



# Angina estable

B. Santos González\*

Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

## Palabras Clave:

- Angina
- Enfermedad coronaria
- Detección de isquemia miocárdica
- Estratificación del riesgo

## Keywords:

- Angina
- Coronary heart disease
- Detection of myocardial ischaemia
- Risk stratification

## Resumen

**Definición y manifestaciones clínicas.** La angina crónica estable es una manifestación común de la enfermedad coronaria, siendo esta última la principal causa de muerte en el mundo. La presencia de angina crónica estable aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, de ahí la importancia de su detección y tratamiento. La angina es tradicionalmente definida como un dolor retroesternal de menos de diez minutos de duración, desencadenado por el ejercicio o situaciones de estrés que cede con el reposo o con nitroglicerina.

**Diagnóstico y evaluación.** Es importante realizar un diagnóstico correcto, donde es clave la historia clínica; sin embargo, se dispone de un gran número de técnicas diagnósticas tanto invasivas como no invasivas para su correcta detección, que permiten la demostración de isquemia o la visualización de la anatomía coronaria.

**Estratificación del riesgo.** Tan importante es la realización de un diagnóstico correcto, como el efectuar una adecuada estratificación del riesgo, ya que este proceso sirve para proporcionar una información adecuada sobre el pronóstico y para planificar la actitud terapéutica más adecuada.

## Abstract

### Stable angina

**Definition and clinical signs.** Chronic stable angina is a common sign of heart disease, which is the primary cause of death worldwide. The presence of chronic stable angina increases the risk of greater cardiovascular events, and thus the importance of their detection and treatment. Angina is traditionally defined as a retroesternal pain lasting for at least 10 minutes, triggered by exercise or stressful situations and which recedes when resting or with nitroglycin medication.

**Diagnosis and evaluation.** It is important to reach an accurate diagnosis, with medical records being crucial. However, there are a great number of diagnostic techniques which are both invasive and non invasive for accurate detection, and which show ischaemia or provide imaging of coronary anatomy.

**Risk stratification.** It is important to both obtain an accurate diagnosis and complete an appropriate risk stratification, since this process serves to provide the right information about prognosis and to plan the most suitable therapeutic approach.

## Definición

La angina es la presentación inicial en aproximadamente la mitad de los pacientes que tienen enfermedad coronaria<sup>1</sup>. El término de angina estable (AE) se define como un dolor o malestar opresivo, típicamente retroesternal, que puede irradiarse a hombros, cuello, mandíbula o brazos, que cede

con el reposo o nitratos en menos de diez minutos, normalmente provocado por el ejercicio, el estado emocional o el estrés y son reproducibles, aunque también pueden ocurrir espontáneamente. Se caracteriza generalmente por episodios de isquemia miocárdica causados por un desajuste reversible de la demanda/aporte miocárdico, relacionados con isquemia o hipoxia. En la forma típica, la enfermedad coronaria obstructiva es la causa más común, pero pueden ser debidas también a vasoespasmos coronarios o a disfunción microvascular.

\*Correspondencia

Correo electrónico: belensantosgonzalez@gmail.com

## Etiopatogenia y fisiopatología

La AE puede tener varias presentaciones clínicas debido a que son varios los mecanismos subyacentes. La principal causa es la estenosis de arterias epicárdicas. También puede ser debida a espasmo focal o difuso de arterias sanas o con enfermedad aterosclerótica (angina vasoespástica), disfunción microvascular (angina microvascular) o a una disfunción ventricular izquierda causada por necrosis miocárdica aguda previa o hibernación (miocardiopatía isquémica). Estos mecanismos pueden actuar individualmente o en combinación y pueden también cursar de forma silente. En el caso de que produzca clínica, esta se suele caracterizar porque los síntomas son relativamente estables a lo largo del tiempo. Son factores precipitantes el estrés, las emociones, el ejercicio o la temperatura ambiente.

La aterosclerosis coronaria es una enfermedad inflamatoria crónica, caracterizada por el remodelado y estrechamiento de las arterias coronarias que transportan el oxígeno al corazón. Tiene una etiopatogenia compleja y un origen multifactorial en relación con factores ambientales como la dieta, el tabaco, el ejercicio físico, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y factores genéticos.

Brevemente, la aterosclerosis es un proceso crónico silente progresivo caracterizado por la acumulación de lípidos, elementos fibrosos y moléculas inflamatorias en las paredes de las grandes arterias<sup>2</sup>. El proceso comienza con el flujo de las partículas de lipoproteínas de baja densidad al espacio subendotelial que favorece la adhesión de monocitos. Los monocitos se diferencian a macrófagos en la íntima media<sup>3</sup>, y dan lugar a la formación de las conocidas como células espumosas, que tienen actividad proinflamatoria, con liberación de citoquinas. El resultado final es la formación de la placa aterosclerótica y un estado inflamatorio crónico. Este proceso continúa con la migración de las células del músculo liso de la capa media de la arteria a la íntima, con el resultado de una lesión más compleja. Se produce la liberación de moléculas al espacio extracelular, creando un tapón fibroso que cubre la lesión original que deviene en placa fibrosa.

El engrosamiento de esta placa fibrosa es la llave para el mantenimiento de la integridad de la placa aterosclerótica<sup>4</sup>; dos tipos de placas pueden ser definidos dependiendo del balance entre su formación y degradación. Las placas estables tienen una capa fibrosa intacta. La protrusión de esta placa en la luz de la arteria produce una estenosis que limita el flujo, conduciendo a isquemia tisular y normalmente a AE. Las placas vulnerables se caracterizan por un gran núcleo necrótico con remodelado positivo y un delgado tapón fibroso con infiltración de células inflamatorias. La ruptura o erosión de esta placa con la consiguiente formación de trombo es la responsable de la oclusión de la arteria epicárdica con el consiguiente síndrome coronario agudo (SCA)<sup>5</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Una historia clínica obtenida de manera cuidadosa es la clave para establecer el diagnóstico correcto de la AE y para poder realizar un adecuado diagnóstico diferencial del dolor torá-

cico. Las características del dolor, su localización, duración, factores desencadenantes y síntomas asociados, valorados conjuntamente, conducen con frecuencia al mismo. Sin embargo, el examen físico y las pruebas complementarias son necesarios para confirmar el diagnóstico, excluir diagnósticos alternativos y estratificar el riesgo.

En relación con el carácter, se puede describir como una opresión, presión, aplastamiento, estrangulamiento, escozor torácico, entre otros. En otros pacientes, la calidad de la sensación es más anodina y descrita como una moderada sensación de presión o malestar general. Los «equivalentes anginosos» hacen referencia a síntomas de isquemia miocárdica diferentes a los referidos como disnea, debilidad, fatiga y eructos, especialmente frecuentes en pacientes de mayor edad. La disnea de reposo, o con el esfuerzo, puede ser una manifestación de una isquemia grave que produzca aumento en la presión de llenado ventricular.

El punto donde se localizan habitualmente las molestias es retroesternal pero suele irradiarse con frecuencia hacia el hombro, el borde interno del brazo izquierdo, la espalda y la región mandibular. El dolor epigástrico, aislado o asociado a la opresión precordial, no es raro.

En relación con la duración, el episodio típico de angina comienza de forma gradual y, en un período de algunos minutos, alcanza su máxima intensidad para desaparecer posteriormente. Es raro que la angina alcance su máxima gravedad en unos segundos, siendo característico que los pacientes prefieran permanecer en reposo, sentados o detenerse caminando.

La molestia precordial desencadenada por la deambulación en ambientes fríos, en pendientes o después de una comida sugiere angina.

La angina típica se alivia en unos minutos con el reposo o con la utilización de nitroglicerina. A menudo, la respuesta a la nitroglicerina constituye una herramienta útil diagnóstica, aunque debe recordarse que el dolor esofágico y el de otros síndromes pueden también responder a la nitroglicerina. Una respuesta a la nitroglicerina o al reposo que se demore más de 5 o 10 minutos sugiere que los síntomas no sean debidos a una isquemia o, por el contrario, obedezcan a una isquemia grave como infarto agudo de miocardio (IAM) o angina inestable (AI). El fenómeno de angina «al primer esfuerzo» y «calentamiento» son términos para describir la presentación de la angina con el esfuerzo inicial, que ceden al continuar la actividad con el mismo nivel de exigencia que la desencadenó. Esta atenuación o desaparición de la isquemia miocárdica se considera consecuencia del preconditionamiento isquémico.

Las definiciones de angina típica y atípica se resumen en la tabla 1<sup>6</sup>. En la angina atípica el dolor se acompaña de síntomas atípicos: se puede localizar en las zonas de irradiación sin dolor retroesternal, la nitroglicerina no es siempre efectiva, sin claros factores precipitantes o cede tardíamente con el reposo (después de 15 o 20 minutos).

El dolor no anginoso carece de las características descritas y los datos que nos orientan a descartar el diagnóstico de angina incluyen el dolor de características pleuríticas, el dolor localizado a punta de dedo que puede reproducirse con los movimientos, o palpación de la pared torácica o de los

TABLA 1

**Clasificación clínica tradicional del dolor torácico****Dolor anginoso típico**

Cumple las tres características siguientes

Malestar retroesternal típico

Provocado por el esfuerzo o el estrés emocional

Se alivia en unos minutos con reposo o nitratos

**Dolor anginoso atípico (probable)**

Cumple dos de las características anteriores

**Dolor no anginoso**

Cumple una o ninguna de las características anteriores

brazos, y un dolor constante que se prolonga durante horas o, contrariamente, los episodios de muy breve duración, de pocos segundos.

Un componente importante de la historia es la evaluación del grado de incapacidad cardiovascular causada por la angina. Este aspecto es crucial para una posible indicación de revascularización coronaria. Aunque se han propuesto diferentes clasificaciones para evaluar la influencia de la angina sobre la función cardiovascular, la clasificación funcional de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS) es la que más se utiliza (tabla 2).

## Historia natural

La disfunción endotelial y la enfermedad microvascular son en muchos pacientes las primeras manifestaciones de la cardiopatía isquémica, y ambas se asocian a un aumento del riesgo de complicaciones<sup>7</sup>.

La valoración pronóstica es una parte importante en el manejo de los pacientes con AE. Es importante identificar a los pacientes con las formas más graves de la enfermedad, que podrían mejorar el pronóstico con un diagnóstico más exhaustivo e intervenciones más agresivas, incluida la revascularización, así como aquellos con formas más leves, con un buen pronóstico para poder dirigir la actitud diagnóstica y terapéutica.

Datos recientes recogidos en ensayos clínicos sobre terapia antianginosa y/o revascularización indican una tasa anual de mortalidad que varía entre el 0,6 y el 1,4% por año, con una incidencia anual de IAM no fatal entre el 0,6% y el 2,7%<sup>8</sup>. Sin embargo, entre la población con AE, el pronóstico individual puede variar considerablemente (hasta 10 veces) dependiendo de factores clínicos, funcionales y anatómicos basales, lo que hace necesario señalar la importancia de una cuidadosa estratificación del riesgo.

TABLA 2

**Clasificación de la gravedad de la angina según la Sociedad Cardiovascular Canadiense**

Clase I	La actividad física ordinaria no desencadena angina. Aparece angina con el ejercicio extenuante, rápido o prolongado
Clase II	Ligera limitación en la actividad diaria
Clase III	Marcada limitación en la actividad diaria
Clase IV	Imposibilidad de realizar ninguna actividad sin dolor torácico o angina de reposo

Los factores de riesgo convencionales como la hipertensión arterial, la diabetes, la vida sedentaria, el hábito tabáquico o la hipercolesterolemia influyen negativamente en el pronóstico de los pacientes, pero estos riesgos podrían modificarse con un tratamiento adecuado y un cambio en el estilo de vida. La frecuencia cardíaca alta en reposo es también un indicador de mal pronóstico en las personas con AE. En general, se puede decir que el pronóstico es peor en pacientes con la función sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida, datos de insuficiencia cardíaca, mayor número de vasos afectados, una posición más proximal de las estenosis coronarias, mayor gravedad de las estenosis, isquemia más extensa, capacidad funcional más afectada, mayor edad y angina más grave<sup>9</sup>.

## Complicaciones

El principal objetivo es diferenciar entre los pacientes con AE y aquellos con AI mediante la historia clínica, ya que el pronóstico es distinto al tener estos últimos un mayor riesgo de sufrir un evento coronario agudo a corto plazo.

La AI puede presentarse de tres maneras: angina de reposo, de las mismas características y localización que la angina típica, pero de aparición en reposo y más prolongado; angina de reciente comienzo, de inicio reciente con angina moderada o severa (CCS II-III), o angina progresiva en pacientes con cardiopatía isquémica conocida en los que la sintomatología progresa en intensidad y gravedad en un corto período de tiempo (menos de un mes).

Por tanto, puede existir un solapamiento entre la AE y la angina de reciente comienzo. Solamente cuando se desencadena por primera vez con un gran esfuerzo (CCS I) se podría clasificar como AE.

En relación con el vasoespasmo coronario, dado que por definición los episodios se producen en reposo, podría ser difícil la distinción entre angor de esfuerzo estable con episodios de vasoespasmo coronario con AI, por una complicación aterotrombótica de la cardiopatía isquémica crónica.

## Presentaciones atípicas

La correlación clinicopatológica de síntomas con la anatomía coronaria varía ampliamente, desde síntomas típicos de angina debidos a estenosis coronaria que causan isquemia transitoria, a dolor torácico claramente no cardíaco con arterias coronarias sin lesiones. Entre estos dos extremos nos encontramos una gran variedad de situaciones clínicas, desde la angina atípica con estenosis coronaria significativa, a clínica de angina típica pero sin lesiones coronarias, la cual podría encuadrarse dentro de la angina microvascular. La angina microvascular se suele caracterizar porque su localización y carácter son similares a los de la angina típica, se desencadena con el esfuerzo pero presenta una pobre respuesta a nitratos. Los pacientes con enfermedad microvascular refieren con frecuencia disnea de esfuerzo que se asocia a episodios de angina en reposo sin que estos supongan una inestabilización de la angina.

La angina vasoespástica está causada por una obstrucción dinámica coronaria (espasmo coronario) de forma local o difusa sobre una arteria sin lesiones o incluso con estenosis significativa.

Tanto de la angina microvascular como de la angina vasoespástica se hablará con detalle en otra actualización.

## Diagnóstico y evaluación

El diagnóstico y la evaluación de la cardiopatía isquémica estable incluyen una buena historia clínica, pruebas de laboratorio y pruebas cardíacas específicas como las pruebas de estrés (tabla 3) o la imagen coronaria. Estas pruebas pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico de isquemia en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica estable, identificar o descartar otras entidades asociadas a factores precipitantes, estratificar el riesgo asociado a la enfermedad y evaluar la eficacia del tratamiento.

### Pruebas no invasivas cardíacas

Antes de considerar la realización de pruebas diagnósticas, se debe valorar el estado de salud, las comorbilidades y la calidad de vida del paciente para dirigir las pruebas diagnósticas a realizar.

Además, dado que son múltiples las pruebas diagnósticas disponibles, las últimas guías sobre AE<sup>10</sup> dan mayor importancia al cálculo de la probabilidad pretest (PPT) y, en función de la misma, decidir la actitud diagnóstica y terapéutica. La PPT está influenciada por la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada y las características clínicas, incluidos los factores de riesgo cardiovascular. Son determinantes fundamentales la edad, el sexo y los síntomas<sup>11</sup>. Por la relación entre la PPT (posibilidad clínica de que un paciente tenga cardiopatía isquémica) y el rendimiento de las pruebas

diagnósticas disponibles (la probabilidad de que un paciente tenga la enfermedad, cuando la prueba es positiva, o que no la tenga cuando esta es negativo) no es posible recomendar un método diagnóstico sin tener en cuenta la PPT. Una prueba diagnóstica puede ser perjudicial si el número de resultados falsos es superior al número de resultados correctos. Por esta razón, solo se recomienda la realización de pruebas diagnósticas cuando la PPT se encuentra entre el 15-85%. Sin embargo, cuando la PPT es superior al 85% podrían estar indicadas otras pruebas para la estratificación del riesgo, sobre todo cuando no se logra un control adecuado de los síntomas con el tratamiento farmacológico inicial (tabla 4).

### Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio son útiles para identificar las posibles causas de isquemia, establecer los factores de riesgo cardiovascular y las enfermedades asociadas, y para determinar el pronóstico. Se recomienda la realización de un hemograma completo con hemoglobina y recuento leucocitario porque puede ofrecer información pronóstica adicional<sup>12</sup>. Determinación del perfil tiroideo para descartar posibles causas de isquemia. Valoración de la glucemia basal y la hemoglobina glicosilada debido a la asociación de eventos cardiovasculares adversos y diabetes mellitus<sup>13</sup>. El perfil lipídico incluye el colesterol total, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y los triglicéridos, para determinar el perfil de riesgo del paciente y establecer la necesidad de tratamiento<sup>14</sup>. Hay que evaluar la función renal con estimación de la tasa de filtrado glomerular mediante el método de Cockcroft-Gault o las fórmulas MDRD o CPK-EPI, ya que el deterioro de la misma se asocia con frecuencia a hipertensión arterial y diabetes mellitus produciendo un impacto negativo sobre el pronóstico de la AE.

Si se sospecha inestabilización de la cardiopatía isquémica, habría que determinar de forma seriada la troponina T o la troponina I, preferiblemente mediante una prueba ultra-

TABLA 3

#### Pruebas para el diagnóstico y evaluación del pronóstico en pacientes con angor de esfuerzo estable

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Provee información pronóstica	Consideraciones
<b>Pruebas de estrés de esfuerzo</b>				
Prueba de esfuerzo	45-50	85-90	Sí	Fácil de realizar; puede ser usada solamente con ECG basal normal
Ecocardiograma de esfuerzo	80-85	80-88	Sí	No puede ser usada en pacientes con bloqueo de rama izquierda o derecha
Pruebas nucleares (SPECT)	73-92	63-87	Sí	Exposición a radiación
<b>Pruebas de estrés farmacológico</b>				
<b>Dobutamina</b>				
Ecocardiograma	79-83	82-86	Sí	Pacientes que no pueden realizar ejercicio o tengan alteraciones segmentarias. Alteraciones en el ECG
RMC	79-88	81-91	Sí	Pacientes con mala ventana ecocardiográfica. Limitado por implantes metálicos
<b>Adenosina</b>				
Ecocardiografía	72-79	92-95	Sí	No puede ser usado en pacientes con bloqueo de rama izquierda o derecha
SPECT	90-91	75-84	Sí	Exposición a radiación
RMC	67-94	61-84	Sí	Limitado por presencia de implantes metálicos
PET	81-97	74-91	No	Disponibilidad limitada

ECG: electrocardiograma; PET: tomografía por emisión de positrones; RMC: resonancia magnética cardíaca; SPECT: tomografía computarizada con emisión monofotónica.

TABLA 4

**Probabilidades clínicas pretest en pacientes con síntomas estables**

Edad (años)	Angina típica		Angina atípica		Dolor no anginoso	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
30-39	59	28	29	10	18	5
40-49	69	37	38	14	25	8
50-59	77	47	49	20	34	12
60-69	84	58	59	28	44	17
70-79	89	69	69	37	54	24
> 80	93	76	78	47	65	32

sensible. Si estas fueran positivas, el manejo se realizaría según los protocolos del síndrome coronario agudo. Sin embargo, no se recomienda su realización de forma protocolarizada en un paciente con AE.

**Radiografía de tórax**

La radiografía de tórax es útil para el estudio del paciente con dolor torácico, evaluar datos de insuficiencia cardíaca y valoración de pacientes con problemas pulmonares. Sin embargo, en la AE no aporta información específica para el diagnóstico ni para la estratificación del riesgo.

**Electrocardiograma de reposo**

A todos los pacientes con sospecha de angina de esfuerzo se les realizará un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones. Es frecuente que el ECG en reposo sea normal, pero esto no excluye el diagnóstico de isquemia. Sin embargo, podría mostrar signos de cardiopatía isquémica como infarto de miocardio antiguo o un patrón alterado de la repolarización. También puede mostrar otras alteraciones basales como hipertrofia del ventrículo izquierdo, bloqueo de rama derecha o izquierda, arritmias o trastornos de conducción.

El ECG realizado durante el episodio de dolor permite detectar cambios dinámicos en el segmento ST, como el descenso del segmento ST o una onda T invertida, con normalización de los hallazgos tras el episodio de dolor.

**Electrocardiograma Holter**

El registro ambulatorio del ECG (Holter) puede permitirnos detectar la presencia de isquemia miocárdica durante las actividades cotidianas, pero no ofrece información adicional a la que aportaría una prueba de detección de isquemia. Sin embargo, sí que podría ser útil en pacientes en los que se sospechan arritmias o angina vasoespástica.

**Ecocardiograma de reposo**

La ecocardiografía bidimensional y Doppler en reposo proporciona información útil sobre el tamaño y espesor miocárdico, función ventricular y alteraciones segmentarias y patología valvular, siendo útil para la detección de valvulopatías (estenosis aórtica) o miocardiopatía hipertrófica que pudieran ser la causa de la angina.

La imagen por Doppler tisular y las mediciones de *strain rate* pueden ayudar a detectar disfunción diastólica en pacientes con síntomas de esfuerzo. Las anomalías en el patrón

de llenado diastólico son el primer signo de isquemia activa y pueden indicar disfunción microvascular en pacientes que refieren falta de aire como un posible equivalente de angina<sup>15</sup>.

Es una prueba obligada en todo paciente en el que se sospeche angina crónica estable, a pesar de que pueda tener un ECG y una radiografía de tórax normales.

**Resonancia magnética cardíaca en reposo**

La resonancia magnética cardíaca (RMC), debido a su alta resolución temporoespacial y alta capacidad de contraste entre tejidos blandos, nos ofrece información valiosa morfológica y funcional, siendo útil especialmente en pacientes con mala ventana ecocardiográfica para una evaluación de la función ventricular y alteraciones en la contractilidad segmentaria.

**Pruebas de estrés para el diagnóstico de isquemia****Electrocardiograma de esfuerzo**

La prueba de esfuerzo es muy útil en la valoración de la cardiopatía isquémica. Su realización persigue diferentes objetivos: a) valoración diagnóstica (valorar la probabilidad de que un individuo presente enfermedad coronaria significativa); b) valoración pronóstica (estimar la gravedad y probabilidad de complicaciones cardiovasculares posteriores); c) valoración funcional (analizar la capacidad funcional del individuo) y e) valoración terapéutica (observar la respuesta clínica y hemodinámica bajo tratamiento antianginoso).

Por tanto, la prueba de esfuerzo sigue siendo una opción adecuada en pacientes con una PPT intermedia (15-65%), ya que dada su baja sensibilidad, solo del 50%, a pesar de una alta especificidad (mayor del 90%)<sup>16</sup> hace que el número de resultados falsos sea más alto que el de resultados correctos en poblaciones con una PPT mayor del 65%. En un metaanálisis en el que se valoró la exactitud diagnóstica del ECG de esfuerzo, se observó que la sensibilidad variaba entre el 23-100% (media del 68%) y la especificidad entre el 75-100% (media del 77%)<sup>17</sup>. La especificidad es menor, es decir, pueden existir más falsos positivos en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones electrolíticas, alteraciones de la conducción intraventricular y bajo el efecto de la digoxina. En mujeres también es menos sensible y menos específico<sup>18</sup>.

Se define la positividad de la prueba mediante el descenso del ST igual o mayor a 0,1 mV o 1 mm que persiste durante al menos 0,06-0,08 s tras el punto J en dos o más derivaciones, durante el ejercicio o la recuperación. Para obtener la máxima información debe estar limitado por síntomas/signos y debe realizarse sin la influencia de fármacos antiisquémicos.

El ECG de ejercicio no tiene valor diagnóstico en pacientes con bloqueo de rama izquierda, ritmo de marcapasos, síndrome de Wolf-Parkinson-White, ya que los cambios en el ECG no son valorables.

En algunos pacientes, la prueba puede ser no concluyente, por no alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxima

en ausencia de síntomas o signos de isquemia, cuando el ejercicio está limitado por problemas ortopédicos u otros problemas no cardíacos. Para estos pacientes, se debe seleccionar una técnica de imagen no invasiva alternativa con estrés farmacológico o una tomografía computarizada (TC) coronaria.

### Pruebas de imagen de estrés

Las técnicas de imagen de estrés tienen numerosas ventajas sobre la prueba de esfuerzo convencional, incluyendo una mayor capacidad diagnóstica para la detección de enfermedad coronaria obstructiva. Permiten cuantificar y localizar áreas de isquemia, proporciona información diagnóstica a pesar de la existencia de alteraciones en el ECG y permiten el uso de pruebas farmacológicas cuando la capacidad de ejercicio sea inadecuada. En aquellos pacientes con revascularización coronaria previa, con alteraciones electrocardiográficas basales son preferibles las técnicas de imagen de estrés sobre la prueba de esfuerzo. La mayor habilidad para localizar y cuantificar el territorio isquémico se traduce en una estratificación de riesgo más efectiva, pudiendo evitar procedimientos más invasivos<sup>19</sup>.

**Ecocardiografía de estrés.** La ecocardiografía de estrés se realiza con ejercicio (ergometría con cinta sin fin o bicicleta) o con agentes farmacológicos<sup>20</sup>. El ejercicio produce una situación más fisiológica que el estrés farmacológico y proporciona datos fisiológicos adicionales, como el tiempo y la carga de ejercicio, información sobre cambios en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y en el ECG. Por tanto, siempre que sea posible, es preferible realizar la prueba con ejercicio.

Sin embargo, el estrés farmacológico es preferible cuando en reposo haya alteraciones del movimiento de la pared miocárdica o cuando el paciente sea incapaz de realizar un ejercicio físico de forma adecuada. El agente farmacológico de elección es dobutamina. La ecocardiografía de contraste, realizada con microburbujas de contraste<sup>21</sup>, permite valorar la perfusión miocárdica; sin embargo, esta técnica no se utiliza ampliamente en la práctica clínica.

En todos los pacientes a los que se realice cualquier tipo de ecocardiografía de estrés, se deben utilizar medios de contraste si no se pueden visualizar correctamente dos o más segmentos continuos durante el reposo<sup>21</sup>. El Doppler tisular y el *strain rate* también pueden mejorar el rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía de estrés<sup>22</sup>.

**Gammagrafía de perfusión miocárdica.** La TC con emisión monofotónica (SPECT) asociada a pruebas de esfuerzo en bicicleta o cinta sin fin utiliza con más frecuencia el <sup>99m</sup>Tc como trazador, siendo menos usado el <sup>201</sup>Tl por su mayor radiación. Independientemente del radiofármaco utilizado, la SPECT se realiza para generar imágenes regionales de la captación del radiotrazador que reflejan el flujo miocárdico subyacente relativo. Esta técnica permite identificar zonas hipoperfundidas en las que la captación del radiotrazador será menor, permitiendo observar y cuantificar las diferencias entre el reposo y el estrés<sup>23</sup>.

La prueba de estrés farmacológico con gammagrafía de perfusión está indicada en pacientes incapaces de realizar

ejercicio de forma adecuada. Se pueden utilizar vasodilatadores como adenosina, con especial cuidado en pacientes asmáticos o dobutamina o regadenosón como estresante alternativo.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es superior a la SPECT para la detección de enfermedad coronaria, con mejor calidad de la imagen, mayor certeza en la interpretación y mayor precisión diagnóstica<sup>24</sup>. Sin embargo, es una técnica con un uso más limitado al ser más costosa y con una menor disponibilidad.

**Resonancia magnética cardíaca de estrés.** La RMC permite la visualización del corazón con una gran definición del borde endocárdico, de tal forma que es posible una cuantificación muy precisa de la función ventricular, espesores parietales y volúmenes ventriculares. A mayor definición del borde endocárdico, mayor sensibilidad de la técnica a la hora de detectar isquemia. La resonancia de estrés es farmacológica, siendo tres los fármacos utilizados: dipiridamol, adenosina y dobutamina.

Dipiridamol es un fármaco vasodilatador que ejerce su acción de forma indirecta aumentando los niveles de adenosina. Adenosina, a su vez, estimula la producción de monofosfato de adenosina cíclico, causando vasodilatación. Si existe una estenosis significativa en una arteria coronaria se va a producir una heterogeneidad de flujos (por la vasodilatación), de tal forma que aparece el fenómeno del robo coronario (se va la sangre hacia el territorio sano), causando una disminución de la presión de perfusión distal en el territorio de la estenosis que ocasiona una isquemia miocárdica. Tanto dipiridamol como adenosina se utilizan sobre todo para estudios de perfusión miocárdica: se compara la perfusión basal con la perfusión tras provocar el estrés farmacológico, y así es posible detectar si hay defectos de perfusión que sugieran estenosis en las arterias coronarias<sup>25</sup>.

Dobutamina aumenta las demandas de oxígeno y el flujo coronario. Se va a utilizar en la valoración de la aparición de alteraciones segmentarias secundarias a isquemia miocárdica<sup>26</sup>.

La determinación cuantitativa de la perfusión mediante RMC ha mostrado una buena correlación con las mediciones de la reserva fraccional de flujo (RFF) coronario<sup>27</sup>.

## Técnicas no invasivas para evaluar la anatomía coronaria

### Tomografía computarizada

La coronariografía no invasiva mediante TC multidetector es una nueva herramienta de diagnóstico que permite obtener imágenes del árbol coronario con elevada resolución temporal y espacial. Permite un estudio integral de las lesiones coronarias, estimando no solo su significación angiográfica en términos de estenosis, sino también valorar la pared arterial, es decir, la morfología y composición de las placas de aterosclerosis<sup>28</sup>. La TC cardiovascular puede realizarse sin inyección de contraste (*score* de calcio coronario) o tras inyección intravenosa de contraste yodado (coronariografía por TC).

El *score* de calcio se calcula mediante la detección de calcificación coronaria en imágenes adquiridas sin contraste. Se suelen cuantificar las lesiones calcificadas mediante el *score* de Agatston<sup>29</sup>. Salvo en pacientes con insuficiencia renal, la calcificación coronaria es consecuencia de la aterosclerosis, de manera que la cantidad de calcio se correlaciona con el grado de aterosclerosis presente en las arterias coronarias. Pero su presencia no es sinónimo de estenosis luminal, aunque sí de un aumento del riesgo cardiovascular. De la misma forma, un *score* calcio de cero no descarta enfermedad coronaria, porque podría tratarse de una placa blanda, sin componente cálcico.

La angiografía coronaria por TC se realiza tras la inyección intravenosa de contraste. Es necesario disponer de un equipo adecuado (TC de 64 cortes como mínimo) y seleccionar adecuadamente a los pacientes. Según el consenso de expertos, solo se debe considerar a los pacientes con buena capacidad para contener la respiración, sin obesidad acusada, con una escala de calcio inferior a 400, en ritmo sinusal y con una frecuencia cardíaca inferior a 65 lpm, para reducir el número de artefactos. Aunque gracias al avance de la tecnología, los nuevos escáneres tienen una mejor resolución temporal y espacial y permiten reducir los posibles artefactos generados<sup>30</sup>.

Esta técnica ha demostrado una excelente exactitud diagnóstica para la detección de estenosis coronaria. En un reciente metaanálisis, se describe una sensibilidad del 93% y una especificidad del 96% para la detección de estenosis mayor del 50%<sup>31</sup>. Aunque los resultados obtenidos en ensayos multicéntricos son ligeramente inferiores (sensibilidad del 85% y especificidad del 90%)<sup>32</sup>. Un hallazgo en todos los estudios es un alto valor predictivo negativo. La presencia de *stent* genera artefactos que disminuyen la calidad de la prueba, mientras que la evaluación de los injertos coronarios en pacientes revascularizados es óptima.

La TC de arterias coronarias es más útil en pacientes con una PPT baja o intermedia para enfermedad coronaria. Si la selección del paciente es adecuada, la especificidad y sensibilidad de la prueba es similar a la de otras pruebas de imagen de estrés.

Dada la tasa de falsos positivos en las pruebas de estrés en algunos grupos de población, como en los pacientes con hipertrofia ventricular, podría justificarse la utilización del TC multidetector como primera línea diagnóstica. Sin embargo, es necesario realizar pruebas funcionales, ya que la visualización directa del árbol coronario no implica una mejora en el pronóstico de los pacientes, como así muestra un estudio reciente<sup>33</sup>. No hay datos que apoyen el cribado de sujetos asintomáticos mediante TC. Los nuevos avances en la angiografía mediante TC, como la valoración de la RFF mediante esta técnica, todavía tienen que ser validados, aunque cada vez hay más estudios que la respaldan<sup>34</sup>.

### Coronariografía no invasiva por resonancia magnética

Permite una visualización no invasiva de las arterias coronarias sin exponer a radiación al paciente, y no tiene la limitación que presentan las lesiones cálcicas en la angiografía coronaria mediante TC. Permite una valoración funcional y anatómica simultánea, pero está limitada sobre todo por el

tiempo de estudio y por su resolución espacial. Por lo anteriormente mencionado, sería útil en pacientes jóvenes, para evaluar orígenes anómalos o lesiones en la porción proximal-media de las arterias coronarias.

## Coronariografía invasiva

La coronariografía forma parte de las pruebas que se realizan para establecer el diagnóstico de enfermedad coronaria. Será necesaria para establecer o excluir el diagnóstico en pacientes en los que no se pueden realizar pruebas de imagen de estrés, o con función sistólica del ventrículo izquierdo disminuida (menor de 50%) y angina típica, o en aquellos pacientes en los que se precise determinar las opciones de revascularización. En pacientes con una PPT elevada y síntomas graves que indiquen un riesgo alto de eventos, la angiografía coronaria invasiva puede ser una buena estrategia para identificar lesiones potencialmente susceptibles de revascularización. Se recomienda la determinación de la RFF cuando sea apropiado<sup>35</sup>.

No debe realizarse coronariografía en aquellos pacientes que rechacen procedimientos invasivos, que prefieran evitar la revascularización, o aquellos que no sean candidatos a la revascularización percutánea o quirúrgica.

## Estratificación del riesgo

La estratificación del riesgo en pacientes con angina crónica estable se refiere al riesgo de muerte cardiovascular e IAM. Este proceso sirve para proporcionar una información adecuada sobre el pronóstico y para decidir el tratamiento más adecuado; de manera que identifica a aquellos pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse de un tratamiento de revascularización, con respecto a un control sintomático.

Se definen como pacientes de alto riesgo de eventos clínicos aquellos con una mortalidad anual del 3%, riesgo intermedio entre el 1-3% y de bajo riesgo menos del 1%, de ahí la importancia de una adecuada estratificación del riesgo para poder ofrecer de forma adecuada el tratamiento más óptimo en cada caso.

El pronóstico a largo plazo depende de una serie de variables, y debe realizarse de forma escalonada para poder evaluar el riesgo, empezando con una evaluación clínica, seguido de la cuantificación de la función ventricular, la respuesta a las pruebas de estrés y la extensión de la enfermedad coronaria<sup>10</sup>.

## Estratificación del riesgo mediante evaluación clínica

La historia médica y el examen físico, junto con el ECG y las pruebas de laboratorio proporcionan información pronóstica relevante. La hipertensión arterial, la diabetes, el tabaquismo y la hipercolesterolemia son factores predictivos de pronóstico adverso en pacientes con AE. La edad avanzada, la pre-

sencia de enfermedad renal crónica o enfermedad vascular periférica, síntomas o signos de insuficiencia cardíaca y el patrón de aparición de la angina, así como su gravedad, son factores importantes en el pronóstico. La recomendación es utilizar los datos (especialmente la gravedad de la angina) que según la PPT y la evaluación no invasiva realizada nos ayudan para guiar la toma de decisiones.

### Estratificación del riesgo mediante la función ventricular

Como se ha comentado previamente, en todo paciente con angina crónica estable hay que realizar un ecocardiograma de reposo, ya que la función ventricular es el predictor más importante de supervivencia en pacientes con cardiopatía isquémica. En el registro CASS, las tasas de supervivencia a 12 años de los pacientes con FEVI igual o mayor de 50%, 35-49% y menor de 35% fueron del 73, el 54 y el 21%, respectivamente<sup>36</sup>. De ahí que un paciente con una FEVI menor de 50% tenga ya un alto riesgo de muerte cardiovascular (mortalidad anual mayor del 3%). En estos pacientes, es particularmente importante realizar pruebas de estrés para determinar la magnitud de las lesiones.

### Estratificación del riesgo mediante las pruebas de estrés

Los pacientes sintomáticos con cardiopatía isquémica sospechada o conocida deben ser sometidos a pruebas de estrés para la estratificación del riesgo de eventos, que se empleará como base de la toma de decisiones terapéuticas si el paciente es candidato a revascularización coronaria. En muchos de los casos estas técnicas diagnósticas ya se han realizado para el diagnóstico, como hemos comentado previamente, por lo que se pueden utilizar los resultados de la prueba de estrés para la estratificación del riesgo de eventos. En pacientes con una PPT mayor del 85% a los que ya se ha examinado mediante coronariografía invasiva debido a los síntomas, podría ser necesario determinar la RFF para la estratificación del riesgo.

#### Electrocardiograma de esfuerzo

El pronóstico de los pacientes con una prueba de esfuerzo normal y riesgo clínico bajo para enfermedad aterosclerótica es excelente<sup>37</sup>. Los marcadores pronósticos incluyen la capacidad de ejercicio, la respuesta de la tensión arterial y la isquemia inducida por el ejercicio, clínica y electrocardiográfica. La capacidad funcional puede medirse por la duración total del ejercicio, el máximo alcanzado de equivalentes metabólicos (MET), la carga máxima de trabajo alcanzada, la frecuencia cardíaca máxima y el doble-producto (frecuencia-presión), siendo un marcador pronóstico importante. Sin embargo; no solo va a estar influenciada por la disfunción ventricular, sino por otros factores como la edad, la condición física general, las comorbilidades y el estado psicológico.

El *score* Duke-Treadmill<sup>38</sup> está bien validado y permite calcular el riesgo de eventos del paciente según el tiempo de ejercicio, la desviación del ST y la angina durante el ejercicio; con ella se pueden identificar pacientes de alto riesgo con mortalidad mayor del 3% anual.

#### Ecocardiografía de estrés

La ecocardiografía de estrés es efectiva para la estratificación de pacientes según su riesgo de eventos cardiovasculares futuros. Tiene un valor predictivo negativo excelente en pacientes con una prueba negativa, donde la tasa de eventos es menor del 0,5%. En los pacientes con función sistólica conservada, la extensión y magnitud de las alteraciones de la contractilidad segmentaria determinan el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares, de forma que cuando exista alteración de la contractilidad en tres o más segmentos se consideran de alto riesgo de eventos (mortalidad anual mayor del 3%), y en estos casos se debe considerar la angiografía coronaria<sup>39</sup>.

#### Gammagrafía de perfusión de estrés

La imagen de perfusión miocárdica mediante SPECT es un método útil para la estratificación no invasiva del riesgo que permite identificar rápidamente a los pacientes con riesgo de muerte o infarto de miocardio. Un estudio de perfusión de estrés normal se relaciona con un riesgo menor del 1% anual<sup>40</sup>. Por el contrario, los defectos de perfusión inducidos por el estrés, los defectos en múltiples territorios coronarios, la dilatación del ventrículo izquierdo isquémica transitoria tras estrés y el aumento de captación pulmonar de talio-201 son factores de riesgo adversos. Los pacientes con déficits de perfusión mayores del 10% del total de la superficie miocárdica constituyen el subgrupo de alto riesgo, en los que se debe considerar la coronariografía.

#### Resonancia cardíaca de estrés

De la misma forma que con las pruebas anteriores, la aparición de nuevas alteraciones segmentarias en tres o más segmentos, inducidos por el estrés, o defectos de perfusión reversibles mayores del 10% debe considerarse de alto riesgo.

### Estratificación de riesgo mediante anatomía coronaria

#### Tomografía computadorizada de arterias coronarias

Permite determinar la presencia y extensión de las estenosis de la luz de las arterias coronarias y la presencia de placas ateroscleróticas no obstructivas. Sin embargo, su papel en la estimación del riesgo todavía no está bien aclarado. En estudios prospectivos importantes han demostrado un gran valor predictivo de mortalidad y ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores. Debido a la potencial sobreestimación de la enfermedad obstructiva, puede ser prudente realizar pruebas de isquemia adicionales al paciente con alto riesgo de eventos que no sufre muchos síntomas antes de referirlo a angiografía coronaria invasiva.



### Angiografía coronaria invasiva

Esta técnica permite evaluar el grado y la severidad de la estenosis luminal y su localización, siendo importantes indicadores pronósticos en pacientes con angina.

Se han empleado varios índices pronósticos para relacionar la gravedad de la enfermedad con el riesgo de eventos cardíacos futuros; el índice más sencillo y más utilizado es el que clasifica la enfermedad en 1, 2 y 3 vasos o enfermedad del tronco coronario izquierdo (TCI). En el registro CASS de pacientes en tratamiento farmacológico, la tasa de supervivencia a 12 años de los pacientes con arterias coronarias sanas fue del 91%, comparado con el 74% de los pacientes con enfermedad de 1 vaso, el 59% de los de 2 vasos y el 50% de los de 3 vasos<sup>36</sup>. Los pacientes con estenosis grave en el TCI tienen un mal pronóstico cuando reciben solamente tratamiento farmacológico. La presencia de estenosis proximal grave en la arteria descendente anterior (DA) también reduce significativamente la tasa de supervivencia. Se ha publicado que la tasa de supervivencia a 5 años de la enfermedad de 3 vasos más una estenosis proximal mayor del 95% en la DA fue del 59%, comparada con el 79% de los pacientes con enfermedad de 3 vasos sin estenosis en la DA.

Dado que la coronariografía tiende a sobreestimar la relevancia hemodinámica de las lesiones, se recomienda su evaluación mediante otras medidas como la RFF, independientemente del tipo de revascularización.

## Diagnóstico diferencial

La diferenciación de la enfermedad coronaria de otras enfermedades no siempre es fácil, ya que la intensidad del dolor torácico y la gravedad subyacente no están necesariamente relacionadas. Es necesario pensar en otras posibles causas para poder establecer el diagnóstico diferencial.

### Pericarditis/miopericarditis aguda

Puede ser difícil de diferenciar de la angina; sin embargo, suele aparecer en pacientes jóvenes, cuadro infeccioso previo, no se alivia con el reposo ni con la nitroglicerina y se modifica con los cambios posturales. Es importante la exploración física por la existencia del roce pericárdico y el ECG por los cambios característicos.

### Disección de aorta

Se caracteriza por un dolor intenso, irradiado a la espalda. Exploración física, con alteración en los pulsos y diferencias en la toma de presión arterial.

### Embolia pulmonar

Se caracteriza por disnea brusca, hipoxemia sin congestión pulmonar, con sobrecarga de cavidades derechas.

## Hipertensión pulmonar grave

Puede condicionar una angina de esfuerzo si esta se relaciona con isquemia transitoria del ventrículo derecho.

## Neumopatías

Se caracteriza por ser un dolor continuo de características pleuríticas y con predominio de la disnea. En la auscultación (roncus, sibilancias, hipoventilación) e hipoxemia en la gasometría arterial.

## Alteraciones esofágicas

El reflujo gastroesofágico o las alteraciones de la motilidad esofágica como el espasmo esofágico difuso pueden desencadenar, simular o coexistir con la angina. El dolor esofágico se describe como una sensación de quemazón-presión retroesternal, relacionada con los cambios posturales, ingesta y disfagia. Como en el caso de la angina, puede aliviarse con nitroglicerina, aunque también suele mejorar con antiácidos.

## Enfermedades del estómago o vesícula

Entre ellas, la gastritis y la úlcera gástrica, pero especialmente la colecistitis y las alteraciones hepatobiliares que pueden mimetizar la isquemia. El dolor es constante, de horas de duración y cede espontáneamente. Se localiza en hipocondrio derecho o epigastrio. Se suele desencadenar con la palpación abdominal.

## Dolor musculoesquelético

Continuo, a punta de dedo, se reproduce con la palpación, puede estar asociado a la inflamación del cartílago costal.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

● Importante    ●● Muy importante

✓ Metaanálisis                      ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado      ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

1. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304:1350-7.
2. Sanz J, Moreno P, Fuster V. The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;24(62):1131-43.
3. ● Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GY, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1541-51.
4. ● Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ*. 2013;22:399-411.
5. Doyle B, Caplice N. Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2073-80.
6. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol*. 2007;118:41-7.
7. Kita Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:323-30.
8. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
9. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:1007-19.
10. ●● Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
11. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300:1350-8.
12. Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Tex Heart Inst J*. 2013;40:17-29.
13. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte OP, et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2006;27:2969-74.
14. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
15. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W. Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation*. 1985;71:889-900.
16. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-58.
17. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehman K, Dubach P, Colombo A, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1989;80(1):87-98.
18. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J*. 1995;130(4):741-7.
19. Chelliah R, Anantharam B, Burden L, Alhajiri A, Senior R. Independent and incremental value of stress echocardiography over clinical and stress electrocardiographic parameters for the prediction of hard cardiac events in new-onset suspected angina with no history of coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(10):875-82.
20. ● Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:415-37.
21. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:194-212.
22. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation*. 2003;107:2120-6.
23. Imbert L, Poussier S, Franken PR, Songy B, Verger A, Morel O, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med*. 2012;53:1897-903.
24. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, et al. Diagnostic accuracy of rest/ stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2006;13:24-33.
25. Greenwood JP, Maredia N, Younger JE, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012;379:453-60.
26. Wahl A, Paetsch I, Gollesch A, Roethemeyer S, Foell D, Gebker R, et al. Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischemia: experience in 1000 consecutive cases. *Eur Heart J*. 2004;25:1230-6.
27. Lockie T, Ishida M, Perera R, Chiribiri A, De Silva K, Kozerke S, et al. High resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:70-5.
28. ●● Halliburton S, Arbab-Zadeh A, Dey D, Einstein AJ, Gentry R, George RT, et al. State-of-the-art in CT hardware and scan modes for cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6:154-63.
29. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827-32.
30. ● Danad I, Fayad ZA, Willemink MJ, Min JK. New applications of cardiac computed tomography: dual-energy, spectral, and molecular CT imaging. *J Am Coll Cardiol Img*. 2015;8:710-23.
31. Vanhoenacker PK, Heijnenbroek-Kal MH, Van Heste R, Decramer I, Van Hoe LR, Wijns W, et al. Diagnostic performance of multidetector CT angiography for assessment of coronary artery disease: meta-analysis. *Radiology*. 2007;244(2):419-28.
32. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359:2324-36.
33. ● Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1291-300.
34. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, Van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*. 2012;308:1237-45.
35. ● Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
36. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90:2645-57.
37. Miller TD, Roger VL, Hodge DO, Gibbons RJ. A simple clinical score accurately predicts outcome in a community-based population undergoing stress testing. *Am J Med*. 2005;118:866-72.
38. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991;325:849-53.
39. Lin FY, Dunning AM, Narula J, Shaw LJ, Gransar H, Berman DS, et al. Impact of an automated multimodality point-of-order decision support tool on rates of appropriate testing and clinical decision making for individuals with suspected coronary artery disease: a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:308-16.
40. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation*. 1991;83:363-81.