

Intervención Coronaria Percutánea (ICP) para Pacientes Estables: ¿Hay Algún Beneficio Además de los Síntomas?

Goran Stankovic, MD, PhD

Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade - Sérvia

Resumen

Las indicaciones para intervención coronaria percutánea (ICP) siguen evolucionando debido al desarrollo continuo de la tecnología, a criterios de selección más amplios para pacientes y lesiones y a nuevas evidencias advinidas de ensayos clínicos. Los resultados principales del estudio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) generaron una controversia considerable, la que no reveló diferencias en el resultado a largo plazo para pacientes estables con enfermedad coronaria, randomizados para una estrategia inicial de ICP más tratamiento médico optimizado *versus* tratamiento médico optimizado aislado. En pacientes con angina estable crónica, el tratamiento médico sigue siendo la piedra fundamental y se debería optimizarlo en todos los pacientes; mientras que los mayores objetivos alcanzables de la ICP son producir efecto sobre los síntomas, a través de su disminución o prevención, reducir la necesidad de procedimientos subsecuentes y aliviar la isquemia. En pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable, sin embargo, ninguna reducción en la incidencia de muerte o infarto de miocardio se observó, y han de enfatizarse esas limitaciones de la ICP en ese escenario clínico. El mensaje del estudio COURAGE se puede refinar con base en los recientes subestudios nuclear y angiográfico, de forma que los pacientes con isquemia residual significativa, sometidos a tratamiento médico optimizado, se deberían tener en cuenta para tratamiento con ICP, ya que están asociados a una mayor probabilidad de muerte e infarto de miocardio.

Sin embargo, esos hallazgos necesitan ser confirmados por evaluación prospectiva antes de su más amplia aceptación por la comunidad intervencionista.

Introducción

Un gran conjunto de evidencias, basadas en múltiples estudios clínicos randomizados prospectivos (RCTs), apoyan el beneficio

de la revascularización sobre la terapia médica en la supervivencia de varios subgrupos de pacientes. Entre pacientes de alto riesgo, tales como los que presentan infarto de miocardio con elevación del segmento ST, así como en aquellos sin elevación del segmento ST, las evidencias clínicas acumuladas fuertemente apoyan el hecho de que la ICP es la estrategia preferida para mejora de los desenlaces de los pacientes, con relación a la morbilidad así como la mortalidad. En pacientes con DAC estable, se creía que la revascularización era superior, con base en la premisa de que la anatomía coronaria de alto riesgo o la isquemia miocárdica aumentaría el riesgo de muerte e infarto de miocardio futuros ("el conocimiento convencional", de que la triada angina, evidencia objetiva de isquemia miocárdica y la presencia de un número de estenosis coronarias limitantes del flujo ≥ 1 necesitarían de revascularización). Grandes avances en el conocimiento de la patofisiología del síndrome coronario agudo (SCA) y el reconocimiento de la importancia de estenosis coronarias no-limitantes de flujo con tendencia a la ruptura han conllevado el uso más agresivo de agentes farmacológicos con metas apropiadas y una evolución que constituye el tratamiento médico optimizado (TMO). Hasta recientemente, ninguno "estudio de estrategia" se condujo con la intención de apoyar el concepto de que en pacientes con EAC estable, una estrategia terapéutica combinando TMO e intervención mecánica presenta mejor desempeño que el TMO aislado. Pocos estudios clínicos generaron tanto interés (y controversias) como el estudio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation), publicado en la primavera de 2007, en el *New England Journal of Medicine*¹. Se sabe que el estudio COURAGE tuvo por objeto evaluar los méritos relativos del tratamiento médico optimizado (TMO) *versus* la combinación de TMO más ICP en pacientes con EAC estable. El estudio COURAGE fue un estudio clínico randomizado multicéntrico que evaluó a 35.539 pacientes, pero randomizó a solamente 2.287 pacientes que atendieron a los criterios de inclusión, los que incluyeron evidencia de isquemia miocárdica y síntomas estables. Un punto importante es que todos los pacientes del estudio se sometieron a rastreo mediante angiografía. Todos los pacientes presentaban angina crónica estable clase I-III (Clase 0/1 angina de la Canadian Cardiovascular Society estaba presente entre un 42% y un 43% de todos los pacientes), con indicación de la AHA/ACC clase I o II para PCI *in situ*, como mínimo 1 vaso proximal afectado y evidencia objetiva de isquemia en el ECG, cintigrafía de perfusión o ecocardiografía de esfuerzo. Las lesiones fueron categorizadas como $> 70\%$ del diámetro del lumen por la estimación visual del operador. Cada grupo tenía $> 30\%$ de incidencia de estenosis en la arteria descendente anterior (ADA) izquierda. Se excluyeron a los pacientes con angina persistente clase IV, prueba de esfuerzo acentuatadamente positiva, alteraciones de onda T-segmento ST

Palabras Clave

Angioplastia transluminal percutánea coronaria, revascularización miocárdica, terapia con fármacos, supervivencia, estudios prospectivos.

Correspondencia: Goran Stankovic •

Koste Todorovica 8, 11000 Belgrade, Serbia

E-mail: gorastan@sbb.rs

Artículo recibido el 29/09/08; revisado recibido el 03/10/08;

aceptado el 07/10/08.

en reposo, insuficiencia cardíaca refractaria, shock o fracción de eyección ventricular < 30%, revascularización en los últimos 6 meses, y anatomía coronaria no adecuada para ICP. El nivel basal, muchos pacientes ya presentaban los niveles blanco de lípidos, PA y control diabético recomendados por las directrices actuales².

El estudio COURAGE es un ejemplo raro de ensayo clínico en el escenario actual – estudios de comparación de efectividad – y sus resultados fueron sorprendentes. El *endpoint* primario fue la mortalidad, debida a todas sus causas, e infarto de miocardio (IM) no-fatal durante el período de seguimiento de al menos 2,5 años. Tras un promedio de 4,6 años, las tasas acumulativas de eventos primarios fueron del 19% para el grupo ICP más TMO y del 18,5% para el grupo TMO aislado (riesgo relativo - RR [hazard ratio - HR] 1,05, IC95%, 0,87–1,27, $P = 0,62$) (el grupo ICP + TMO tuvo 211 eventos y el grupo TMO tuvo 202 eventos). La tasa de mortalidad para el grupo ICP+TMO fue del 5,9% y del 6,5% para el grupo TMO aislado. Las tasas de IM fueron del 9,4% y del 10,4% para los grupos ICP+TMO y TMO aislado, respectivamente. Los *endpoints* acumulativos (incluido ACV) fueron del 20% para el grupo ICP+TMO y del 19,5% para el grupo TMO aislado. La tasa de pacientes libres de angina fue inicialmente mejor en el grupo ICP+TMO. Sin embargo, al final de 4,6 años, el grupo TMO aislado se aproximó del otro grupo y estaba igualmente libre de angina. No quedó claro si esa mejora en los pacientes del grupo TMO aislado fue un resultado de la conversión del tratamiento para ICP o el desarrollo de vasos colaterales. Sin embargo, es necesario resaltar que el 6% de los pacientes del grupo ICP+TMO nunca se sometió a la ICP, el 14,5% de las lesiones se trataron solamente con balones, y el 31,1% de los pacientes del grupo TMO aislado recibieron tratamiento con ICP en algún momento durante el estudio. Además de eso, solamente una pequeña parte de los pacientes del grupo ICP+TMO (2,7%) se trató con la actual terapia intervencionista estándar, stents con elución de medicamentos y 12 meses de terapia antiplaquetaria doble. Quizá el hallazgo singular menos controvertido del estudio COURAGE haya sido el profundo impacto que el TMO intensivo y la intervención en el estilo de vida ocasionaron en la disminución de los eventos clínicos en ambos los brazos randomizados del estudio durante el período de seguimiento a largo plazo. Aunque ningún estudio es perfecto, los investigadores condujeron el estudio COURAGE de modo profesional y los hallazgos han sido ampliamente divulgados y citados. Además de ello, dichos hallazgos conformaron la base para las conclusiones del estudio de que, como estrategia de manejo inicial en pacientes con EAC estable, la ICP no reduce el riesgo de muerte, IM u otro gran evento cardiovascular cuando adicionado al tratamiento médico optimizado³⁻⁷.

Consecuentemente, algunos autores han utilizado los datos para sugerir que hay una limitación inherente en la eficacia de la revascularización coronaria percutánea. Otros médicos utilizaron los resultados para apoyar su conclusión de que la revascularización está sobreutilizada. Según fuentes de la industria y de los medios de comunicación, tras la publicación del estudio COURAGE, el número de ICPs en los Estados Unidos disminuyó aproximadamente de un 10% a un 15%, ya que muchos médicos incluyeron esos hallazgos a su práctica clínica⁸. Aunque el estudio COURAGE recibió diversas críticas, incluida la randomización tras la angiografía, que seleccionó un subgrupo de menor riesgo,

hay varios puntos que necesitan reiterarse, particularmente con relación al proyecto del estudio y la selección de los *endpoints*. Un grupo de cardiólogos intervencionistas de renombre escribió un punto de vista editorial en el *Journal of the American College of Cardiology*, que enfatizaba las debilidades y las limitaciones del estudio COURAGE⁹. Ellos relataron que los investigadores del estudio COURAGE establecieron un objetivo no-realista: demostrar una reducción del 22% en las tasas anuales ya bajas de muerte e IM observadas en pacientes tratados con terapia médica agresiva. Ellos cuentan que, junto a la baja prevalencia del uso de stents con elución de medicamentos, revascularizaciones incompletas pueden haber contribuido a la tasa del 21% de revascularización adicional en este grupo, con un promedio de 10 meses de seguimiento. Además de eso, los autores relataron todavía que la información del estudio COURAGE no es nueva o sorprendente. La Tabla 1 de su editorial citaba 7 estudios publicados anteriormente que no evidenciaban diferencias en las tasas de mortalidad e IM en pacientes randomizados para ICP versus tratamiento médico en la EAC estable. Un metaanálisis reciente de 17 estudios randomizados sobre el valor de la estrategia de tratamiento basado en la ICP en 7.513 pacientes con DAC estable sigue más allá, y revela que la estrategia de tratamiento basado en la ICP está asociada a una reducción del 20% en el RR de muerte cuando comparado a una estrategia basada en tratamiento médico aislado¹⁰.

¿Hay algún beneficio de la ICP en pacientes con angina estable además del alivio de los síntomas?

El mensaje con base en evidencias con respecto a pacientes con angina crónica estable es claro y consistente:

1) La revascularización está asociada al mayor alivio de síntomas, sin embargo no hay diferencias con relación a los “desenlaces duros” (*hard endpoints*) de muerte e IM; y

2) En pacientes sometidos a tratamiento médico, la inversión del tratamiento para revascularización es frecuente. Holmes et al.¹¹ recientemente propusieron diversas explicaciones a la falta de beneficios de la ICP del estudio COURAGE y otros estudios en la reducción de la tasa de muerte e IM:

1) Las tasas de mortalidad cardíaca en pacientes con angina estable son bajas en la actualidad;

2) Es posible que la terapia medicamentosa y la prevención secundaria vuelvan mejor la función endotelial y la estabilidad a largo plazo;

3) Los beneficios potenciales de la ICP de la lesión en cuestión son disueltos por los efectos de la progresión de la enfermedad en otros vasos o el fracaso en proveer revascularización completa inicialmente;

4) En pacientes con estenosis severa en tratamiento médico, la colateralización puede tener un rol en el alivio de los síntomas, que aunque colaterales, son frecuentemente una indicación de isquemia severa;

5) Síndromes coronarios agudos secundarios al rompimiento de placas ocurren frecuentemente en locales diferentes de las áreas de estenosis severa, independiente de la ICP inicial. Esa observación también es verdadera para pacientes bajo tratamiento con TMO aislado¹¹.

De ese modo, las tasas apropiadas de uso de ICP son una gran

preocupación, con importantes implicaciones socioeconómicas. Es necesario establecer si su uso es apropiado y, si no es, explicar por qué. Es responsabilidad de la comunidad cardiovascular asegurar que la Medicina basada en evidencias domine la práctica clínica.

Estudios clínicos randomizados anteriores evidenciaron que pacientes con DAC extensa preferencialmente se beneficiaron de la revascularización, mientras que pacientes con grado menor de la enfermedad no se beneficiaron¹²⁻¹⁴. En un análisis retrospectivo de 10.627 pacientes sin infarto del miocardio o ICP previos sometidos a prueba de perfusión miocárdica con adenosina, Hachamovitch et al.¹⁵ identificaron un umbral isquémico del 12,5% arriba del que el beneficio de la supervivencia para revascularización sobre el tratamiento médico aumentaba progresivamente como una función de los niveles aumentados de la isquemia inducible¹⁵. En la situación de isquemia inducible leve o en su ausencia (< 12,5%), los pacientes sometidos al tratamiento médico presentaban mayor sobrevida que aquellos sometidos a ICP, mientras que, arriba de ese umbral, el desenlace era mejor para los que se sometieron a ICP. Debido al pronóstico de una estenosis en el lecho vascular coronario depender más de su carácter funcional que de la extensión de compromiso anatómico, preguntamos si el tratamiento médico “optimizado” podría permanecer no-inferior a ICP aun con niveles más altos de carga isquémica. Soares et al.¹⁶ en el subanálisis MASS II compararon los desenlaces de 5 años en pacientes con EAC multiarterial randomizados para cirugía, angioplastia, o tratamiento médico y revelaron que el abordaje terapéutica inicial no alteró la tendencia de mortalidad durante 5 años para individuos no-diabéticos con DAC multiarterial estable. Adicionalmente, la modalidad de tratamiento no influyó los desenlaces durante el primer año en individuos diabéticos. Sin embargo, a partir del primer año en adelante, los individuos diabéticos sometidos a tratamiento con estrategias invasivas (angioplastia o cirugía) habían mejorado significativamente las tasas de mortalidad en comparación con los pacientes randomizados para una estrategia médica más conservadora¹⁶. Los datos del estudio COURAGE siguen acumulando, lo que trae más aclaraciones sobre el rol de la ICP en la EAC estable. Un importante subestudio del COURAGE fue el estudio nuclear, el que comparó la magnitud del cambio en la carga isquémica tras el tratamiento con ICP+TMO versus TMO aislado¹⁷. Había 159 pacientes en el grupo combinado ICP+TMO y 155 en el grupo TMO aislado (314 pacientes en el total) que habían tenido isquemia documentada antes del tratamiento y se sometieron entonces al estudio repetido de perfusión miocárdica tras de 6 a 18 meses. El tiempo de 6 a 18 meses se eligió para evitar la ventana de reestenosis de stent como factor confundidor. Esos pacientes conformaban sólo el 14% del total de la población del estudio COURAGE y los análisis pronósticos tenían bajo poder. No obstante, no hubo diferencias estadísticamente significantes entre los dos grupos en términos de severidad de la angina (Cardiovascular Society, Clase 1 ó 2, lo que ocurrió en el 73% y el 74%), enfermedad en dos o tres vasos, y fracción de eyección del 57% y el 58%. El porcentaje de miocardio isquémico basal para esos pacientes era de aproximadamente el 8,4%. Un tercio de los pacientes sometidos a prueba ergométrica de perfusión miocárdica tenía el 10% o más del miocardio isquémico a nivel basal. Como ya se ha podido prever, por medio de estudios

observacionales publicados anteriormente en la literatura, el mayor beneficio terapéutico se pudo observar en los pacientes con isquemia basal más severa (el porcentaje de pacientes con reducción de isquemia \geq 5% del miocardio fue del 33% en el grupo ICP versus el 19,8% en el grupo TMO, $P = 0,0004$). En los pacientes con isquemia moderada a severa a nivel basal antes del tratamiento, el 78% presentó reducción de la isquemia en el grupo ICP+TMO versus el 52% en el grupo TMO aislado ($P = 0,007$). La capacidad de la ICP en reducir la carga isquémica también se probó en un estudio comparativo randomizado entre cirugía de revascularización del miocardio (CRM) e ICP en situaciones isquémicas equivalentes en la cintigrafía, el estudio evidenció que las estrategias no difirieron significativamente en la reducción de la carga isquémica miocárdica 6 meses tras el procedimiento¹⁸.

La más importante consideración del seguimiento es el efecto clínico de la reducción en la isquemia, ya que pacientes con reducción de la isquemia presentan menor riesgo de muerte o IM. Para todos los pacientes combinados en el subestudio nuclear del estudio COURAGE, la tasa de muerte o IM fue del 13,4% en pacientes que tuvieron una reducción de la isquemia del 5% o más, versus el 24,7% en pacientes sin reducción en la isquemia inducible en el periodo de seguimiento. Las tasas de muerte o IM variaron del 0% para pacientes sin isquemia residual al 39% en pacientes con el 10% de isquemia residual en el seguimiento. Esos resultados señalan hacia la misma dirección que el estudio “Angioplasty Compared with Medicine Study”, una antigua investigación que relató que la normalización de la isquemia estaba asociada a una mejora en la supervivencia libre de eventos en el seguimiento de largo plazo¹⁹. Esto apoya la importancia del reconocimiento y tratamiento de la carga isquémica en lugar de la anatomía solamente, como objetivo de tratamientos intervencionistas. En el momento, puede ser prudente considerar la ICP+TMO en el inicio del tratamiento de pacientes con una carga isquémica del 10% o más, por que esa combinación fue más efectiva en la reducción de la isquemia (y mejoró la angina) que el TMO aislado. Pacientes estables con isquemia inducible leve o mínima en la prueba esfuerzo se pueden tratar con seguridad con el TMO y serían sometidos a la conversión de tratamiento con ICP si hubiera indicaciones clínicas.

Un subestudio angiográfico del estudio COURAGE también reveló conclusiones similares²⁰. Los autores propusieron una hipótesis de que la EAC más severa angiográficamente y la reducción de la fracción de eyección (FE) identificarían a pacientes de más alto riesgo con mejor desenlace del grupo ICP+TMO cuando comparados a pacientes del grupo TMO aislado. Se demostró que el aumento del número de los vasos estenóticos (RR: 1,44, IC95%, 1,27–1,64, $P < 0,001$), y reducción de la FE (RR: 1,49, IC95%, 1,18–1,90, $P = 0,001$) identificarían pacientes con mayor riesgo de muerte e IM.

Además de ello, otro subestudio del estudio COURAGE relató peores desenlaces clínicos en pacientes del estudio COURAGE inicialmente tratados con TMO que se sometieron subsecuentemente a la revascularización coronaria, comparados a aquellos tratados solamente con TMO²¹. Hipercolesterolemia, enfermedad triarterial y una mayor carga isquémica se asociaron a la necesidad de inversión de tratamiento en los pacientes del estudio COURAGE tratados con TMO. Modelos estadísticos que ajustan el riesgo de

desenlaces para la presencia de otros factores sugieren que no hay diferencia en la mortalidad, pero indican tasas más altas de IM no-fatal (RR: 6.7; IC95%, 4,4-10,3) y empeoramiento tras 1 año en los scores SAQ de angina (81,3 vs. 85,2), limitación física (71,3 vs. 73,8) y calidad de vida (71,7 vs. 73,8) ($p < 0,0001$ para todos) en pacientes sometidos a inversión de tratamiento vs. aquellos tratados con TMO aislado. Según los autores, la identificación de pacientes con mayor probabilidad de necesitar revascularización precoz puede reducir el período durante el que tales pacientes permanecen en peores condiciones clínicas.

Combinados, los datos de los tres subestudios *post-hoc* del estudio COURAGE sugieren que los pacientes con angina crónica estable de más alto riesgo se benefician de la ICP y, como resultado, pueden presentar una subsiguiente reducción de los desenlaces duros, como muerte o infarto de miocardio.

Sin embargo, esos hallazgos necesitan ser confirmados por evaluación prospectiva antes de su más amplia aceptación por la comunidad intervencionista.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

- 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 (15): 1503-16.
- 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). *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41 (1): 159-68.
- Boden WE. Management of chronic coronary disease: is the pendulum returning to equipoise? *Am J Cardiol.* 2008; 101 (10A): 69D-74D.
- Coylewright M, Blumenthal RS, Post W. Placing COURAGE in context: review of the recent literature on managing stable coronary artery disease. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83 (7): 799-805.
- Diamond GA, Kaul S. COURAGE under fire: on the management of stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (16): 1604-9.
- Kiernan TJ, Prasad A, Gersh BJ. Current indications for percutaneous coronary intervention for chronic stable angina: implications of the COURAGE Trial. *Rev Cardiovasc Med.* 2007; 8 (4): 234-9.
- Toth PP. The COURAGE Trial: establishing the therapeutic legitimacy of aggressive risk factor management in patients with stable coronary artery disease as an alternative to percutaneous coronary intervention. *Curr Atheroscler Rep.* 2007; 9 (5): 345-6.
- Nissen SE. Courage under fire: what is the optimal approach to initial treatment of stable angina? *Curr Cardiol Rep.* 2008; 10 (2): 79-80.
- Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, O'Neill WW, et al. The truth and consequences of the COURAGE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (16): 1598-603.
- Schomig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 (11): 894-904.
- Holmes DRJ, Gersh BJ, Whitlow P, King SBI, Dove JT. Percutaneous coronary intervention for chronic stable angina: a reassessment. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008; 1: 34-43.
- Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, 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 (8922): 563-70.
- Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med.* 1988; 319 (6): 332-7.
- Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2000; 321 (7253): 73-7.
- 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 (23): 2900-7.
- Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, Lopes N, Martinez EE, Cesar LA, et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation.* 2006; 114 (1 Suppl): 1420-4.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008; 117 (10): 1283-91.
- Moreira AE, Hueb WA, Soares PR, Meneghetti JC, Jorge MC, Chalela WA, et al. Comparative study between the therapeutic effects of surgical myocardial revascularization and coronary angioplasty in equivalent ischemic situations: analysis through myocardial scintigraphy with 99mTc-Sestamibi. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85 (2): 92-9.
- Parisi AF, Hartigan PM, Folland ED. Evaluation of exercise thallium scintigraphy versus exercise electrocardiography in predicting survival outcomes and morbid cardiac events in patients with single- and double-vessel disease. Findings from the Angioplasty Compared to Medicine (ACME) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30 (5): 1256-63.
- Mancini G, Hartigan P, Maron D, Shaw L, Berman D, Chaitman B, et al. Relation Of Angiographic Patterns And Ejection Fraction To Clinical Outcomes In The COURAGE Trial (abstract). *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: A244.
- Spertus J, Aslan M, Kolm P, Maron D, Weintraub WS, Berman D, et al. Predictors and Outcomes of Optimal Medically-Treated COURAGE Patients Who Crossed Over to Coronary Revascularization (abstract). *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: A264.