

SEMINARIO DE JACC: CAMBIOS HISTÓRICOS Y CONCEPTUALES DE LA ENFERMEDAD CORONARIA (1980-2020)

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

De la detección de la placa vulnerable al manejo del paciente vulnerable



Revisión de actualización de JACC

Armin Arbab-Zadeh, MD, PHD, MPH,^a Valentín Fuster, MD, PHD^b

RESUMEN

En las últimas décadas hemos asistido a enormes avances en el esclarecimiento de los mecanismos que conducen al síndrome coronario agudo y a la muerte súbita cardíaca. Los estudios anatomopatológicos y de diagnóstico por la imagen han identificado determinadas características de la aterosclerosis coronaria que preceden a los eventos coronarios agudos. Sin embargo, hay muchos factores que influyen en el riesgo de eventos adversos causados por la enfermedad aterosclerótica coronaria y los datos existentes respaldan nuestra transición del enfoque centrado en la "placa vulnerable" individual, la estenosis arterial coronaria y la isquemia miocárdica inducible a un concepto de la enfermedad coronaria como enfermedad crónica multifactorial. Ha surgido el concepto de paciente vulnerable, en el que la carga de ateroma, su actividad metabólica y la predisposición a la trombosis vascular crean una plataforma para evaluar aspectos clave de la enfermedad coronaria. A su vez, este modelo nos ha llevado a centrar la atención en el control de la actividad de la enfermedad aterosclerótica y en la modificación de la susceptibilidad a la trombosis vascular, lo cual ha conducido a una reducción de la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria. (J Am Coll Cardiol 2019;74:1582-93) © 2019 American College of Cardiology Foundation.

En la historia de la enfermedad coronaria (EC) destaca la confusión y controversia que la ha rodeado. En su trabajo titulado *Some Account of the Disorder of the Breast*, el Dr. William Heberden presentó al *British College of Physicians* en 1768 una descripción de la angina de pecho. Aunque esa descripción de la angina fue muy sagaz, Heberden no atribuyó el "dolor pectoris" al corazón sino que pensó que era consecuencia de un espasmo torácico o, posiblemente, de un trastorno neurológico (1). Edward Jenner fue uno de los primeros en proponer la insuficiencia arterial coronaria como causa de la angina de pecho en una carta enviada a Heberden en 1776. No obstante, más de 100 años después, la comunidad médica continúa estando muy dividida acerca de la causa de la angina. Es de destacar que, en el tratado de

Osler *The Principles and Practice of Medicine* de 1912, se afirmaba lo siguiente sobre el tema de la angina de pecho: "Hasta el momento no se ha presentado todavía una explicación satisfactoria de los fenómenos de la crisis de angina de pecho. Se ha considerado que se trata de una neuralgia de los nervios del corazón, un espasmo del músculo cardíaco o de ciertas partes de este, o una expresión de la tensión en las paredes ventriculares cuando hay una dilatación extrema" (2). No fue hasta mediados del siglo XX, tras los trabajos pioneros de Nikolai N. Anichkov sobre la patogenia de la aterosclerosis (3), cuando se llegó a un amplio consenso sobre el concepto de que la enfermedad coronaria era la causa predominante de la angina y apareció el término de cardiopatía isquémica en los tratados de medicina.



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

De la ^aDivision of Cardiology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; y el ^bMount Sinai Heart Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo. Gerard Pasterkamp, MD, PhD, ha actuado como Editor Asociado Invitado para este artículo.

Original recibido el 21 de febrero de 2019; original recibido revisado el 25 de julio de 2019, aceptado el 26 de julio de 2019.

ABREVIATURAS**Y ACRÓNIMOS**

CABG = cirugía de bypass arterial coronario

EC = enfermedad coronaria

TAC = tomografía computarizada

ICP = intervención coronaria percutánea

No obstante, la controversia continúa. A pesar de las descripciones iniciales de una trombosis arterial coronaria en los pacientes que fallecían a causa de un infarto agudo de miocardio, durante mucho tiempo se pensó que el trombo vascular se producía después del evento y su papel causal se continuó discutiendo hasta la década de 1970 (4, 5). Desde entonces, los conceptos sobre la fisiopatología de los eventos coronarios agudos han continuado evolucionando. La capacidad de identificar de manera fiable una lesión miocárdica incluso pequeña detectando las concentraciones de troponinas específicas cardíacas en muestras de sangre periférica brindó nuevas oportunidades, que finalmente condujeron a una nueva definición del infarto agudo de miocardio (6). En muchas investigaciones recientes se han esclarecido mecanismos que conducen a eventos adversos derivados de la EC, y ello ha planteado dudas respecto a los conceptos predominantes en el abordaje de los pacientes con EC. Al mismo tiempo, esta perspectiva permitió el surgimiento o la confirmación de otros conceptos. Este artículo de revisión se centrará en 3 paradigmas en el campo de la EC que han sido cuestionados en los últimos años, así como en 3 conceptos en desarrollo y que están ocupando su lugar.

CONCEPTO CUESTIONADO 1: LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA INDUCIBLE ES UN FACTOR PREDICTIVO INDEPENDIENTE PARA LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE Y CONSTITUYE UNA DIANA IMPORTANTE PARA LA INTERVENCIÓN.

El papel de la isquemia miocárdica como guía para el manejo de los pacientes con una EC estable ha sido objeto de una prolongada controversia que aún continúa en cardiología. La confusión respecto a la importancia de la isquemia miocárdica puede tener su origen en que hay 2 mecanismos frecuentes y claramente distintos que conducen a la isquemia miocárdica en el contexto de la EC.

- 1) Isquemia aguda: una disminución brusca del aporte de oxígeno al miocardio (por ejemplo, trombosis arterial coronaria en el contexto de un evento coronario agudo, causante posiblemente de infarto, arritmia cardíaca y/o muerte súbita coronaria).
- 2) Isquemia inducible: una discrepancia crónica entre el aporte y la demanda de oxígeno del miocardio (por ejemplo, una estenosis arterial coronaria fija con isquemia desencadenada por el esfuerzo o el estrés emocional).

Mientras que la isquemia miocárdica *aguda* debida a una trombosis vascular aguda constituye un evento crítico que puede conducir a una evolución adversa del pa-

PUNTOS CLAVE

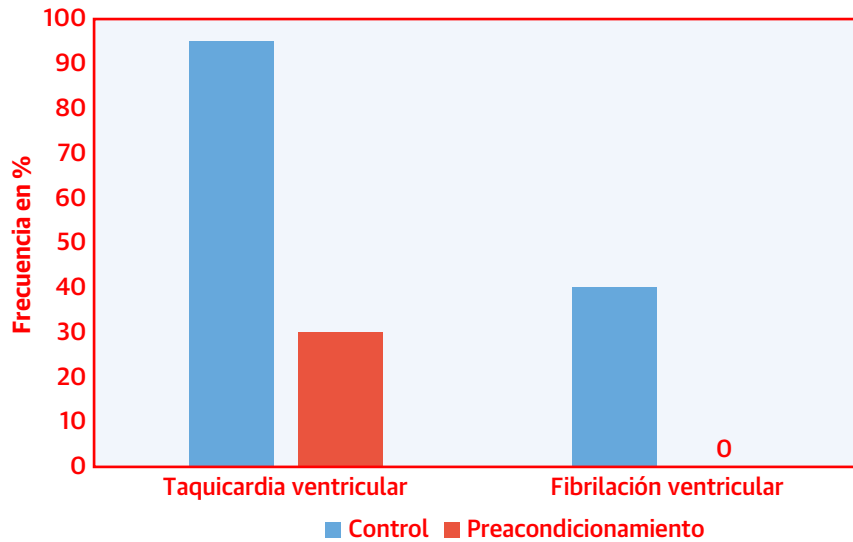
- La evaluación y el manejo de los pacientes con enfermedad coronaria están en un proceso de transición.
- La estrategia centrada en la lesión está siendo reemplazada por un abordaje integral de los pacientes con enfermedad coronaria.
- La investigación realizada a lo largo de las 4 últimas décadas ha reforzado la importancia de la prevención y del tratamiento médico como intervenciones centrales en los pacientes con enfermedad coronaria.

ciente, la isquemia miocárdica *inducible*, en el contexto de una discrepancia crónica entre aporte y demanda, suele ser bien tolerada y no se asocia a secuelas de larga duración. No obstante, nuestra atención clínica se centra en gran parte en detectar y tratar esta última forma, bastante benigna, de isquemia miocárdica.

Las repercusiones profundamente diferentes de la isquemia miocárdica aguda y la isquemia miocárdica inducible pueden explicarse por el concepto de preacondicionamiento miocárdico (7) (**figura 1**). En experimentos fundamentales realizados en animales, los episodios breves de isquemia miocárdica controlada condujeron a adaptaciones rápidas a nivel miocárdico celular, que hacían que el corazón fuera mucho menos vulnerable a la arritmia ventricular (8); este concepto fue validado posteriormente en el ser humano (9). En el caso de la angina estable, el estrechamiento de la luz aterosclerótica coronaria se produce lentamente a lo largo del tiempo y finalmente puede producirse una angina en unas condiciones que requieren un aumento del aporte de oxígeno coronario, como el ejercicio o el estrés emocional. La exposición gradual a la isquemia miocárdica en la angina estable constituye un modelo ideal para el preacondicionamiento miocárdico, que permite al miocardio adaptarse a episodios intermitentes de isquemia, que es probable que reduzcan el riesgo de arritmia ventricular (8, 10). De hecho, el conjunto de datos obtenidos en laboratorios en los que se realizan pruebas de estrés miocárdico revela que las arritmias significativas (que requieren tratamiento) son muy raras (< 0,05%) (11).

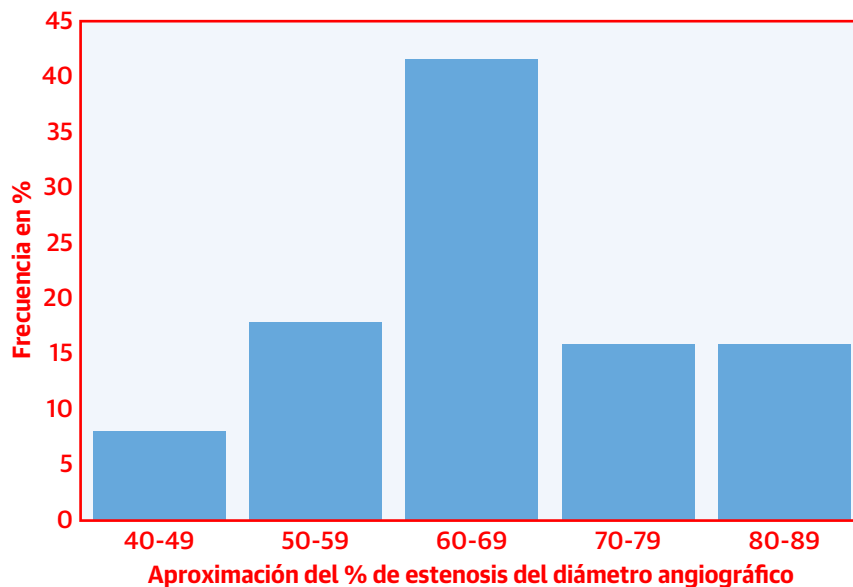
Cuando se produce una isquemia miocárdica aguda y sostenida, en el contexto de una obstrucción súbita del flujo sanguíneo (en especial con lesiones que antes no eran obstructivas) el miocardio puede no estar acondicionado y ser vulnerable al infarto y a la arritmia ventricular. Los datos de autopsia revelaron que la mayor parte de las lesiones causales en los pacientes que fallecen de muerte súbita cardíaca tienen estenosis del diámetro de la luz de un 40% a 69% en el examen angiográfico (**figura 2**), y es improba-

FIGURA 1 Efecto del precondicionamiento isquémico sobre la incidencia de arritmias ventriculares después de una oclusión arterial coronaria



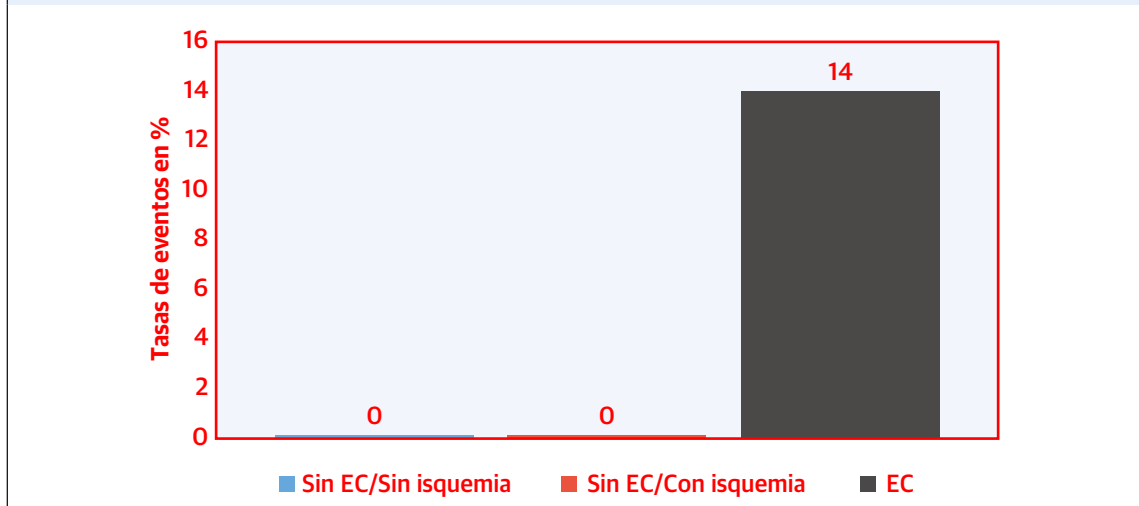
Se muestran los porcentajes de incidencia de la taquicardia ventricular y de la fibrilación ventricular después de una oclusión arterial coronaria sin un precondicionamiento isquémico (control) o después de este precondicionamiento en un modelo en el perro. Dos episodios de oclusión arterial coronaria de 5 minutos seguidos de perfusión se asociaron a un número sustancialmente inferior de arritmias ventriculares con una oclusión vascular prolongada (25 minutos), en comparación con lo observado en los controles sin este acondicionamiento previo. Las cifras son una aproximación basada en un gráfico y la figura es una modificación de lo publicado por Vegh et al (8).

FIGURA 2 Estimaciones de la estenosis angiográfica de las lesiones de arterias coronarias culpables en 50 pacientes consecutivos que sufrieron una muerte súbita coronaria



La estimación del % de estenosis del diámetro angiográfico en exámenes anatomopatológicos de cortes transversales de las lesiones de arterias coronarias culpables procede del estudio de Farb et al. (12) en 50 casos consecutivos de muerte súbita coronaria. Se tomaron los datos de Mann y Davies (93) para estimar las estenosis del diámetro angiográfico a partir de datos anatomopatológicos de cortes transversales, con lo que no se tiene en cuenta el concepto de remodelado vascular para determinar el estrechamiento de la luz y, por lo tanto los resultados obtenidos son de una estenosis aproximadamente un 5% a 15% mayor que la observada en la coronariografía.

FIGURA 3 Tasas de mortalidad o infarto de miocardio en función de la presencia de EC y de isquemia miocárdica inducible en las participantes en el estudio WISE



Se presenta la incidencia de muerte y de infarto de miocardio en las participantes en el estudio WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*) en función de la presencia de enfermedad coronaria e isquemia miocárdica inducible (21). Aunque las pacientes sin enfermedad coronaria (EC) ($n = 74$) no presentaron infarto de miocardio ni muerte con independencia de que hubiera isquemia miocárdica ($n = 14$) o no la hubiera ($n = 60$) en la exploración realizada con espectroscopia de resonancia magnética, 53 de 352 pacientes con EC presentaron eventos clínicos después de una media de seguimiento de 3 años (21).

ble que ello cause una isquemia miocárdica antes de una oclusión trombótica (12). En cambio, los datos procedentes de laboratorios de cateterismo cardiaco indican que la mayor parte de las lesiones causales en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST muestran una obstrucción grave ($> 70\%$) (13, 14). Una explicación plausible, aunque no confirmada, de las diferencias de resultados observadas entre los estudios clínicos y los anatomopatológicos puede ser el estado de acondicionamiento isquémico del miocardio en riesgo. En las series anatomopatológicas de muerte súbita coronaria, los pacientes fallecieron a causa de una arritmia mortal desencadenada por un evento coronario agudo. La aparición de esta arritmia es más probable en el miocardio no acondicionado, como en el caso de las estenosis coronarias de leves a moderadas y en la oclusión trombótica súbita. En cambio, en los estudios clínicos, los pacientes presentan estenosis de mayor grado cuando hay un miocardio preacondicionado y un menor riesgo de arritmias mortales, por lo que es más probable que sobrevivan hasta su llegada al laboratorio de cateterismo cardiaco.

Aunque es característico que la isquemia miocárdica inducible en sí, en el contexto de una angina estable, no se asocie a una evolución adversa del paciente, hay abundantes evidencias que indican que el riesgo de infarto de miocardio y muerte cardiaca aumenta en estos pacientes en comparación con los sujetos de control (lo cual puede causar también confusión) (15). Sin embargo, el riesgo de eventos coronarios agudos no se produce como consecuencia de la isquemia inducible en sí, sino por la enferme-

dad aterosclerótica coronaria subyacente. A lo largo de las últimas décadas, este concepto ha sido respaldado por evidencias de diferentes orígenes: 1) muchos estudios clínicos han mostrado una ausencia de beneficio (reducción de la incidencia de infarto de miocardio o muerte de causa cardiaca) con la reducción de la carga de isquemia miocárdica a través de una intervención coronaria percutánea (ICP) (16); 2) la relación entre la carga de enfermedad aterosclerótica coronaria y la mortalidad es casi lineal, sin que se aprecie un efecto umbral para las estenosis hemodinámicamente importantes (17), y se observa más bien un aumento gradual del riesgo en función de la presencia y el grado de aterosclerosis coronaria (18); 3) en los estudios con una evaluación simultánea, el riesgo de eventos adversos es alto en presencia de una enfermedad aterosclerótica coronaria, aun en el caso de que no haya una isquemia miocárdica inducible (19); y 4) el riesgo de infarto de miocardio y muerte de causa cardiaca es extremadamente bajo en los pacientes sin enfermedad aterosclerótica coronaria, con independencia de la isquemia miocárdica inducible (20). El estudio WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation*) comportó cierta confusión en este tema puesto que describió unas tasas de eventos más altas en las pacientes con isquemia miocárdica inducible que en las que no presentaban una enfermedad coronaria obstructiva (21). Sin embargo, tan solo la hospitalización por angina aumentó con la isquemia inducible (tal como era de prever ya que las pacientes continuaban presentando síntomas), mientras que no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad o el infarto de miocardio (figura 3).

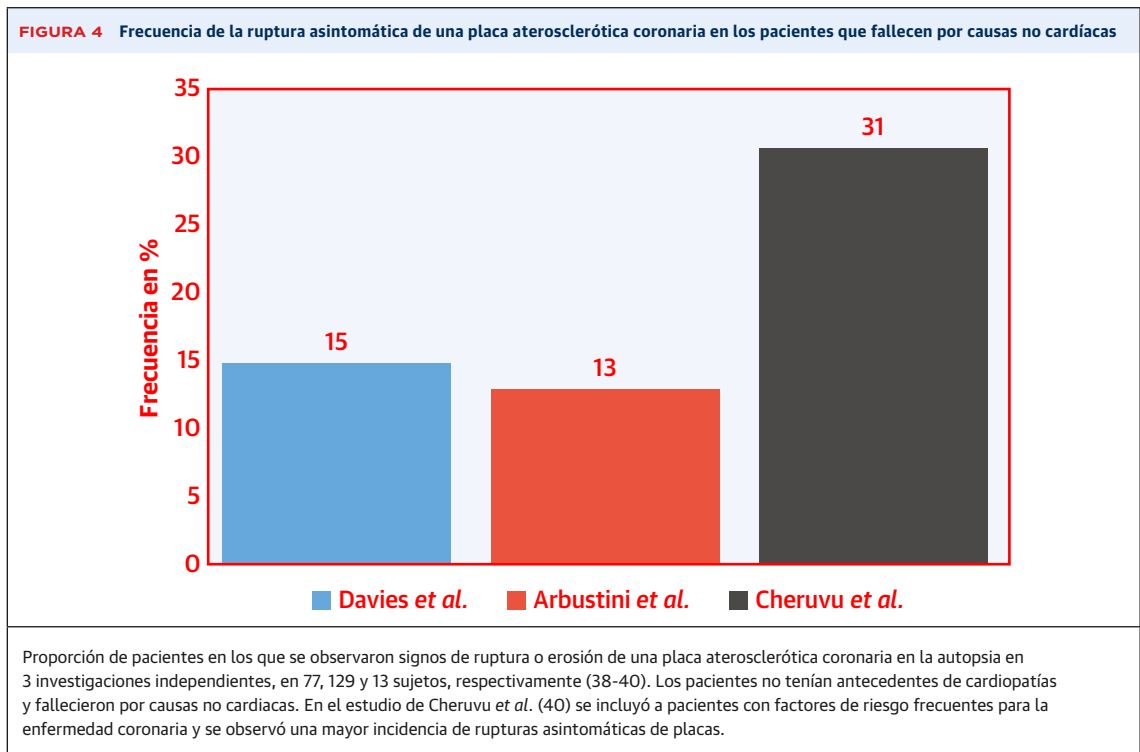
Consideradas en conjunto, las evidencias disponibles sugieren que la isquemia miocárdica inducible en pacientes con una EC estable constituye simplemente un indicador aproximado del grado de enfermedad aterosclerótica coronaria subyacente, y que esta última es el fundamento real que desencadena el infarto agudo de miocardio y la muerte de causa coronaria.

CONCEPTO CUESTIONADO 2: LAS ESTENOSIS GRAVES DE ARTERIAS CORONARIAS DEBEN SER EL OBJETIVO DE LA EVALUACIÓN Y EL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES CON UNA EC ESTABLE

Antes de que se hubiera obtenido una perspectiva adecuada sobre los mecanismos que conducen a los síndromes coronarios agudos, el diagnóstico de la EC se ligaba a una reducción de la reserva de flujo arterial coronario como resultado de una enfermedad coronaria. Gould *et al.* (22) establecieron que una estenosis coronaria focal de aproximadamente un 50% (determinada mediante un análisis cuantitativo) se asocia a una reducción del flujo sanguíneo coronario máximo y, por consiguiente, a la angina, en condiciones de demanda de oxígeno alta del miocardio. En consecuencia, una obstrucción de la luz de > 50% (o de > 70% en la evaluación visual) se ha considerado “significativa” y en los estudios clínicos se han utilizado estos umbrales de estenosis en la angiografía para determinar la presencia y gravedad de la EC. En cambio, la enfermedad aterosclerótica coronaria con estenosis de < 50% se ha considerado una enfermedad coronaria “no significativa” o “no obstructiva”. Desde entonces, la evaluación y el manejo de los pacientes con EC se han centrado en gran parte en la detección y tratamiento de las estenosis coronarias “significativas”. Sin embargo, luego averiguamos que los eventos coronarios agudos a menudo no son causados por un estrechamiento progresivo y lento de la luz arterial, sino por una obstrucción súbita del flujo sanguíneo debida a una ruptura de la placa y una trombosis vascular asociada a ello, de tal manera que las lesiones culpables con frecuencia no eran obstructivas antes del evento (12, 23, 24). Los estudios clínicos realizados con el empleo de coronariografías invasivas o no invasivas confirmaron que había un riesgo de muerte y de infarto de miocardio similar en los pacientes con una EC obstructiva o no obstructiva, si la enfermedad afectaba a las 3 arterias coronarias (18, 25). En el ensayo PROMISE (*Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*), la inmensa mayoría (77%) de las muertes cardiovasculares y los infartos de miocardio se produjeron en pacientes con una estenosis de la luz de < 50% en la situación inicial (26). De igual modo, el estudio ICONIC (*Incident Coronary Syndromes Identified by Computed Tomography*) observó que la

mayor parte de los síndromes coronarios agudos tienen su origen en lesiones no obstructivas (27). Estos datos sugieren que al centrarnos en los pacientes con una enfermedad “significativa” u “obstructiva”, perdemos la oportunidad de abordar el tratamiento de muchos, si no la mayoría, de los pacientes que tienen un riesgo de sufrir eventos coronarios agudos.

No es de extrañar que nuestro enfoque basado en la eliminación de las estenosis coronarias con el empleo de la angioplastia o los implantes de *stents* coronarios no haya producido una menor mortalidad o una reducción del riesgo infarto de miocardio en los pacientes con una EC estable (16). Esta falta de beneficio es aún más notable si se tiene en cuenta que los ensayos clínicos aleatorizados han dado sistemáticamente una ventaja al grupo de ICP al administrar un tratamiento antiagregante plaquetario doble a más pacientes de este grupo que del grupo de tratamiento médico (con el consiguiente menor riesgo de infarto de miocardio con el tratamiento antiagregante plaquetario doble en comparación con el de un solo fármaco de este tipo en los pacientes de alto riesgo) (17, 28). Por el contrario, la revascularización arterial coronaria con el empleo de cirugía de *bypass* arterial coronario (CABG) sí se asoció a una mejora de la supervivencia en comparación con el tratamiento médico solo en pacientes con una EC coronaria estable y una afectación grave de la coronaria principal izquierda, una EC de 3 vasos o una enfermedad de 2 vasos que afectara a la arteria descendente anterior izquierda, así como en el contexto de una reducción grave de la función sistólica del ventrículo izquierdo (29). No obstante, la mayor parte de los datos de comparación directa proceden de estudios realizados en la década de 1980 y tanto las técnicas de revascularización como el tratamiento médico han mejorado considerablemente desde entonces. Los mecanismos a través de los cuales la CABG da lugar a una mejora de los resultados clínicos, en comparación con el tratamiento médico, en pacientes seleccionados que presentan características de alto riesgo no se conoce bien. Los análisis del ensayo STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*) no observaron diferencias en cuanto a la clase de la *New York Heart Association* de la insuficiencia cardíaca ni en cuanto a la clasificación de la angina de la *Canadian Cardiovascular Society* en los pacientes asignados a la CABG en comparación con los asignados al tratamiento médico, en un seguimiento de 48 meses, y ello puede sugerir que la mejora de la perfusión miocárdica con la revascularización quirúrgica no es un factor importante para explicar la diferencia existente en los resultados clínicos de los pacientes (30). Parece concebible que el *bypass* de la circulación arterial coronaria nativa proximal, gravemente afectada, con el empleo de conductos resistentes a la aterosclerosis (arterias mamarias internas) reduzca el riesgo de trombosis vas-



cular en las zonas distales. Esta teoría es coherente con nuestro concepto del riesgo derivado de la EC y puede explicar por qué la CABG conduce a una mejora de los resultados de los pacientes en comparación con la ICP (31) que aborda simplemente las estenosis focales pero no la enfermedad aterosclerótica presente en otros lugares del árbol coronario.

CONCEPTO CUESTIONADO 3: LA DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA “PLACA VULNERABLE” PUEDE PREVENIR LOS EVENTOS CORONARIOS AGUDOS

El concepto de “placa vulnerable” ha sido objeto de otra importante controversia en cardiología a lo largo de las últimas décadas (32). Las series anatomopatológicas de pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio o una muerte súbita coronaria revelan que la mayor parte de los eventos son desencadenados por la ruptura o las erosiones de placas ateroscleróticas que conducen a una trombosis vascular (33, 34). El tipo de placa aterosclerótica que se asocia con más frecuencia a las lesiones culpables de cuadros clínicos es un fibroateroma con una cubierta fina, que se caracteriza por la presencia de un núcleo necrótico o lipídico grande separado de la luz del vaso por una capa fina de células epiteliales (35). La cubierta fibrosa puede sufrir una ruptura o una erosión en respuesta a las fuerzas de cizalladura o a la inflamación; y puede permitir que un material sumamente trombóge-

no esté en contacto con el torrente circulatorio (36). Teniendo en cuenta estas observaciones, se supuso que la identificación de estas placas ateroscleróticas propensas a la ruptura/erosión, las denominadas “placas vulnerables”, permitiría la prevención del infarto de miocardio o la muerte de causa cardíaca. Lamentablemente, esta suposición resultó ser errónea ya que se basa en la premisa de que las placas ateroscleróticas individuales que sufren una ruptura o una erosión desencadenan de *manera uniforme, o como mínimo con frecuencia*, eventos coronarios agudos (es decir, se asocian a un riesgo considerable de resultados clínicos adversos). Sin embargo, los estudios anatomopatológicos demostraron que la mayor parte de las rupturas de placas se producen sin que haya síntomas o eventos asociados a ello (37). En pacientes que no presentaban una cardiopatía clínica y fallecieron por causas no cardíacas (por ejemplo, traumatismo o suicidio), de un 13% a un 31% tenían signos de ruptura de placas ateroscleróticas coronarias sin manifestación clínica (**figura 4**) (38-40). Al realizar un examen sistemático, más del 70% de las lesiones de arterias coronarias con una estenosis de un mínimo del 50% de la luz habían sufrido una ruptura de placa previa asintomática (41). Los resultados obtenidos por diferentes grupos de investigación establecieron que la ruptura de la placa y su cicatrización es el mecanismo predominante de crecimiento de la placa, de tal manera que muchas lesiones sufren de 2 a 3 o más rupturas antes de llegar a mostrar una obstrucción grave

(41, 42). Dado el gran número existente de personas con rupturas de placa asintomáticas, así como de individuos con lesiones arteriales coronarias obstructivas ($\geq 50\%$) (9% en una muestra de autopsias de personas jóvenes de mediana edad no hospitalizadas que fallecieron por causas no cardíacas) (43), parece claro que la ruptura de la placa es un fenómeno frecuente que tan solo excepcionalmente conduce a un evento coronario agudo.

Por consiguiente, no es de extrañar que numerosos estudios clínicos, con el empleo de técnicas diferentes, en su mayor parte invasivas, no hayan logrado identificar las placas de aterosclerosis coronaria específicas que se asocian a un riesgo considerable de infarto de miocardio o de muerte súbita (44-46). Lamentablemente, esto puede no apreciarse si los criterios de valoración del estudio incluyen eventos no relacionados con eventos coronarios agudos (por ejemplo, hospitalización o revascularización por una angina estable) o si no se introduce un ajuste respecto a la carga de enfermedad aterosclerótica coronaria. En el estudio PROSPECT (*Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree*), se observó que la presencia de un fibroateroma con una cubierta fina, en especial en los individuos con una carga de placa elevada y un área luminal residual pequeña, se asoció a un resultado clínico adverso en los pacientes (44). Sin embargo, casi todos los eventos consistieron en hospitalizaciones por angina, mientras que, en un seguimiento de 3,4 años, tan solo 6 de 596 pacientes sufrieron un infarto de miocardio que pudiera atribuirse a una "placa vulnerable", lo cual constituye en cualquier caso un riesgo bajo. Recientemente, 2 estudios clínicos bien realizados, en los que se utilizó ecografía intravascular, observaron de manera similar una ausencia de un valor pronóstico adicional de las características de la placa respecto a la determinación del volumen de esta (47, 48).

En una cohorte amplia examinada mediante angiografía de tomografía computarizada (angio-TAC) se atribuyó un valor predictivo de los eventos coronarios agudos a determinadas características concretas de la placa "vulnerable", pero no se abordó el efecto de confusión derivado de la presencia y grado de aterosclerosis coronaria (49). En comparación con los pacientes con arterias coronarias normales, los que presentan una "placa vulnerable" tendrán un mayor riesgo de eventos adversos, no a causa de sus características de vulnerabilidad específicas, sino debido a la presencia de *alguna* enfermedad aterosclerótica coronaria que se asocia de por sí a un mayor riesgo. Para demostrar de manera concluyente que determinadas características concretas de la placa tienen un papel independiente en cuanto a la predicción de los eventos, los sujetos de control deben tener una carga de placa y un perfil de riesgo idénticos. Lamentablemente, son pocas las investigaciones que cumplen esos criterios. Recientemente, Lee *et al.* (50) observaron que las caracte-

terísticas de "alto riesgo" de las placas en el angio-TAC tenían poco valor pronóstico adicional respecto al proporcionado por la determinación de la carga total de aterosclerosis. En otro estudio se observó un cierto valor predictivo de las características de la placa determinadas mediante TAC que iba más allá del de los predictores actuales, pero el poder de discriminación fue bajo (27).

Los ensayos clínicos en los que se ha comparado la ICP con el tratamiento médico en pacientes con una EC estable aportan evidencias adicionales sobre la futilidad de eliminar las "placas vulnerables". En estudios en los que se utilizó una espectroscopia en el infrarrojo cercano se observó que las estenosis coronarias de alto grado abordadas mediante ICP tienen con frecuencia características de "placa vulnerable" (por ejemplo, un núcleo lipídico grande) (51). No obstante, en ensayos clínicos aleatorizados no se observó una reducción del riesgo de muerte o de infarto de miocardio con la ICP de estenosis de alto grado, en comparación con el tratamiento médico, en pacientes con una EC estable (52). Estos datos sugieren que el posible beneficio aportado por la eliminación de una única lesión mediante la ICP es demasiado pequeño (el riesgo individual de cada lesión es demasiado bajo) para que compense los riesgos derivados de la intervención (53).

Globalmente, hay una evidencia sustancial que indica que el concepto de una sola "placa vulnerable" es erróneo, y que su detección no constituye una aportación relevante por lo que respecta a la predicción del infarto agudo de miocardio o la muerte súbita coronaria. Además, hay evidencias que indican que el implante de *stents* en placas vulnerables no se asocia a una mejora de los resultados clínicos en los pacientes (reducción del riesgo de infarto de miocardio o de muerte súbita cardíaca). En cambio, hay datos que respaldan el concepto de que la carga de aterosclerosis que incluye placas metabólicamente activas, posiblemente en un estadio más temprano, puede comportar un peligro superior al de la aterosclerosis avanzada, más inerte (54).

CONCEPTO EN DESARROLLO 1: LA CARGA DE ENFERMEDAD ATROSCLERÓTICA CORONARIA ES EL PRINCIPAL FACTOR DETERMINANTE DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN LOS PACIENTES CON UNA EC ESTABLE

La muerte o la morbilidad grave en pacientes con una EC estable son causadas por eventos coronarios agudos y por las consecuencias de estos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, arritmia). El mecanismo que conduce con más frecuencia a los eventos coronarios agudos es la ruptura de una placa aterosclerótica con la consiguiente trombosis vascular completa o parcial (35). Así pues, la presencia de una aterosclerosis coronaria es un requisito previo para que aumente el riesgo de eventos coronarios agudos, excepto en unas pocas excepciones (por ejemplo,

TABLA 1 Estadios de enfermedad coronaria propuestos

ESTADIO DE EC	O - Normal	I - Leve	II - Moderada	III - Grave	IV - Muy grave
Criterios	Ausencia de ateroma	< 30% en 1-2 vasos	30%-49% en 1-2 vasos	≥ 50% en 1-2 vasos	≥ 50% en 2 vasos + DAIP
o bien			< 30% en 3 vasos	30-49% en 3 vasos	≥ 50% en 3 vasos
o bien					≥ 50% en arteria coronaria principal izquierda

En la tabla se enumeran los criterios para definir los estudios de enfermedad coronaria modificados de los de Arbab-Zadeh y Fuster (60). Los valores de estenosis se basan en una evaluación cuantitativa.
EC = enfermedad coronaria; DAIP = arteria descendente anterior izquierda proximal.

diseción de una arteria coronaria, embolias sistémicas, espasmo vascular). En cambio, los datos de numerosos estudios clínicos han mostrado de manera uniforme un riesgo extremadamente bajo de infarto de miocardio o de muerte cardiaca en los pacientes que no presentan signos de aterosclerosis coronaria en las exploraciones de imagen, ni siquiera en presencia de síntomas que hagan sospechar una angina (55). El riesgo aumenta de manera gradual con la amplitud de la enfermedad coronaria (56). La relación casi lineal de la carga de enfermedad aterosclerótica coronaria con el riesgo de eventos coronarios agudos puede explicarse estocásticamente (57): a pesar de que la mayor parte de rupturas de placa no conducen a eventos coronarios agudos, sí lo hacen en algunos casos; cuantas más placas hay (es decir, cuanto mayor es la carga de enfermedad aterosclerótica), más rupturas de placa se producirán y mayor será la probabilidad de que una de ellas desencadene una trombosis vascular y un evento clínico (35).

De por sí, el concepto de que la carga de enfermedad aterosclerótica coronaria es el principal factor determinante de la evolución clínica del paciente no es nuevo. Poco después de que Mason Sones estableciera la utilidad de la coronariografía en 1958, los investigadores se preguntaron qué relación tenía la gravedad de la enfermedad coronaria con la evolución clínica del paciente. En 1970, Friesinger *et al.* (58) demostraron que un sistema de puntuación coronaria que tenía en cuenta la gravedad de la estenosis y el número de arterias afectadas predecía la evolución de los pacientes mejor de lo que lo hacían los parámetros clínicos. Tras ello hubo numerosas iteraciones para mejorar los sistemas de puntuación, y en todas ellas se confirmó la relación de la extensión y gravedad de la EC con la evolución clínica del paciente. Aunque se ha puesto de manifiesto que el número de arterias coronarias con estenosis está correlacionado con la evaluación semicuantitativa de la carga de enfermedad aterosclerótica (59), hasta hace poco la gravedad de la EC se ha conceptualizado basándose en las estenosis de arterias coronarias y no como un proceso sistémico. Con el empleo del calcio arterial coronario como indicador indirecto de la carga de enfermedad aterosclerótica, el análisis de los datos de más de 100.000 pacientes demostró que hay

un espectro continuo de riesgo derivado de la aterosclerosis que va de la carga de ateroma leve a la muy grave (60). Más recientemente, la coronariografía no invasiva obtenida mediante TAC ha permitido realizar una evaluación semicuantitativa o plenamente cuantitativa del volumen de enfermedad aterosclerótica coronaria en cohortes clínicas grandes, y ello ha confirmado la estrecha relación existente entre la carga de enfermedad y el riesgo de eventos adversos (55).

La identificación de que la EC no obstructiva comporta un riesgo modificable sustancial debe interpretarse como un avance importante. Los datos obtenidos mediante coronariografía invasiva y no invasiva ponen de manifiesto que la EC no obstructiva, cuando es amplia, puede asociarse a un riesgo de infarto de miocardio y de muerte cardiaca similar al de la enfermedad obstructiva (18, 25, 61). El ensayo SCOT-HEART (*Scottish Computed Tomography of the Heart*) puso de manifiesto una tasa de mortalidad o infarto de miocardio asociados a la enfermedad coronaria un 41% inferior en los pacientes asignados a una estrategia anatómica en comparación con la tradicional (basada en las pruebas de esfuerzo) que se atribuyó a la detección de la aterosclerosis coronaria no obstructiva y al inicio de una prevención dirigida (62, 63). En vez de considerarla una entidad específica, es posible que sea mejor interpretar la EC como un espectro de enfermedad, asociado a un riesgo que va de muy bajo a muy alto, dependiendo en gran parte de la extensión de la enfermedad aterosclerótica (tabla 1). A pesar de la ventaja conceptual que supone la cuantificación completa de la carga de ateroma, continúa sin estar claro si esto es superior a nuestra evaluación semicuantitativa tradicional de la EC, dadas las pocas opciones de tratamiento actualmente existentes (64). Teniendo en cuenta la facilidad de evaluación y que los profesionales están familiarizados con ello, nosotros propusimos ampliar nuestro sistema de gradación angiográfico, en vez de reemplazarla, y hacer hincapié en la atención prestada a la enfermedad aterosclerótica que antes se consideraba “no significativa” (61). En futuros estudios se podrá abordar la utilidad de una evaluación completa en comparación con la evaluación semicuantitativa de la carga de enfermedad aterosclerótica para el manejo clínico.

CONCEPTO EN DESARROLLO 2: LA ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA CORONARIA ES UN FACTOR PREDICTIVO POTENTE DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES Y UNA DIANA IMPORTANTE PARA LA INTERVENCIÓN

De forma análoga a lo antes comentado, intuitivamente parece que la aterosclerosis coronaria con una progresión activa debe estar asociada a un mayor riesgo de eventos coronarios agudos que la enfermedad estable. Las rupturas y posteriores cicatrizaciones de placas forman parte de la evolución natural de la enfermedad aterosclerótica y constituyen un factor determinante importante de la aparición de una obstrucción de la luz vascular. La enfermedad progresiva (a diferencia de la aterosclerosis estable) puede cursar con una tasa superior de rupturas de placa y, por consiguiente, un mayor riesgo de eventos coronarios agudos. Motoyama *et al.* (49) observaron un valor de *hazard ratio* ajustada de 33,4 para los eventos cardíacos en 3.158 pacientes con sospecha de EC que fueron objeto de un seguimiento durante una media de 3,9 años y que presentaban una progresión de las placas, en comparación con un valor de *hazard ratio* de 2,2 (no significativo) para las placas de “alto riesgo”. En un estudio de individuos asintomáticos, el riesgo de mortalidad fue 3 veces superior cuando la evaluación de seguimiento realizada al cabo de 3 años reveló una progresión de la placa en comparación con la ausencia de progresión (65).

Los mecanismos y los factores predictivos de la progresión del ateroma no se conocen bien en la actualidad. La inflamación es un concepto clave en la patogenia de la aterosclerosis y los marcadores de la inflamación están correlacionados generalmente con la actividad de la enfermedad y el riesgo de eventos coronarios agudos (66). Recientemente se ha establecido una relación entre la actividad inflamatoria en el tejido adiposo que rodea las arterias coronarias y un aumento de la mortalidad, de manera independiente de la gravedad de la enfermedad aterosclerótica y de los factores de riesgo tradicionales (67). Y a la inversa, se ha puesto de manifiesto que la inhibición de la inflamación sistémica reduce el riesgo de enfermedad aterosclerótica (68). Hay diversos trastornos que se asocian a la inflamación y también a la aparición de la aterosclerosis (por ejemplo, diabetes mellitus, obesidad) (66). El estrés emocional se ha relacionado desde hace mucho tiempo con el riesgo de EC y con la actividad inflamatoria (69). Las técnicas de diagnóstico por la imagen permiten en la actualidad mostrar de manera específica como la actividad regional cerebral afecta al riesgo de eventos cardiovasculares (70). Se ha identificado también que la privación de sueño es otro factor de riesgo para la aparición de la EC, probablemente a través de una supresión insuficiente de las vías inflamatorias (71). Tanto la menor duración del sueño como el sueño más fragmenta-

do se asociaron a una mayor carga de enfermedad aterosclerótica en la evaluación realizada mediante ecografía vascular tridimensional (72). Las asociaciones con patrones estacionales y con infecciones agudas sugieren que los trastornos inflamatorios agudos desempeñan un papel en la potenciación de estos procesos y dan lugar a un mayor aumento del riesgo de eventos (66, 73, 74).

La inflamación tiene unas consecuencias especialmente nocivas en la patogenia de la EC, ya que influye en todos los aspectos cruciales del proceso de la enfermedad. La inflamación: 1) fomenta la aparición y la progresión de la aterosclerosis; 2) aumenta la inestabilidad de la placa y el riesgo de ruptura o erosión; y 3) facilita un estado protrombótico (61, 75, 76). En consecuencia, las intervenciones destinadas a reducir la actividad inflamatoria local y sistémica se asocian a una mejora de los resultados clínicos en los pacientes con EC. La multitud de factores de riesgo a los que se ha involucrado en el aumento de la actividad inflamatoria respalda el concepto de un abordaje integral de los pacientes con EC (77, 78), en el que el tratamiento del estilo de vida, además del control de los factores de riesgo, son cruciales para la mejora de los resultados clínicos de los pacientes. En cambio, el papel de un tratamiento antiinflamatorio específico continúa sin estar claro en la actualidad (79).

CONCEPTO EN DESARROLLO 3: LA RESPUESTA INDIVIDUAL A LA ATEROSCLEROSIS ES UN FACTOR MODIFICABLE CRUCIAL PARA LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES

En función de la genética, la alimentación, los factores ambientales y la actividad física, el proceso aterosclerótico se pone de manifiesto a menudo en la adolescencia y progresa con el avance de la edad (80). Los estudios realizados con el empleo de ecografía intravascular en donantes de trasplantes cardíacos han documentado la presencia de lesiones de aterosclerosis coronaria en el 85% de los individuos de edad igual o superior a 50 años (81). No obstante, la prevalencia de la EC clínica es de tan solo un 8% en los estadounidenses de 50 años de edad (82). Esta manifestación clínica más bien baja en una población con una prevalencia elevada de enfermedad aterosclerótica coronaria sugiere que la respuesta del organismo a la enfermedad es un elemento crucial para determinar el riesgo de eventos isquémicos. En estudios recientes de puntuaciones poligénicas de genoma completo se han identificado grupos con un aumento de 3 veces en el riesgo de EC en comparación con los sujetos de control, lo cual sugiere que la predisposición es un factor importante (83). Los pacientes con antecedentes familiares de EC prematura presentan un riesgo superior al de los sujetos de control (84). Lo que continúa sin estar claro es si el riesgo se produce a través de una ateroscle-

rosis acelerada, una predisposición a la trombosis arterial en respuesta a la enfermedad aterosclerótica o por una combinación de ambas cosas.

Dada la amplia prevalencia de la aterosclerosis y la evidencia que indica que las rupturas de placas se producen con frecuencia sin que se aprecien síntomas asociados a ello, parece que es necesario un medio hemostático facilitador para permitir que se produzca una trombosis vascular de trascendencia clínica (35). Los factores hemostáticos se ven influidos por numerosos factores, incluida la edad, la genética, la alimentación, los cambios circadianos, las condiciones ambientales, las medicaciones, los trastornos inflamatorios y otros (85). Puede producirse un estado protrombótico de forma súbita y transitoria con la convergencia de factores favorecedores de la trombosis en respuesta a un estímulo (por ejemplo, la ruptura de una placa). En consecuencia, un evento coronario agudo puede ser consecuencia de una constelación desafortunada de factores trombóticos en el contexto de una ruptura o erosión de una placa de aterosclerosis coronaria, lo cual constituye una anomalía en la evolución regular de cicatrización de las placas asintomáticas (32). En consecuencia, un evento coronario agudo puede considerarse una situación de “tormenta perfecta”, y ello pone de relieve las dificultades con las que nos enfrentamos para predecir de manera precisa los eventos (35). Al mismo tiempo, algunos pacientes pueden presentar una especial predisposición a una respuesta inadecuada a un estímulo de este tipo, con una trombosis vascular, y ser por lo tanto más vulnerables. En la mayor parte de los pacientes, la convergencia de varios factores protrombóticos aumenta la probabilidad de aparición de eventos clínicos (35). Al mismo tiempo, muchos de estos factores que aumentan la probabilidad de una trombosis (por ejemplo, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión arterial, obesidad) pueden ser modificados y su efecto puede ser contrarrestado por los efectos de la medicación.

CONSECUENCIAS PARA LA EVALUACIÓN Y EL TRATAMIENTO CONTEMPORÁNEOS DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE

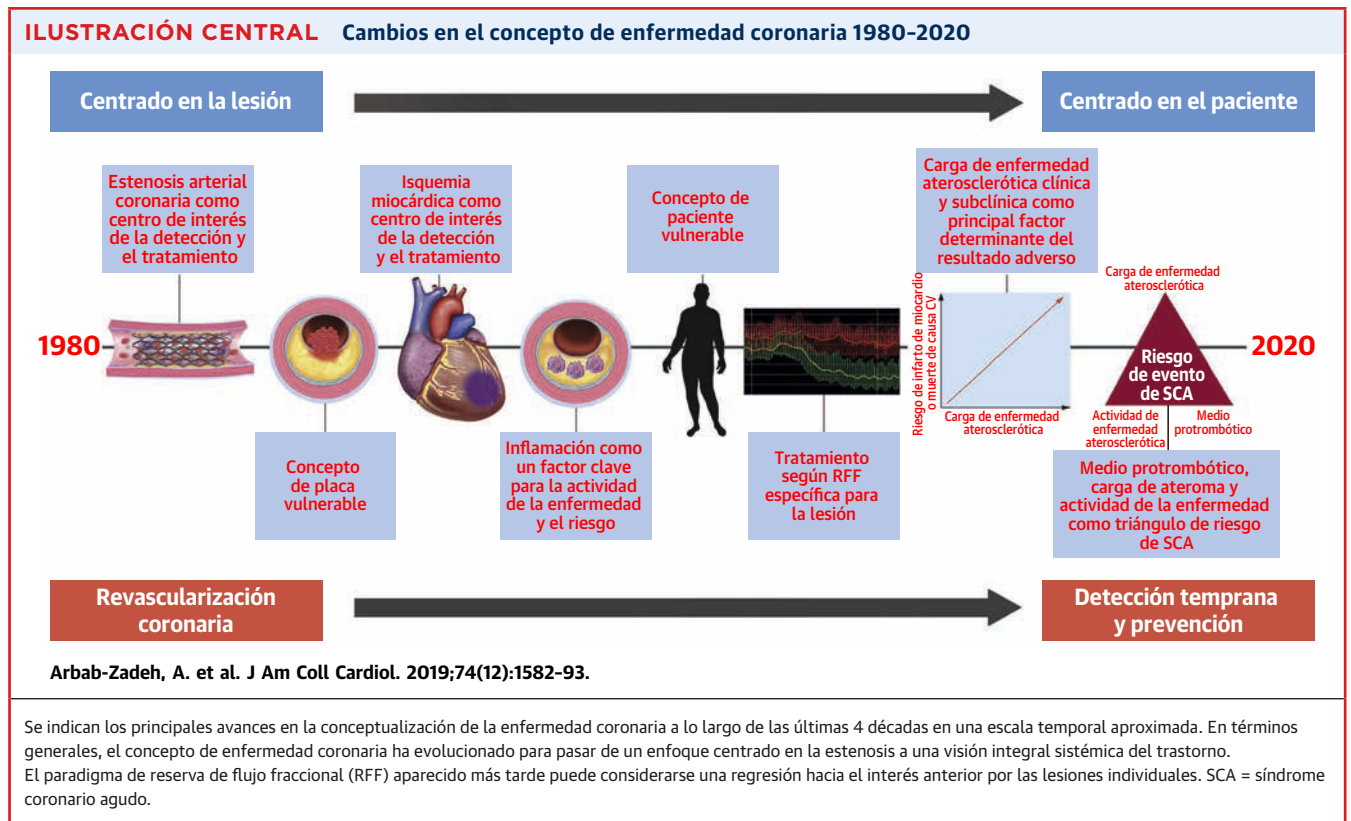
Un reciente análisis del *Center of Medicare and Medicaid Services* ha estimado que el gasto nacional de asistencia sanitaria de Estados Unidos aumentará de 3,4 billones a casi 6 billones de dólares al llegar a 2027 (86). Las enfermedades cardiovasculares son las que contribuyen en mayor medida a producir estos costes y la EC supone la parte más importante de ellos (82). Los costes de hospitalización son sustancialmente superiores a todos los demás gastos derivados de la EC y deberán hacerse esfuerzos por reducir los ingresos hospitalarios. Según el análisis del registro REACH (*Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*), aproximadamente el 50% de

los costes de hospitalizaciones (por diagnósticos cardiovasculares) de 1 año se debió a intervenciones de revascularización (87). Al mismo tiempo, la revascularización no aborda fundamentalmente el proceso de la enfermedad en los pacientes con una EC estable y continúa siendo, en el mejor de los casos, incierto si conduce a una mejora de la evolución clínica de los pacientes en comparación con lo que sucede con el tratamiento médico solo (88). Cabe argumentar que la disminución de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares observada a lo largo de las últimas décadas es consecuencia del uso amplio de tratamiento antiagregante plaquetario, la medicación hipolipemiente, la mejora del control de la presión arterial y la diabetes, la menor tasa de fumadores, la mejor alimentación y la mayor concienciación respecto a los efectos nocivos de un estilo de vida sedentario (89). A pesar de la eficacia conocida de la prevención, un análisis de 4 estudios clínicos realizados en pacientes con EC reveló que alcanzamos los objetivos principales del tratamiento (control de los lípidos, la glucosa, la presión arterial y abandono del tabaco) en < 20% de los pacientes (90). Es probable que un mayor interés en alcanzar los objetivos de prevención en los pacientes con EC tenga una repercusión sustancial en la evolución clínica de esos y en las tasas de hospitalización. Los sistemas de asistencia sanitaria han iniciado la transición hacia una asistencia basada en el valor y en pagar a los proveedores por servicios asociados a una mejora de los resultados de los pacientes. Es probable que estas iniciativas respalden nuestra transición de un enfoque centrado en intervenciones costosas a otro centrado en la prevención.

Un avance importante es nuestra capacidad de aplicar la prevención de manera más temprana en el proceso de la EC, con la ayuda de la coronariografía no invasiva, que permite detectar la aterosclerosis coronaria no obstructiva. En estudios clínicos grandes, la identificación de pacientes con enfermedad coronaria no obstructiva ha conducido a la prevención del infarto de miocardio en comparación con el enfoque tradicional con pruebas de esfuerzo para la evaluación de los pacientes que presentan un dolor torácico estable (91, 92). Es de destacar que el 78% de las pruebas de esfuerzo realizadas en el ensayo PROMISE fueron consideradas normales, en comparación con tan solo un 33% de los casos en los exámenes de angio-TAC coronario, lo cual pone de manifiesto la gran oportunidad existente para influir en la enfermedad en una fase más temprana en una población muy amplia (26).

CONCLUSIONES

En las últimas décadas hemos asistido a enormes avances en el esclarecimiento de los mecanismos que conducen a los eventos coronarios agudos, a la identificación de mejores estrategias para evaluar a los pacientes con una



EC estable, y a la disponibilidad de un número creciente de opciones de tratamiento eficaces. Estos datos respaldan nuestra transición de un enfoque centrado en la isquemia miocárdica inducible y las estenosis de arterias coronarias a una conceptualización de la EC como una enfermedad crónica que se ve influida por una amplia gama de factores específicos. Nuestra visión básica centrada en “placas vulnerables” individuales como principal diana para la intervención ha evolucionado hacia un concepto integral de paciente vulnerable, de tal manera que la carga de enfermedad ateroesclerótica, su actividad metabólica y la respuesta del organismo a la ruptura de

la placa constituyen una plataforma para poder valorar mejor el riesgo de la EC (**ilustración central**). Es importante señalar que estos conceptos nos han permitido pasar del tratamiento de las estenosis de arterias coronarias al control de la actividad de la enfermedad y la modificación del riesgo de trombosis vascular. Para permitir una aplicación óptima del conocimiento que hemos adquirido, nuestro sistema de asistencia sanitaria deberá adaptar sus estructuras de reembolso de gastos e incentivar preferentemente la prevención sobre las intervenciones de revascularización costosas y a menudo carentes de efectividad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan IA, Mehta NJ. Initial historical descriptions of the angina pectoris. *J Emerg Med* 2002;22:295-8.
2. Osler W, McCrae T. *The Principles and Practice of Medicine*; Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine. 8th edition. New York, NY: D. Appleton and Company, 1912.
3. Konstantinov IE, Mejevoji N, Anichkov NM, Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis. *Tex Heart Inst J* 2006;33:417-23.
4. Leach A. History of angina. *Res Medica (Special Issue on Lauder Brunton Centenary Symposium on Angina Pectoris)* 1967:9-10.
5. Davies MJ, Fulton WF, Robertson WB. The relation of coronary thrombosis to ischaemic myocardial necrosis. *J Pathol* 1979;127:99-110.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64.
7. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
8. Vegh A, Komori S, Szekeres L, Parratt JR. Antiarrhythmic effects of preconditioning in anaesthetised dogs and rats. *Cardiovasc Res* 1992;26:487-95.
9. Walsh SR, Tang TY, Kullar P, Jenkins DP, Dutka DP, Gaunt ME. Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:985-94.
10. Wu ZK, Iivainen T, Pehkonen E, Laurikka J, Tarkka MR. Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization. *Circulation* 2002;106:3091-6.
11. Stuart RJ Jr., Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. *Chest* 1980;77:94-7.

12. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-63.
13. Frobert O, van't Veer M, Aarnoudse W, Simonsen U, Koolen JJ, Pijls NH. Acute myocardial infarction and underlying stenosis severity. *Cather Cardiovasc Interv* 2007;70:958-65.
14. Manoharan G, Ntalianis A, Muller O, et al. Severity of coronary arterial stenoses responsible for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:1183-8.
15. Navare SM, Mather JF, Shaw LJ, Fowler MS, Heller GV. Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2004;11:551-61.
16. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014;174:232-40.
17. Arbab-Zadeh A. Fractional flow reserve guided percutaneous coronary intervention is not a valid concept. *Circulation* 2014;129:1871-8.
18. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2014;312:1754-63.
19. Chang SM, Nabi F, Xu J, et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1872-82.
20. Habib PJ, Green J, Butterfield RC, et al. Association of cardiac events with coronary artery disease detected by 64-slice or greater coronary CT angiography: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cardiol* 2013;169:112-20.
21. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the national institutes of health-national heart, lung, and blood institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:2993-9.
22. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94.
23. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78:1157-66.
24. Fishbein MC, Siegel RJ. How big are coronary atherosclerotic plaques that rupture? *Circulation* 1996;94:2662-6.
25. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, et al. Prognostic value of non-obstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:282-91.
26. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (prospective multicenter imaging study for evaluation of chest pain). *Circulation* 2017;135:2320-32.
27. Chang HJ, Lin FY, Lee SE, et al. Coronary atherosclerotic precursors of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2511-22.
28. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37:390-9.
29. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
30. MarkDB, Knight JD, Velazquez EJ, et al. Quality-of-life outcomes with coronary artery bypass graft surgery in ischemic left ventricular dysfunction: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:392-9.
31. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375-84.
32. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the vulnerable plaque - transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:846-55.
33. Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death. coronary artery pathology. *Circulation* 1992;85:19.
34. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
35. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation* 2012;125:1147-56.
36. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Ip JH, Chesebro JH. The porcine model for the understanding of thrombogenesis and atherogenesis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:818-31.
37. Davies MJ. Acute coronary thrombosis—the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl L:3-7.
38. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JR, Angelini A, Thomas AC. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. *Eur Heart J* 1989;10:203-8.
39. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, et al. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: a morphologic, immunohistochemical, and biochemical study. *Am J Cardiol* 1991;68:50B.
40. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:940-9.
41. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;82:265-8.
42. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934-40.
43. Nemetz PN, Roger VL, Ransom JE, Bailey KR, Edwards WD, Leibson CL. Recent trends in the prevalence of coronary disease: a population-based autopsy study of nonnatural deaths. *Arch Intern Med* 2008;168:264-70.
44. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.
45. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in vulnerable atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;4:894-901.
46. Xing L, Higuma T, Wang Z, et al. Clinical significance of lipid-rich plaque detected by optical coherence tomography: a 4-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2502-13.
47. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque composition. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2012-21.
48. Schuurman AS, Vroegindewey MM, Kardys I, et al. Prognostic value of intravascular ultrasound in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2003-11.
49. Motoyama S, Ito H, Sarai M, et al. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:337-46.
50. Lee SE, Sung JM, Rizvi A, et al. Quantification of coronary atherosclerosis in the assessment of coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007562.
51. Ishida M, Weisz G, Yamamoto MH, et al. Relationship between underlying plaque morphology evaluated by near-infrared spectroscopy and the degree of coronary artery stenosis: the color registry. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1074 (abstr).
52. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease -meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:312-9.
53. Bangalore S, Purnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013;127:769-81.
54. Hou ZH, Lu B, Gao Y, et al. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. *J Am Coll Cardiol* 2012;5:990-9.
55. Arrey-Mbi TB, Klusewitz SM, Villines TC. Long-term prognostic value of coronary computed tomography angiography. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:90.
56. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1860-70.
57. Ierodiakonou K, Vandenbroucke JP. Medicine as a stochastic art. *Lancet* 1993;341:542-3.
58. Friesinger GC, Page EE, Ross RS. Prognostic significance of coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians* 1970;83:78-92.

59. Nakagomi A, Celermajer DS, Lumley T, Freedman SB. Angiographic severity of coronary narrowing is a surrogate marker for the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1996;78:516-9.
60. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary calcium score and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:434-47.
61. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The risk continuum of atherosclerosis and its implications for defining CHD by coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2467-78.
62. SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2383-91.
63. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:924-33.
64. Arbab-Zadeh A. Coronary atheroma burden is the main determinant of patient outcome: but how much detail is needed? *Circ Cardiovasc Imaging* 2018;11:e007992.
65. Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, et al. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2010;3: 1229-36.
66. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2071-81.
67. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet* 2018;392:929-39.
68. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
69. Black PH, Garbutt LD. Stress, inflammation and cardiovascular disease. *J Psychosom Res* 2002;52:1-23.
70. Tawakol A, Ishai A, Takx RA, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet* 2017;389:834-45.
71. Nagai M, Hoshide S, Kario K. Sleep duration as a risk factor for cardiovascular disease- a review of the recent literature. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:54-61.
72. Dominguez F, Fuster V, Fernandez-Alvira JM, et al. Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:134-44.
73. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998;351:1467-71.
74. Nagarajan V, Fonarow GC, Ju C, et al. Seasonal and circadian variations of acute myocardial infarction: findings from the get with the guidelines-coronary artery disease (GWTG-CAD) program. *Am Heart J* 2017;189:85-93.
75. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473:317-25.
76. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014;114:1852-66.
77. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003;108:1664-72.
78. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 2003;108:1772-8.
79. Baylis RA, Gomez D, Mallat Z, Pasterkamp G, Owens GK. The CANTOS trial: one important step for clinical cardiology but a giant leap for vascular biology. *Arterioscler ThrombVasc Biol* 2017;37:e177.
80. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *JAMA* 1999;281:727-35.
81. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10.
82. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e528.
83. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219-24.
84. Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, et al. Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;116:619-26.
85. Lowe G. Can haemostatic factors predict atherothrombosis? *Intern Emerg Med* 2011;6:497-501.
86. Sisko AM, Keehan SP, Poisal JA, et al. National health expenditure projections, 2018-27: economic and demographic trends drive spending and enrollment growth. *Health Aff (Millwood)* 2019;38:491-501.
87. Mahoney EM, Wang K, Cohen DJ, et al. One-year costs in patients with a history of or at risk for atherothrombosis in the united states. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:38-45.
88. Brown DL, Redberg RF. Last nail in the coffin for PCI in stable angina? *Lancet* 2018;391:3-4.
89. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, et al. Decline in cardiovascular mortality: possible causes and implications. *Circ Res* 2017;120:366-80.
90. Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1607-15.
91. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL, et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016;9:e004419.
92. Jorgensen ME, Andersson C, Norgaard BL, et al. Functional testing or coronary computed tomography angiography in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1761-70.
93. Mann JM, Davies MJ. Assessment of the severity of coronary artery disease at postmortem examination. are the measurements clinically valid? *Br Heart J* 1995;74:528-30.

PALABRAS CLAVE aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, enfermedad coronaria, estenosis coronaria, isquemia miocárdica