREEDOM = Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease; NOBLE = Nordic-Baltic-British Left Main Revascularization study; SLP = stent liberador de paclitaxel; PRECOMBAT = Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery versus Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease; RVD = revascularización de vaso diana; SFA = stent farmacológico; SLB = stent liberador de biolimus; SLE = stent liberador de sirolimus; SYNTAX = Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery; otras abreviaturas como en las tablas 3 y 4.

tiva en la situación inicial y la calidad de vida, al decidir aplicar o no una intervención invasiva.

COMPARACIÓN DE LA ICP CON LA CABG. Varios estudios han evaluado comparativamente los resultados de la ICP y la CABG en cohortes de pacientes ancianos, con resultados contradictorios (165, 180, 181). En el registro APPROACH, los pacientes de ≥ 80 años de edad tratados con CABG presentaron unas tasas de supervivencia ajustadas superiores y una mejor puntuación del *Seattle Angina Questionnaire* en comparación con los tratados con ICP (165, 182). En cambio, en un metanálisis sistemático de 66 estudios (la mayoría de los cuales fueron estudios observacionales) en los que se evaluaron los resultados tras la ICP y la CABG en pacientes octogenarios, la CABG fue un factor predictivo univariante de la mortalidad a 30 días y a 1 año (181). Las tasas de supervivencia fueron similares en los dos grupos a los 5 años, si bien continuaron siendo numéricamente superiores en el grupo de CABG en comparación con el de ICP (68% frente a 62%) (181). No puede descartarse la existencia de factores de confusión residuales en estos estudios.

En general, los pacientes de menor edad con una EC amplia (por ejemplo, puntuación SYNTAX ≥ 33) obtienen un beneficio superior con la CABG en comparación con

la ICP. No está claro si esto ocurre también en los pacientes ancianos. En el subgrupo de pacientes de ≥ 80 años de edad con enfermedad multivascular tratados con revascularización mediante CABG o ICP en el Estado de Nueva York entre 2003 y 2004, las tasas ajustadas de mortalidad o IM fueron significativamente menores tras la CABG (HR: 0,74; IC del 95%: 0,56 a 0,96; $p = 0,03$) (183). En una serie de datos contemporánea (2008 a 2010), en una cohorte emparejada mediante puntuación de propensión formada por 3864 pacientes de ≥ 75 años de edad, Hannan *et al.* (184) observaron también que no había diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa, el IM o el ictus a los 18 meses entre la revascularización con SFA y la CABG para la enfermedad multivascular, tras aplicar un ajuste respecto a las características iniciales; la necesidad de nuevas revascularizaciones fue mayor en el grupo de ICP. En una población de 1388 pacientes de ≥ 80 años de edad emparejados mediante puntuación de propensión, que fueron tratados con CABG o ICP (en su mayor parte con *stents* metálicos sin recubrimiento) por una enfermedad multivascular o del tronco común entre 2002 y 2008 en Italia, la ICP se asoció a un peor resultado clínico a largo plazo (180). En un metanálisis de 10 estudios, con un total de 2386 pacien-

TABLA 7. Campos de interés para la investigación futura y algunos estudios de interés en marcha

Área de estudio	Comentario
Factores de riesgo y biomarcadores	<ul style="list-style-type: none"> Es necesario el examen de nuevos factores de riesgo y biomarcadores para identificar la EC en fases más tempranas. Estudios de tratamientos dirigidos a nuevos factores de riesgo (por ejemplo, hipótesis de la inflamación con metotrexato o inhibidores de la vía de la interleucina) conjuntamente con los tratamientos ya existentes Troponinas de alta sensibilidad y valores de corte para el SCA específicos de los pacientes ancianos. Evaluación y tratamiento del IM de tipo 2 y la lesión miocárdica no isquémica Esclarecer el papel de la multimorbilidad y de las prioridades del paciente para determinar las opciones de tratamiento para la EC.
Métodos diagnósticos no invasivos	<ul style="list-style-type: none"> Datos de técnicas de imagen estructurales y funcionales no invasivas (por ejemplo, ecocardiografía, TAC con imagen, perfusión miocárdica y reserva de flujo fraccional, resonancia magnética) e integración de estas modalidades para mejorar la exactitud diagnóstica en los pacientes de edad avanzada. Según la declaración de consenso de ACC, AHA y <i>American Geriatrics Society</i>, la evaluación de las modalidades diagnósticas alternativas en los pacientes de edad avanzada es un campo de estudio importante (3).
Fármacos antitrombóticos	<ul style="list-style-type: none"> Posología y duración óptimas del tratamiento antitrombótico en pacientes ancianos a los que se administra un tratamiento médico o se aplica una intervención para la EC Los estudios actualmente en marcha, como el ensayo ASPREE (<i>Aspirin in Reducing Events in the Elderly</i>) y el ADAPTABLE (<i>Aspirin Dosing: A Patient-centric Trial Assessing Benefits of Long-term Effectiveness</i>) pueden aportar información sobre la prevención primaria y secundaria en los pacientes ancianos (194, 195)
Tratamiento hipolipemiente	<ul style="list-style-type: none"> Estudios más amplios para evaluar la seguridad y la eficacia de los tratamientos hipolipemiantes en pacientes ancianos, tanto con los medicamentos ya establecidos (por ejemplo, estatinas) como con los más recientes (por ejemplo, inhibidores de PCSK9, antiinflamatorios) Métodos de estratificación del riesgo específicos para los pacientes ancianos (por ejemplo, ecuaciones de cohortes combinadas)
Otros tratamientos médicos	<ul style="list-style-type: none"> Más estudios sobre el uso, la seguridad y la eficacia de los componentes ordinarios del TMSG (por ejemplo betabloqueadores, calcioantagonistas, inhibidores de la ECA/ARA, antagonistas de aldosterona, entre otros) en los ancianos
Terapia de revascularización	<ul style="list-style-type: none"> La investigación sobre el tratamiento óptimo (tratamiento médico frente a revascularización) en los pacientes ancianos con CPIE es un campo importante. Se dispondrá de datos de varios años del ensayo aleatorizado ISCHEMIA (<i>International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches</i>), en el que se está evaluando el papel de la revascularización en ~ 5000 pacientes jóvenes y ancianos con CPIE e isquemia moderada o grave, con síntomas controlados médicamente (196) Ensayos de comparación de las modalidades de revascularización (ICP frente a CABG) y métodos híbridos en adultos ancianos. Examen de los resultados de dispositivos específicos en los pacientes muy ancianos

ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; TAC = tomografía computarizada; otras abreviaturas como en las tablas 3 y 4.

tes ancianos (media de edad 75 años) con una enfermedad del tronco común sin protección incluidos hasta 2013, no se observaron diferencias significativas entre la CABG y la ICP (en su mayor parte con SFA) en cuanto a la mortalidad por cualquier causa, el IM no mortal o los MACE a los 22 meses (185). En los pacientes tratados con ICP hubo una mayor probabilidad de estancias hospitalarias más breves y una tasa inferior de ictus, en comparación con los tratados con CABG, pero fue necesaria con más frecuencia una nueva revascularización (185). En el registro CUSTOMIZE (*Appraise a Customized Strategy for Left Main Revascularization*), la ICP y la CABG mostraron unos resultados clínicos a 1 año similares en 202 pacientes de ≥ 75 años de edad con una enfermedad del tronco común, mientras que las tasas de MACE y de necesidad de una nueva revascularización fueron más altas con la ICP en 692 pacientes de menor edad (186).

No se han realizado ensayos aleatorizados de la ICP frente a la CABG limitados a pacientes ancianos. Sin embargo, puede obtenerse una perspectiva al respecto mediante los análisis de subgrupos de ensayos aleatorizados recientes de gran tamaño. Tal como se muestra en la **tabla 6**, los efectos comparativos de la ICP y la CABG parecen ser, en general, comparables en los pacientes ancianos y los de menor edad (187-189). Aunque la CABG alcanza con más frecuencia que la ICP una revascularización completa, con una menor necesidad de nuevas revascularizaciones, el abordaje menos invasivo de la ICP puede ser apropiado para los pacientes ancianos, que con frecuencia muestran fragilidad y propensión a las complicaciones periintervención, como el ictus y el deterioro cognitivo. Los pacientes de mayor edad con un deterioro cognitivo leve en la situación inicial tienen un riesgo de sufrir un cuadro confusional y un mayor deterioro cuando son hospitalizados por una EC. Así pues, es esencial examinar cuidadosamente las características de los pacientes, los riesgos, las preferencias y los objetivos del tratamiento, utilizando un enfoque basado en un *heart team*, al elegir la estrategia de tratamiento apropiada para cada paciente concreto con EC.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Tal como pone de manifiesto esta revisión, el número de estudios en los que se ha evaluado el diagnóstico y el tratamiento de la EC de manera específica en pacientes de ≥ 80 años de edad es limitado. Los pacientes ancianos han sido excluidos con frecuencia de los ensayos realizados en la cardiopatía isquémica, y muchas de las recomendaciones existentes se han extrapolado a partir de la evidencia obtenida en cohortes de pacientes de menor edad. La variabilidad existente entre los diversos estudios por lo que respecta a los valores de corte de los in-

tervalos de edad, los criterios de inclusión y exclusión, las definiciones y los métodos de identificación de los pacientes hacen que las comparaciones de los estudios sean difíciles (5). Aunque el establecimiento de criterios de valoración estandarizados por parte del Grupo de Trabajo de Normas Clínicas de ACC/AHA es un paso en la buena dirección (190), será necesario considerar detenidamente la forma de diseñar estudios específicos para los pacientes de edad avanzada. La mejora en la caracterización de los déficits funcionales y cognitivos en la situación inicial, la presencia de fragilidad, el sexo y las diferencias demográficas, así como las variables de valoración que incluyan el estado de salud, la calidad de vida y la capacidad funcional, son fundamentales al estudiar a poblaciones de edad avanzada (3). La propia definición del IM plantea una especial dificultad en los pacientes con múltiples comorbilidades, puesto que las troponinas de alta sensibilidad están elevadas con frecuencia pero no son indicativas de un proceso trombótico coronario primario. En la **tabla 7** se resumen algunas cuestiones importantes para la futura investigación en este grupo de pacientes.

La comprensión de los procesos biológicos y patológicos específicos que se dan en los pacientes ancianos es crucial para prestar una asistencia óptima en la EC. Hay diversos procesos celulares y moleculares que contribuyen al desarrollo y la progresión de la EC en los pacientes de edad avanzada y que podrían constituir futuras dianas terapéuticas. No hay duda alguna de que los pacientes ancianos tienen un mayor riesgo de sufrir eventos adversos y complicaciones con casi todos los tratamientos farmacológicos y de intervención, y las terapias actuales deben administrarse teniendo en cuenta detalladamente los riesgos específicos que comportan. A menudo es necesario tiempo y paciencia para determinar la conducta clínica más apropiada para alcanzar los objetivos de la asistencia. Para el alivio de los síntomas, un ajuste del tratamiento antianginoso y una supervisión estricta pueden reducir la necesidad de terapias más invasivas. El conocimiento de las preferencias personales y familiares y de los objetivos de cada paciente por lo que respecta a la calidad de vida y la longevidad es esencial (4), y la consideración de su estado funcional debe formar parte de cualquier plan de tratamiento. Por último, la decisión de realizar intervenciones cada vez más invasivas debe personalizarse teniendo en cuenta los posibles riesgos y beneficios.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Gregg W. Stone, Columbia University Medical Center, Cardiovascular Research Foundation, 1700 Broadway—8th Floor, New York, New York 10019, Estados Unidos. Correo electrónico: gs2184@columbia.edu.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-603.
2. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935-59.
3. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, et al. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2419-40.
4. Forman DE, Rich MW, Alexander KP, et al. Cardiac care for older adults: time for a new paradigm. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1801-10.
5. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549-69.
6. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286:708-13.
7. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2570-89.
8. Seki A, Fishbein MC. Chapter 2-age-related cardiovascular changes and diseases. In: Butany J, Buja ML, editors. *Cardiovascular Pathology* (Fourth Edition). San Diego: Academic Press, 2016:57-83.
9. Roberts WC, Shirani J. Comparison of cardiac findings at necropsy in octogenarians, nonagenarians, and centenarians. *Am J Cardiol* 1998;82:627-31.
10. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11:101-7.
11. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1364-72.
12. Dorner TE, Rieder A. Obesity paradox in elderly patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2012;155:56-65.
13. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res* 2012;110:1097-108.
14. Paneni F, Diaz Canestro C, Libby P, Luscher TF, Camici GG. The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1952-67.
15. Badimon L, Bugiardini R, Cubedo J. Pathophysiology of acute coronary syndromes in the elderly. *Int J Cardiol* 2016;222:1105-9.
16. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:3175-81.
17. Paneni F, Osto E, Costantino S, et al. Deletion of the activated protein-1 transcription factor JunD induces oxidative stress and accelerates age-related endothelial dysfunction. *Circulation* 2013; 127:1229-40. e1-21.
18. Thompson AM, Wagner R, Rzcudlo EM. Age-related loss of SirT1 expression results in dysregulated human vascular smooth muscle cell function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307:H533-41.
19. Oellerich MF, Potente M. FOXOs and sirtuins in vascular growth, maintenance, and aging. *Circ Res* 2012;110:1238-51.
20. Marín-García J, Goldenthal MJ, Moe GW. Profiling the Aging Cardiovascular System: Transcriptional, Proteomic, SNPs, Gene Mapping and Epigenetics Analysis. *Aging and the Heart: A Post-Genomic View*. Boston, MA: Springer US, 2008: 417-40.
21. Baccarelli A, Rienstra M, Benjamin EJ. Cardiovascular epigenetics: basic concepts and results from animal and human studies. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:567-73.
22. Rizza S, Copetti M, Rossi C, et al. Metabolomics signature improves the prediction of cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 2014;232:260-4.
23. Cubedo J, Padro T, Pena E, et al. High levels of antifibrinolytic proteins are found in plasma of older octogenarians with cardiovascular disease and cognitive decline. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2667-9.
24. Tivesten A, Vandenput L, Carlzon D, et al. Dehydroepiandrosterone and its sulfate predict the 5-year risk of coronary heart disease events in elderly men. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1801-10.
25. Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:200-7.
26. Daniels LB, Barrett-Connor E, Clopton P, Laughlin GA, Ix JH, Maisel AS. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with cardiovascular disease and mortality in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:1101-9.
27. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem* 2017;63:140-51.
28. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol* 2013;62:397-408.
29. Zakyntinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* 2009;53:317-33.
30. Quaglia LA, Freitas W, Soares AA, et al. C-reactive protein is independently associated with coronary atherosclerosis burden among octogenarians. *Aging Clin Exp Res* 2014;26:19-23.
31. Yamanaka F, Jeong MH, Saito S, et al. Comparison of clinical outcomes between octogenarians and non-octogenarians with acute myocardial infarction in the drug-eluting stent era: analysis of the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *J Cardiol* 2013;62:210-6.
32. Fowkes R, Byrne M, Sinclair H, Tang E, Kunadian V. Coronary artery disease in patients with dementia. *Coron Artery Dis* 2016;27:511-20.
33. Incidence and Prevalence: 2006 Chart Book on Cardiovascular and Lung Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2006.
34. Kuller LH, Arnold AM, Psaty BM, et al. 10-year follow-up of subclinical cardiovascular disease and risk of coronary heart disease in the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2006;166:71-8.
35. Kuller LH, Lopez OL, Mackey RH, et al. Subclinical cardiovascular disease and death, dementia, and coronary heart disease in patients 80+ years. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1013-22.
36. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006;113:30-7.
37. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-164.
38. Dai X, Busby-Whitehead J, Forman DE, Alexander KP. Stable ischemic heart disease in the older adults. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:109-14.
39. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1057-65.
40. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014;129:1483-92.
41. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Genereux P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1703-14.
42. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010;303:1610-6.

43. Elias-Smale SE, Proenca RV, Koller MT, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1407-14.
44. Kaplan H, Thompson RC, Trumble BC, et al. Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study. *Lancet* 2017;389:1730-9.
45. Gaye B, Canonico M, Perier MC, et al. Ideal cardiovascular health, mortality, and vascular events in elderly subjects: the Three-City Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:3015-26.
46. Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P, et al. Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events. *JAMA* 2012;307:1497-505.
47. Fleischmann KE. Noninvasive cardiac testing in the geriatric patient. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:28-32.
48. Innocenti F, Totti A, Baroncini C, Fattiroli F, Burgisser C, Pini R. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in octogenarians. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:65-74.
49. Kwok JM, Miller TD, Hodge DO, Gibbons RJ. Prognostic value of the Duke treadmill score in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1475-81.
50. Katsikis A, Theodorakos A, Kouzoumi A, Papaioannou S, Drosatos A, Koutelou M. Prognostic value of the Duke treadmill score in octogenarians undergoing myocardial perfusion imaging. *Atherosclerosis* 2014;236:373-80.
51. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation* 2009;120:2197-206.
52. O'Driscoll JM, Marciniak A, Ray KK, Schmid K, Smith R, Sharma R. The safety and clinical usefulness of dobutamine stress echocardiography among octogenarians. *Heart* 2014;100:1001-7.
53. Katsikis A, Theodorakos A, Papaioannou S, et al. Long-term prognostic value of myocardial perfusion imaging in octogenarians able to undergo treadmill exercise stress testing. *J Nucl Cardiol* 2014;21:1213-22.
54. Katsikis A, Theodorakos A, Papaioannou S, et al. Adenosine stress myocardial perfusion imaging in octogenarians: Safety, tolerability, and long-term prognostic implications of hemodynamic response and SPECT-related variables. *J Nucl Cardiol* 2017 Apr 26 [E-pub ahead of print].
55. Katsikis A, Theodorakos A, Manira V, et al. Long-term prognostic implications of myocardial perfusion imaging in octogenarians: an all-comer, cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1547-58.
56. Gurunathan S, Ahmed A, Pabla J, et al. The clinical efficacy and long-term prognostic value of stress echocardiography in octogenarians. *Heart* 2017;103:517-23.
57. Curtis JP, Ko DT, Wang Y, Wackers FJ, Foody JM. The prognostic value of vasodilator myocardial perfusion imaging in octogenarians. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13:239-45. quiz 246-7.
58. Zafrir N, Mats I, Solodky A, Ben-Gal T, Sulkes J, Battler A. Prognostic value of stress myocardial perfusion imaging in octogenarian population. *J Nucl Cardiol* 2005;12:671-5.
59. Chaudhry FA, Qureshi EA, Yao SS, Bangalore S. Risk stratification and prognosis in octogenarians undergoing stress echocardiographic study. *Echocardiography* 2007;24:851-9.
60. Nair SU, Ahlberg AW, Mathur S, Katten DM, Polk DM, Heller GV. The clinical value of single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in cardiac risk stratification of very elderly patients (≥ 80 years) with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2012;19:244-55.
61. Rai M, Baker WL, Parker MW, Heller GV. Meta-analysis of optimal risk stratification in patients >65 years of age. *Am J Cardiol* 2012;110:1092-9.
62. Dilsizian V, Gewirtz H, Paivanas N, et al. Serious and potentially life threatening complications of cardiac stress testing: physiological mechanisms and management strategies. *J Nucl Cardiol* 2015;22:1198-213. quiz 1195-7.
63. Ashrafpoor G, Prat-Gonzalez S, Fassa A-A, Magliano Y, Naimi A, Sztajzel J. Stress cardiac magnetic resonance imaging in elderly patients. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:P102.
64. Stefanini GG, Windecker S. Can coronary computed tomography angiography replace invasive angiography? Coronary computed tomography angiography cannot replace invasive angiography. *Circulation* 2015;131:418-25; discussion 426.
65. Coenen A, Rossi A, Lubbers MM, et al. Integrating CT myocardial perfusion and CT-FFR in the work-up of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;10:760-70.
66. Joseph TA, Lehrich J, Chan PS, et al. Use of fractional flow reserve in elderly patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: does prior stress testing matter? *J Am Coll Cardiol* 2017;10:419-20.
67. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1929-49.
68. Gersh BJ, Kronmal RA, Frye RL, et al. Coronary arteriography and coronary artery bypass surgery: morbidity and mortality in patients ages 65 years or older. A report from the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1983;67:483-91.
69. Niebauer J, Sixt S, Zhang F, et al. Contemporary outcome of cardiac catheterizations in 1085 consecutive octogenarians. *Int J Cardiol* 2004;93:225-30.
70. Dai X, Busby-Whitehead J, Alexander KP. Acute coronary syndrome in the older adults. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:101-8.
71. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/
- American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
72. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:e139-228.
73. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005;149:67-73.
74. Mehta RH, Rathore SS, Radford MJ, Wang Y, Wang Y, Krumholz HM. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:736-41.
75. Caretta G, Passamonti E, Pedroni PN, Fadin BM, Galeazzi GL, Pirelli S. Outcomes and predictors of mortality among octogenarians and older with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2014;37:523-9.
76. Bromage DI, Jones DA, Rathod KS, et al. Outcome of 1051 octogenarian patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: observational cohort from the London Heart Attack Group. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
77. Rich MW. Epidemiology, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2006;15:7-11. quiz 12.
78. Lopes RD, Gharacholou SM, Holmes DN, et al. Cumulative incidence of death and rehospitalization among the elderly in the first year after NSTEMI. *Am J Med* 2015;128:582-90.
79. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;141:186-95.
80. Alexander KP, Galanos AN, Jollis JG, Stafford JA, Peterson ED. Post-myocardial infarction risk stratification in elderly patients. *Am Heart J* 2001;142:37-42.
81. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, et al. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003-2010. *Eur Heart J* 2012;33:630-9.
82. Schoenenberger AW, Radovanovic D, Windecker S, et al. Temporal trends in the treatment and outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2016;37:1304-11.
83. Yan AT, Yan RT, Huynh T, et al. Understanding physicians' risk stratification of acute coronary syndromes: insights from the Canadian ACS 2 Registry. *Arch Intern Med* 2009;169:372-8.
84. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY, et al. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age $>$ or $=90$ years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1790-7.
85. Buchholz EM, Butala NM, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. Association of guideline-based

- admission treatments and life expectancy after myocardial infarction in elderly Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2378-91.
- 86.** Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and non-elevated troponins. *Am J Med* 2016;129:446.e5-21.
- 87.** Alpert JS, Thygesen KA, White HD, Jaffe AS. Diagnostic and therapeutic implications of type 2 myocardial infarction: review and commentary. *Am J Med* 2014;127:105-8.
- 88.** Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation* 2012;125:773-81.
- 89.** deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010;304:2494-502.
- 90.** Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbaijer LH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients ≥ 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:731-8.
- 91.** Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2004;110:1598-604.
- 92.** McClelland RL, Nasir K, Budoff M, Blumenthal RS, Kronmal RA. Arterial age as a function of coronary artery calcium (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 2009;103:59-63.
- 93.** Guimaraes PO, Granger CB, Stebbins A, et al. Sex differences in clinical characteristics, psychosocial factors, and outcomes among patients with stable coronary heart disease: insights from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006695.
- 94.** Sujino Y, Tanno J, Nakano S, et al. Impact of hypoalbuminemia, frailty, and body mass index on early prognosis in older patients (≥ 85 years) with ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol* 2015;66:263-8.
- 95.** Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:747-62.
- 96.** Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, et al. Association between gait speed as a measure of frailty and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1964-72.
- 97.** Vermunt N, Harmsen M, Westert GP, Olde Rikkert MGM, Faber MJ. Collaborative goal setting with elderly patients with chronic disease or multimorbidity: a systematic review. *BMC Geriatr* 2017;17:167.
- 98.** Group SR, Wright JT Jr., Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
- 99.** Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017 Nov 7 [E-pub ahead of print].
- 100.** Strandberg TE, Sirola J, Pitkala KH, Tilvis RS, Strandberg AY, Stenholm S. Association of midlife obesity and cardiovascular risk with old age frailty: a 26-year follow-up of initially healthy men. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:1153-7.
- 101.** Liao CD, Tsao JY, Wu YT, et al. Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2017;106:1078-91.
- 102.** Fleg JL, Forman DE, Berra K, et al. Secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:2422-46.
- 103.** Alexander KP, Peterson ED. Treatment of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: current practice and future opportunities. *Am J Geriatr Cardiol* 2006;15:42-9.
- 104.** Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients $>$ or ≈ 75 years of age): an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2002;105:1735-43.
- 105.** Witt BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:988-96.
- 106.** Schopfer DW, Forman DE. Cardiac rehabilitation in older adults. *Can J Cardiol* 2016;32:1088-96.
- 107.** Listerman J, Bittner V, Sanderson BK, Brown TM. Cardiac rehabilitation outcomes: impact of comorbidities and age. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011;31:342-8.
- 108.** Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:274-302.
- 109.** Andreotti F, Rocca B, Husted S, et al. Antithrombotic therapy in the elderly: expert position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J* 2015;36:3238-49.
- 110.** Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:13-28.
- 111.** Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-term use of cardiovascular drugs: challenges for research and for patient care. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1273-85.
- 112.** Teo KK, Sedlis SP, Boden WE, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention in older patients with stable coronary disease: a pre-specified subset analysis of the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1303-8.
- 113.** Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al., for the Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- 114.** Selak V, Elley CR, Wells S, Rodgers A, Sharpe N. Aspirin for primary prevention: yes or no? *J Prim Health Care* 2010;2:92-9.
- 115.** Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2510-20.
- 116.** Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1683-92.
- 117.** 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.
- 118.** Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, et al., for the CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42.
- 119.** Lopes RD, Alexander KP. Antiplatelet therapy in older adults with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: considering risks and benefits. *Am J Cardiol* 2009;104:16C-21C.
- 120.** Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
- 121.** Cay S, Cagirci G, Aydogdu S, et al. Safety of clopidogrel in older patients: a nonrandomized, parallel-group, controlled, two-centre study. *Drugs Aging* 2011;28:119-29.
- 122.** Puymirat E, Aissaoui N, Coste P, et al. Comparison of efficacy and safety of a standard versus a loading dose of clopidogrel for acute myocardial infarction in patients ≥ 75 years of age (from the FAST-MI registry). *Am J Cardiol* 2011;108:755-9.
- 123.** Wiwiot SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
- 124.** Cayla G, Cuisset T, Silvain J, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2016;388:2015-22.
- 125.** Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:680-8.
- 126.** Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, et al. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES 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;38:1034-43.
127. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371: 2155-66.
128. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016;315:1735-49.
129. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1082-115.
130. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015;373: 2038-47.
131. Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018;391:41-50.
132. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:55-64.
133. Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, et al. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs. unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. *Eur Heart J* 2008;29:1827-33.
134. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al., for the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354: 1464-76.
135. van Rees Vellinga TE, Peters RJ, Yusuf S, et al. Efficacy and safety of fondaparinux in patients with ST-segment elevation myocardial infarction across the age spectrum. Results from the Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6 (OASIS-6) trial. *Am Heart J* 2010;160:1049-55.
136. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
137. van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke* 2009;40:1410-6.
138. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. 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;383:955-62.
139. Hess CN, Peterson ED, Peng SA, et al. Use and outcomes of triple therapy among older patients with acute myocardial infarction and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:616-27.
140. Fosbol EL, Wang TY, Li S, et al. Safety and effectiveness of antithrombotic strategies in older adult patients with atrial fibrillation and non-ST elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2012; 163:720-8.
141. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107-15.
142. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375: 2423-34.
143. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al., for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.
144. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377: 1319-30.
145. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934.
146. Savarese G, Gotto AM Jr., Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090-9.
147. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
148. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
149. ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial of STATin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123>. Accessed September 5, 2017.
150. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017;2:47-54.
151. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388: 2532-61.
152. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, Hertzmark E, Thibault G, Goldman L. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997;277:115-21.
153. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, Chen J, Heiat A, Marciniak TA. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998;280:623-9.
154. Puymirat E, Riant E, Aissouli N, et al. Beta blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2016;354:i4801.
155. Shanmugasundaram M, Alpert JS. Acute coronary syndrome in the elderly. *Clin Cardiol* 2009; 32:608-13.
156. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:337-44.
157. Rich MW, Crager M, McKay CR. Safety and efficacy of extended-release ranolazine in patients aged 70 years or older with chronic stable angina pectoris. *Am J Geriatr Cardiol* 2007;16:216-21.
158. Weisz G, Genereux P, Iniguez A, et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387: 136-45.
159. Koester R, Kaehler J, Meinertz T. Ivabradine for the treatment of stable angina pectoris in octogenarians. *Clin Res Cardiol* 2011;100:121-8.
160. Gianni M, Bosch J, Pogue J, et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. *Eur Heart J* 2007;28: 1382-8.
161. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
162. Gersh BJ, Kronmal RA, Schaff HV, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and medical therapy in patients 65 years of age or older. A nonrandomized study from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *N Engl J Med* 1985;313:217-24.
163. TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001;358:951-7.
164. Pfisterer M, for the Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients Investigators. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110:1213-8.
165. Graham MM, Ghali WA, Faris PD, et al. Survival after coronary revascularization in the elderly. *Circulation* 2002;105:2378-84.
166. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, et al. Early aggressive versus initially conservative treatment in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:906-16.
167. Alexander KP. Putting the acute coronary syndrome in context after 80 years of age. *Circulation* 2017;135:5-6.

- 168.** Devlin G, Gore JM, Elliott J, et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2008;29:1275-82.
- 169.** Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
- 170.** Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379-87.
- 171.** ClinicalTrials.gov. STRategic Reperfusion in Elderly Patients Early After Myocardial Infarction (STREAM-2). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02777580>. Accessed September 5, 2017.
- 172.** de Boer MJ, Ottervanger JP, van 't Hof AW, et al. Reperfusion therapy in elderly patients with acute myocardial infarction: a randomized comparison of primary angioplasty and thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1723-8.
- 173.** Bueno H, Betriu A, Heras M, et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J* 2011;32:51-60.
- 174.** Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, et al. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;147:253-9.
- 175.** Yudi MB, Jones N, Fernando D, et al. Management of Patients Aged ≥ 85 Years With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2016;118:44-8.
- 176.** Cermakova P, Szummer K, Johnell K, et al. Management of Acute Myocardial Infarction in Patients With Dementia: Data From SveDem, the Swedish Dementia Registry. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18:19-23.
- 177.** Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, Mittleman MA, Levin R, Winkelmayr WC. Improvements in long-term mortality after myocardial infarction and increased use of cardiovascular drugs after discharge: a 10-year trend analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1247-54.
- 178.** Mehta RH, Granger CB, Alexander KP, Bossone E, White HD, Sketch MH Jr. Reperfusion strategies for acute myocardial infarction in the elderly: benefits and risks. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:471-8.
- 179.** Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al., SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-34.
- 180.** Nicolini F, Contini GA, Fortuna D, et al. Coronary artery surgery versus percutaneous coronary intervention in octogenarians: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2015;99:567-74.
- 181.** McKellar SH, Brown ML, Frye RL, Schaff HV, Sundt TM 3rd. Comparison of coronary revascularization procedures in octogenarians: a systematic review and meta-analysis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:738-46.
- 182.** Graham MM, Norris CM, Galbraith PD, Knudtson ML, Ghali WA, for the APPROACH Investigators. Quality of life after coronary revascularization in the elderly. *Eur Heart J* 2006;27:1690-8.
- 183.** Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331-41.
- 184.** Hannan EL, Zhong Y, Berger PB, et al. Comparison of intermediate-term outcomes of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents for patients ≥ 75 years of age. *Am J Cardiol* 2014;113:803-8.
- 185.** Alam M, Virani SS, Shahzad SA, et al. Comparison by meta-analysis of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with a mean age of ≥ 70 years. *Am J Cardiol* 2013;112:615-22.
- 186.** Capodanno D, Caggegi A, Capranzano P, et al. Comparative one-year effectiveness of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients < 75 versus ≥ 75 years with unprotected left main disease (from the CUSTOMIZE Registry). *Am J Cardiol* 2012;110:1452-8.
- 187.** Ahn JM, Roh JH, Kim YH, et al. 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;65:2198-206.
- 188.** Park SJ, Ahn JM, Kim YH, et al. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:1204-12.
- 189.** Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:2223-35.
- 190.** Hicks KA, Tcheng JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/ AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:403-69.
- 191.** Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.
- 192.** Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014;35:2821-30.
- 193.** Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, et al. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:2743-52.
- 194.** ASPREE Investigator Group. Study design of ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE): a randomized, controlled trial. *Contemp Clin Trials* 2013;36:555-64.
- 195.** Johnston A, Jones WS, Hernandez AF. The ADAPTABLE trial and aspirin dosing in secondary prevention for patients with coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:81.
- 196.** ClinicalTrials.gov. International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471522>. Accessed September 16, 2017.
- 197.** Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L. Health-related quality of life in older patients with acute coronary syndrome randomised to an invasive or conservative strategy: the After Eighty randomized controlled trial. *Age Ageing* 2018;47:42-7.

PALABRAS CLAVE enfermedad coronaria, cardiología geriátrica, octogenarios