

¿Es la anatomía el nuevo paradigma en síndromes coronarios crónicos?

Is the Anatomy the New Paradigm in the Chronic Coronary Syndromes?

CHRISTIAN A. CAROLI¹, MTSAC 

La clásicamente llamada angina crónica estable solía ser contemplada como una patología carente de toda complejidad, generalmente de simple resolución mediante la revascularización percutánea, pero esto ha dejado de ser así. La comprensión de su real dimensión ha evolucionado hacia la caracterización de diferentes formas fisiopatológicas comprendidas en lo que hoy denominamos de manera genérica síndromes coronarios crónicos (SCC). Esta publicación pretende destacar sucintamente los datos más relevantes de las evidencias más recientes, y reflexionar sobre lo que la isquemia miocárdica representa en la decisión clínica de revascularización en el año 2023.

Hoy es necesario diferenciar, al menos, 4 endotipos de SCC: lesión grave de tronco de coronaria izquierda (TCI)/lesiones graves proximales multivaso; enfermedad grave difusa multivaso; lesión grave focal, y enfermedad difusa no grave/sin lesiones angiográficamente significativas, con compromiso de la microcirculación. Todas son expresiones de aterosclerosis y disfunción vascular con enorme superposición entre ellas. Es nuestra tarea, desde la cardiología clínica, hallar en qué parte de este espectro se ubica nuestro paciente con el objetivo de maximizar el beneficio del tratamiento implementado. La forma microvascular sin lesiones epicárdicas significativas quedará fuera de este análisis ya que requiere un enfoque diferente. Brevemente, su evaluación implica idealmente estudios invasivos de la fisiología coronaria que incluyen la prueba de acetilcolina para descartar vasoespasmos epicárdicos (y de la microcirculación), así como la medición de la reserva de flujo coronario y el índice de resistencia microvascular. Por otro lado, si se opta por una evaluación no invasiva, la cuantificación de flujo absoluto mediante tomografía por emisión de positrones (PET) cardíaca es el estudio que aporta más información. (1,2) Otra opción es la evaluación semicuantitativa que otorga el ecocardiograma estrés a través de la reserva de flujo

de la descendente anterior. Es importante remarcar en este punto que la ausencia de isquemia miocárdica en una tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) “convencional” o eco estrés no permite descartar una reserva de flujo anormal. (3)

La evolución del conocimiento en cardiopatía isquémica se ha acelerado y el paradigma está cambiando nuevamente. De la anatomía a la isquemia hace algo más de dos décadas atrás, y, ahora de la isquemia... ¿a la anatomía nuevamente? Hasta hace poco, como lo reflejan las guías de prácticamente todas las sociedades científicas, (4,5) la presencia de isquemia miocárdica $\geq 10\%$ era considerada como de alto riesgo de eventos y el punto de corte indiscutido para decidir una estrategia invasiva de revascularización en enfermedad coronaria crónica. La isquemia colocada como el centro de todas las decisiones. Este concepto, ahora algo perimido, es traído hasta la actualidad desde el extenso trabajo observacional con más de 10 300 pacientes del Dr. Rory Hachamovitch y cols. del Cedars-Sinai Medical Center publicado en *Circulation* en el año 2003. (6) Luego de las evidencias acumuladas y finalmente los datos del estudio ISCHEMIA, la pregunta que hace tres años conmovió el escenario clínico fue: ¿la isquemia significativa ha dejado de ser un indicador *sine qua non* de revascularización incluso en presencia de síntomas? La respuesta fue: sí. ¿Por qué? Esencialmente porque hemos observado que el tratamiento farmacológico “a largo plazo, intensivo y en forma sostenida” ha demostrado, en desmedro de una aproximación invasiva, su eficacia y seguridad clínica. ¿Por qué? La respuesta no es sencilla, pero conceptualizando podríamos enumerar: estabilización (incluso reducción) de la placa con el consiguiente enlentecimiento clínico e imagenológico de progresión de la enfermedad, protección del miocardio, mejoría de la función vascular y el control de los síntomas. Un estilo de vida saludable (7) (ejercicio, dieta mediterránea, no fumar y control del estrés), el tratamiento guiado por metas [inhibidores de la

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:231-234. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i3.20635>

Dirección para separatas: chrcaroli@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

enzima convertidora de angiotensina/bloqueantes de los receptores de angiotensina, (7) β -bloqueantes, (8) estatinas, (9) ezetimibe (10) e inhibidores de PCSK9] y eventual optimización del manejo antitrombótico, más allá de la aspirina en pacientes con riesgo aumentado (bloqueo del receptor P2Y12 (11) y antiXa –rivaroxabán– (12,13)) demostraron las fortalezas de la elección de la terapia conservadora. Concatenado con ello, la mayor comprensión de la fisiopatología de la circulación coronaria ha traído a la clínica cardiológica nuevos conceptos, como la reserva coronaria de flujo (RCF), que se ha consolidado como un importante marcador pronóstico que aporta información adicional, y sin correlación directa tanto con el grado de extensión de enfermedad coronaria como con la isquemia miocárdica presente.

El estudio ISCHEMIA (2020) (14) y su análisis interino del seguimiento a largo plazo, en este caso a una media de 5,7 años denominado ISCHEMIA-EXTEND, (15) presentado recientemente (noviembre 2022), siguen trazando el camino que, primero el revolucionario COURAGE (2007), (16) luego el BARI 2D (2009) (17) y el FAME-2 (2012) (18), entre otros, han delineado: la isquemia miocárdica, en pacientes con buena función ventricular, *no parece ser* un marcador pronóstico relevante y la revascularización en función de ella no cambia significativamente la evolución de la enfermedad bajo el mejor tratamiento farmacológico actual (MTFA). Estos trabajos fueron diseñados para comparar la estrategia farmacológica conservadora vs. revascularización, en un ambiente científico de época que veía fundamentalmente en la angioplastia coronaria la solución de la angina estable. En el camino hemos recogido muchas lecciones.

Para contextualizar y remarcar, algunos hitos:

- Los estudios COURAGE e ISCHEMIA/ ISCHEMIA-EXTEND mostraron que la revascularización no modifica el pronóstico en pacientes con enfermedad epicárdica obstructiva e isquemia significativa bajo el MTFA.
- El estudio FAME-2 mostró que la revascularización guiada por FFR (reserva fraccional de flujo coronario) logró una reducción de la revascularización urgente y una *marginal* reducción del infarto espontáneo a 5 años.
- El estudio ISCHEMIA demostró también que la revascularización de la lesión grave proximal solitaria de la arteria descendente anterior ($\geq 50\%$) no redujo eventos tal como solíamos pensar.
- Los estudios COURAGE e ISCHEMIA mostraron que la angina mejora con la revascularización, aunque durante el tiempo de seguimiento se reduce o desaparece las diferencias con respecto al MTFA.
- El estudio ORBITA (19) evidenció que la angioplastia no mejoró los tiempos de ejercicio o la frecuencia del dolor precordial en pacientes con una estenosis anatómica y funcionalmente significativa. Este ingenioso ensayo despejó las dudas sobre el posible “efecto placebo antianginoso” de la intervención

percutánea en sí misma al utilizar un procedimiento simulado como control.

- APPEAR (20) y CLARIFY (21) fueron grandes estudios observacionales que verificaron que la mayoría de los pacientes con enfermedad coronaria crónica presentan síntomas leves o se encuentran asintomáticos.

Hasta aquí parece claro que en pacientes con SCC y buena función ventricular no existe beneficio con una estrategia de revascularización sistemática por sobre el MTFA en caso de lesiones anatómicas focales que generan isquemia. Pero también hemos visto que la enfermedad anatómica multivaso y difusa con alta carga aterosclerótica, como en los pacientes con diabetes, claramente se beneficia con la revascularización: los estudios BARI 2D, FREEDOM, (22) el subanálisis del ISCHEMIA, (23) el seguimiento de COURAGE a 10 años, (24) y FAME 3 (25) sostienen esta afirmación. Esto a su vez es apuntalado por otro concepto fisiopatológico central e ineludible: los eventos trombóticos o de placa se producen por distintos mecanismos en lesiones vulnerables que, en muchos casos, no son anatómicamente obstructivas. (26) En este fenotipo de pacientes la revascularización quirúrgica mediante puentes coronarios y no de manera focal/puntual como sucede con una angioplastia, protegerían el miocardio distal saltando un cúmulo de lesiones vulnerables (y no vulnerables) hacia abajo.

Con estas ideas en vista surge en paralelo un nuevo modelo del estudio de la vasculatura cardíaca de la mano de la evolución de la tomografía coronaria multicorte (TCMC), una herramienta actualmente disponible y que creo marcará un punto de inflexión (*game changer*) en el manejo de los SCC. La TCMC nos permite evaluar en forma precisa y no invasiva los sitios, grados y extensión de las obstrucciones (especialmente en tronco y vasos proximales) así como las características de (vulnerabilidad) de las placas. Además, y más disruptivo aun, están comenzando a aplicarse nuevos *softwares* que permiten calcular durante el mismo estudio y con alta precisión la reserva fraccional de flujo coronario (FFR-CT). La FFR derivada de la TCMC o FFR-CT, aplicando la dinámica de fluidos computacional, permite calcular los valores de FFR en todas las arterias coronarias epicárdicas sin necesidad de medicamentos adicionales, imágenes o cambios en el protocolo.

Dos estudios randomizados con más de 14 000 pacientes [PROMISE (27) y SCOT-HEART (28)] y el registro DANISH (29) con 86 700 pacientes, demostraron la superioridad en el manejo de los SCC con TCMC versus las pruebas evocadoras de isquemia en concepto de muerte e infarto de miocardio. El conocimiento precoz y certero de la anatomía posibilitará descartar rápidamente los pacientes de muy alto riesgo (tronco de coronaria izquierda o multivaso proximal), estratificar mejor y trabajar sobre la optimización/intensificación del tratamiento.

Adicionalmente, Reynolds y cols. publicaron en *Circulation* en el año 2021 (30) un importante suba-

nálisis del ISCHEMIA que muestra que la gravedad de la isquemia no se asoció a muerte o infarto a 4 años, y, por otro lado, la extensión de la enfermedad anatómica se asoció independientemente a infarto no fatal (HR 3,78, IC 95% 1,63-8,78) y muerte por todas las causas (HR 2,72, IC 95% 1,06-6,98) a 4 años. Estos datos se corroboran para el grupo de pacientes con lesión grave en dos o más vasos proximales con descendente anterior proximal.

Por todo lo antedicho el paradigma está virando hacia la valoración de novedosos aspectos anatómico-funcionales en los SCC, llevándonos a reinterpretar una patología que se revela compleja en su comportamiento, con evidencias esquivas a la dogmática rutina clínica de buscar isquemia. En este contexto el estudio con TCMC es la forma recomendada por muchos autores como herramienta central e inicial en el algoritmo de estudio/decisión. El “manejo sistemático” guiado por el hallazgo de isquemia mediante perfusión miocárdica (SPECT) o ecocardiograma estrés comienza a quedar atrás. La anatomía descartaría la enfermedad pronóstica de TCI y multivaso proximal, y eventualmente los estudios de valoración de isquemia permitirían reajustar el tratamiento en caso de síntomas o persistencia de los mismos, con un valor relativo en su impacto en indicación de intervención. La isquemia parecería funcionar como un dato complementario y subrogante de la carga de enfermedad aterosclerótica coronaria, ¿excepto que sea mayor a un 15%? Este interrogante y nuevo valor de corte pronóstico surge de un extenso análisis retrospectivo de más de 43 000 pacientes sometidos a SPECT cardíaco reposo-estrés entre 1998 a 2017 con una mediana de seguimiento de 11,4 años publicado recientemente por Rozanski y cols. (31) Deberá confirmarse con estudios prospectivos.

El futuro va mucho más allá que la anatomía en esta nueva era de los SCC: las características y extensión de la enfermedad aterosclerótica en todo el árbol coronario y la reserva de flujo en cada arteria, sumado a novedosas técnicas de perfusión miocárdica integradas en un mismo procedimiento. Todos ellos serán elementos que, impresionados, continuarán este sendero en evolución permanente de mayor precisión diagnóstica e interpretación clínica. (32,33)

En conclusión, la isquemia ha sido desplazada (aunque no eliminada) del centro de las decisiones, y la anatomía de la mano de la TCMC se posiciona como el marcador pronóstico de mayor relevancia actual en la toma de decisiones. En forma muy práctica, la indicación actual de revascularización debería ser guiada por: *síntomas incompatibles con la calidad de vida bajo el MTFa, anatomía de alto riesgo y/o un síndrome coronario agudo.*

“No hay pecado en descubrir que hay evidencia que contradice lo que creemos. El único pecado es no usar esa evidencia de la manera más objetiva posible para refinar esa creencia en el futuro”. @AnnieDuke

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflictos de intereses.

(Véase formulario de conflictos de intereses del autor en la web/Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- Hokimoto S, Kaikita K, Yasuda S, Tsujita K, Ishihara M, Matoba T, et al. Japanese Circulation Society and Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics and Japanese College of Cardiology Joint Working Group. JCS/CVIT/JCC 2023 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) and Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ J.* 2023;87:879-936. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-22-0779>.
- Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2841-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>.
- Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation.* 2011;124:2215-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427>.
- Gagliardi J, Cestari G, Llois S, Ferroni F, Meretta A, Ahuad Guerrero A. Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos. Resumen de las Recomendaciones 2019. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:1-74.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41:407-77. <https://doi.org/10.1161/10.1093/eurheartj/ehz425>.
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003;107:2900-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41>.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53. <https://doi.org/10.1056/NEJM20001203420301>.
- Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, Soria A, Ducrocq G, Coste P, et al. β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ.* 2016;354:i4801. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4801>.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050461>.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791-800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>.
- Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanan F, et al. COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an

international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:205-18. [https://doi.org/10.1161/10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](https://doi.org/10.1161/10.1016/S0140-6736(17)32458-3).

13. Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Tyrwhitt J, Fox KAA, Muehlhofer E, et al. Long-Term Treatment with the Combination of Rivaroxaban and Aspirin in Patients with Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease: Outcomes During the Open Label Extension of the COMPASS trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8:786-95. <https://doi.org/10.1161/10.1093/ehjcvp/pvac023>.

14. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-407. <https://doi.org/10.1161/10.1056/NEJMoa1915922>.

15. Hochman JS, Anthonopolos R, Reynolds HR, Bangalore S, Xu Y, O'Brien SM, et al. ISCHEMIA-EXTEND Research Group. Survival After Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease. *Circulation* 2023;147:8-19. <https://doi.org/10.1161/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714>.

16. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16. <https://doi.org/10.1161/10.1056/NEJMoa070829>.

17. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15. <https://doi.org/10.1161/10.1056/NEJMoa0805796>.

18. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med* 2012;367:991-1001. <https://doi.org/10.1161/10.1056/NEJMoa1205361>.

19. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, et al. ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:31-40. [https://doi.org/10.1161/10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](https://doi.org/10.1161/10.1016/S0140-6736(17)32714-9).

20. Kureshi F, Shafiq A, Arnold SV, Gosch K, Breeding T, Kumar AS, et al. The prevalence and management of angina among patients with chronic coronary artery disease across US outpatient cardiology practices: insights from the Angina Prevalence and Provider Evaluation of Angina Relief (APPEAR) study. *Clin Cardiol* 2017;40:6-10. <https://doi.org/10.1161/10.1002/clc.22628>.

21. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif JC, Ferrari R, Al-Zaibag M, et al. Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med* 2014;174:1651-9. [10.1001/jamainternmed.2014.3773](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3773).

22. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2375-84. <https://doi.org/10.1161/10.1056/NEJMoa1211585>.

23. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Page CB, Berman DS, Chaitman BR, et al. Outcomes in the ISCHEMIA Trial Based on Coronary Artery Disease and Ischemia Severity. *Circulation* 2021;144:1024-38. <https://doi.org/10.1161/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049755>.

24. Weintraub WS, Hartigan PM, Mancini GBJ, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, et al. Effect of Coronary Anatomy and Myocardial Ischemia on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019;12:e005079. [10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005079](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005079).

25. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, et al. FAME 3 Investigators. Fractional Flow Reserve-Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2022;386:128-37. <https://doi.org/10.1161/10.1056/NEJMoa2112299>.

26. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35. <https://doi.org/10.1161/10.1056/NEJMoa1002358>.

27. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, et al. PROMISE Investigators. Prognostic Value of Non-invasive 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. <https://doi.org/10.1161/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024360>.

28. SCOT-HEART Investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, et al. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2018;379:924-33. <https://doi.org/10.1161/10.1056/NEJMoa1805971>.

29. Jørgensen ME, Andersson C, Nørgaard BL, Abdulla J, Shreibati JB, Torp-Pedersen C, et al. Functional Testing or Coronary Computed Tomography Angiography in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1761-70. <https://doi.org/10.1161/10.1016/j.jacc.2017.01.046>.

30. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK, Page CB, Berman DS, Chaitman BR, et al. Outcomes in the ISCHEMIA Trial Based on Coronary Artery Disease and Ischemia Severity. *Circulation* 2021;144:1024-38. <https://doi.org/10.1161/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049755>.

31. Rozanski A, Miller R, Heidi G, Han D, Slomka P, Dey D, Hayes S, et al. Benefit of Early Revascularization Based on Inducible Ischemia and Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:202-15. <https://doi.org/10.1161/10.1016/j.jacc.2022.04.052>.

32. Antonopoulos AS, Angelopoulos A, Tsioufis K, Antoniadou C, Tousoulis D. Cardiovascular risk stratification by coronary computed tomography angiography imaging: current state-of-the-art. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:608-24. <https://doi.org/10.1161/10.1093/eurjpc/zwab067>. PMID: 33930129.

33. Gaba P, Gersh BJ, Muller J, Narula J, Stone GW. Evolving concepts of the vulnerable atherosclerotic plaque and the vulnerable patient: implications for patient care and future research. *Nat Rev Cardiol* 2023;20:181-96. <https://doi.org/10.1161/10.1038/s41569-022-00769-8>.