Registro multicéntrico español de función endotelial coronaria

(ENDOCOR)

Investigador principal:

Dr. Enrique Gutiérrez Ibañes

Servicio de Cardiología. Hospital Gregorio Marañón

Calle Dr Esquerdo 46. 28007 Madrid

Tel 915868292 915868282

enrique.gutierrez@salud.madrid.org

Contenido

[INTRODUCCIÓN 2](#_Toc452491354)

[Angina de pecho sin lesiones coronarias. Importancia del problema. 2](#_Toc452491355)

[Disfunción endotelial en la angina sin lesiones coronarias. 2](#_Toc452491356)

[HIPOTESIS 4](#_Toc452491357)

[OBJETIVOS 5](#_Toc452491358)

[Objetivo general 5](#_Toc452491359)

[Objetivos específicos 5](#_Toc452491360)

[MÉTODOS 6](#_Toc452491361)

[Diseño 6](#_Toc452491362)

[Criterios de inclusión 6](#_Toc452491363)

[Criterios de exclusión 6](#_Toc452491364)

[Variables 6](#_Toc452491365)

[Variables clínicas 6](#_Toc452491366)

[Exploraciones complementarias previas 7](#_Toc452491367)

[Variables del procedimiento 7](#_Toc452491368)

[Seguimiento clínico 7](#_Toc452491369)

[Tamaño muestral 8](#_Toc452491370)

[Análisis estadístico y publicación 8](#_Toc452491371)

[ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE 9](#_Toc452491372)

[ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO 11](#_Toc452491373)

[ANEXO 3. PROTOCOLO CLÍNICO ASISTENCIAL PARA LA REALIZACIÓN DEL TEST DE ACETILCOLINA EN EL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN. 14](#_Toc452491374)

[REFERENCIAS 16](#_Toc452491382)

# INTRODUCCIÓN

## Angina de pecho sin lesiones coronarias. Importancia del problema.

 En los pacientes con angina de pecho la sospecha clínica habitual es que esta se deba a aterosclerosis coronaria obstructiva, como así sucede en la mayoría de los casos. Sin embargo, entre un 20 y un 30% de los pacientes con angina que se someten a una coronariografía no presentan lesiones obstructivas en las arterias coronarias.1

 Las causas por las que un porcentaje alto de pacientes puede presentar angina típica, a menudo con tests de isquemia positivos, en ausencia de lesiones coronarias severas son múltiples, incluyendo enfermedades valvulares, alteraciones primarias o secundarias del miocardio, alteraciones de la microcirculación, compresión sistólica de las arterias por trayectos intramiocárdicos, enfermedades sistémicas (anemia, hipertidoidismo, etc.), y alteración de la regulación del flujo coronario por disfunción endotelial. De todas estas causas, probablemente la más importante sea la disfunción endotelial, por su prevalencia, su impacto pronóstico y su relación fisiopatológica con la progresión de la aterosclerosis coronaria.2,3

## Disfunción endotelial en la angina sin lesiones coronarias.

 El endotelio vascular es una capa unicelular que recubre la superficie interna de todos los vasos sanguíneos. Entre sus principales funciones está el intercambio de sustancias entre la sangre y el espacio extravascular, el control de la agregación plaquetaria y la coagulación, y la regulación del flujo sanguíneo.4 En esta última función, la regulación del flujo vascular sistémico y coronario, el endotelio es el principal agente implicado. Las células endoteliales responden a diversos estímulos físicos (como el estrés tangencial o shear stress) y químicos (neurotransmisores, hormonas, mediadores celulares) con la liberación de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico (NO) y la prostacilina, o vasoconstrictoras, como el tromboxano o la endotelina. Este es el mecanismo básico mediante el cual se regula el flujo coronario y el flujo específico del resto de órganos en función de las necesidades fisiológicas.4

 Los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, diabetes, tabaquismo…) tienen un impacto negativo aditivo en el funcionamiento del endotelio, por lo que los sujetos con un perfil de riesgo vascular alto tienen con frecuencia alteraciones en la función endotelial que pueden predisponerles a presentar angina de esfuerzo o relacionada con el estrés emocional en ausencia de lesiones obstructivas coronarias.5

 La disfunción endotelial se encuentra presente como factor causal en aproximadamente la mitad de los pacientes que presentan angina sin lesiones coronarias obstructivas. Además de presentar angina por mala regulación del flujo coronario, dadas las otras funciones del endotelio, los sujetos con disfunción endotelial también tienen un riesgo mayor de progresión de la aterosclerosis y de sufrir eventos trombóticos agudos. Esto tiene un impacto pronóstico importante, como han demostrado las tasas de eventos cardiovasculares mayores relativamente altas en el seguimiento de los pacientes con angina sin lesiones coronarias y con disfunción endotelial; por el contrario, los pacientes que tienen la función endotelial conservada tienen tasas de eventos cercanas a las de la población general.5–7

 La función endotelial puede estudiarse observando la vasodilatación que se produce en la circulación coronaria ante diversos estímulos endoteliales, como el estrés mental, el ejercicio, el test de frío o el test de acetilcolina.8 De todos ellos, el más ampliamente utilizado y estandarizado es el test de acetilcolina. Ante un estímulo con acetilcolina intracoronaria a dosis muy bajas (habitualmente menos de 100 microgramos administrados a lo largo de 3 minutos), el endotelio sano responde con una liberación de óxido nítrico, que se puede observar como vasodilatación macroscópica de la circulación epicárdica por angiografía, y también como aumento de flujo coronario por dilatación de la microcirculación. Sin embargo, si el endotelio es disfuncionante, la producción de óxido nítrico es insuficiente, y ello se manifiesta por vasoconstricción causada por la estimulación de receptores musculares muscarínicos.

El test de acetilcolina tiene la ventaja de que puede hacerse inmediatamente después de la coronariografía diagnóstica, sin punciones ni molestias adicionales para el paciente, y con gran seguridad y fiabilidad. Por ello se ha utilizado para determinar la presencia de disfunción endotelial, vasoconstricción y vasoespasmo en pacientes con angina sin lesiones coronarias en grandes series en Estados Unidos, Japón y, más recientemente, Europa.9–11 El test se realiza de forma rutinaria por indicación clínica en muchos centros, y es una recomendación de la Sociedad Europea de Cardiología en pacientes con angina sin lesiones coronarias.1

Sin embargo, no se dispone de una serie amplia en España que permita conocer la prevalencia de la disfunción endotelial en nuestro medio, ni sus implicaciones pronósticas en el contexto de la angina sin lesiones coronarias. Dadas las diferencias en étnicas, de estilo de vida y dieta entre las poblaciones previamente estudiadas y la española, es posible que la prevalencia encontrada en otros estudios no sea extrapolable a nuestro medio.

Por ello nos proponemos hacer un registro multicéntrico de función endotelial en pacientes sometidos al procedimiento por indicación clínica, con el objetivo de caracterizar la población española de pacientes con angina sin lesiones obstructivas, la prevalencia de disfunción endotelial en este contexto y sus implicaciones pronósticas y terapéuticas.

# HIPOTESIS

La función endotelial está con frecuencia alterada en los pacientes españoles con angina sin lesiones coronarias, lo que tiene implicaciones importantes en el pronóstico y tratamiento de estos pacientes.

# OBJETIVOS

## Objetivo general

Caracterizar los pacientes con angina sin lesiones coronarias en nuestro medio, con especial atención a la presencia de disfunción endotelial y su impacto en la evolución clínica.

## Objetivos específicos

* Determinar la proporción de pacientes con angina sometidos a cateterismo cardiaco que no presentan lesiones coronarias en nuestro medio.
* Determinar la presencia y número de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con angina sin lesiones coronarias en nuestro medio.
* Determinar la proporción de pacientes con angina sin lesiones coronarias que presentan disfunción endotelial coronaria en nuestro medio.
* Determinar el impacto pronóstico de la disfunción endotelial en pacientes con angina sin lesiones coronarias en nuestro medio.

# MÉTODOS

## Diseño

Estudio multicéntrico a nivel nacional, ambispectivo, observacional.

Se incluirán exclusivamente pacientes a los que se ha sometido a un cateterismo cardiaco con test de acetilcolina por indicación clínica. Se obtendrá el consentimiento informado del paciente para el estudio, y se recogerán en un formulario dedicado online las principales variables clínicas, del procedimiento, y del seguimiento clínico, con revisiones presenciales o telefónicas anuales.

## Criterios de inclusión

* Mayor de 18 años.
* Antecedente de dolor torácico sin lesiones coronarias significativas.
* Haberse sometido a un test de acetilcolina coronario por indicación clínica.
* Firmar consentimiento informado.

## Criterios de exclusión

* Incapacidad para someterse a un seguimiento clínico de al menos un año.
* Embarazo.
* Disfunción valvular cardiaca severa.
* Miocardiopatía severa conocida: miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva o infiltrativa, hipertrofia ventricular severa por cardiopatía hipertensiva o valvular, trasplante cardiaco.

## Variables

### Variables clínicas

* Características generales: fecha de nacimiento, sexo, raza, peso, talla.
* Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, dislipemia, diabetes, tabaquismo.
* Enfermedad vascular: enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad coronaria previa.
* Otras comorbilidades: insuficiencia renal crónica, EPOC.
* Antecedentes coronarios: infarto, angina estable, angina inestable, revascularización percutánea, revascularización quirúrgica.
* Síntomas actuales: dolor torácico de reposo, dolor torácico de esfuerzo, disnea.

### Exploraciones complementarias previas

***Solo se rellenarán los datos de exploraciones realizadas previamente al paciente por indicación clínica. En ningún caso se someterá al paciente a exploraciones adicionales basadas en el estudio observacional.***

* Electrocardiograma basal: normal/anormal, ondas Q, T negativa, ST (normal/deprimido/elevado).
* Ecocardiograma basal: FEVI, defectos segmentarios de la contractilidad.
* Ergometría convencional: tiempo de esfuerzo, METS, positiva clínica, positiva eléctrica.
* Eco-estrés: ejercicio/farmacológico, positiva clínica, positiva ecocardiográfica, territorio positividad (anterior o septal, inferior, lateral).
* SPECT: ejercicio/farmacológico, positiva clínica, positiva isotópica, territorio positividad (anterior o septal, inferior, lateral).

### Variables del procedimiento

***Se recogen de forma retrospectiva las características del cateterismo indicado y realizado por motivos clínicos. Este cateterismo no se indicará nunca para incluir al paciente en el registro.***

* Características generales: fecha, duración procedimiento, tiempo escopia, volumen contraste.
* Enfermedad coronaria: coronarias lisas / ateromatosis leve / enfermedad moderada / enfermedad severa.
* Test de acetilcolina: dosis máxima utilizada, arteria estudiada (izquierda / derecha / ambas).
* Espasmo observado:
	+ Distribución: difuso / focal /ambos.
	+ Severidad máxima: <30%, 30-80%, >80%.
* Complicaciones del procedimiento.

### Seguimiento clínico

6 meses-1 año-2 años: muerte, infarto con elevación ST, infarto sin elevación ST, ingreso por angina inestable, revascularización percutánea, revascularización quirúrgica. Medicación: verapamil, diltiacem, nifedipino, nitroglicerina parche, nitratos orales, betabloqueantes, IECA, estatinas, AAS.

## Tamaño muestral

El propósito del estudio es describir la prevalencia de la disfunción endotelial en pacientes con angina sin lesiones coronarias en España. Registros similares en otros países han dado una prevalencia en torno al 50%. Teniendo en cuenta el volumen de procedimientos con test de acetilcolina que se hacen en nuestro centro por indicación clínica, creemos posible reclutar unos 50-70 pacientes al año en el Hospital Gregorio Marañón. El estudio buscará la inclusión de al menos 10 centros de alto volumen en España, por lo que creemos que es razonable asumir un ritmo de reclutamiento de 300-500 pacientes por año. Se mantendrá activa la fase de reclutamiento durante 3 años, o hasta alcanzar 1000 pacientes incluidos.

## Análisis estadístico y publicación

Los datos se recogerán en un formulario electrónico online, cumpliendo con la ley de protección de datos. El análisis se realizará con el paquete estadístico R. Se expresarán las variables continuas como media y desviación estándar, o como mediana y rango intercuartílico en caso de distribuciones no normales. Se expresarán las variables categóricas como número y porcentaje. Las comparaciones entre variables continuas se harán con el test T-Student para muestras normales, y con el test de Wilcoxon para muestras no normales. Se calcularán las tasas de eventos coronarios y muerte, y se analizará el tiempo libre de eventos mediante curvas de Kaplan Meier y regresión de Cox. Se prevé una primera publicación descriptiva de la muestra cuando se culmine la fase de inclusión, y al menos otra publicación con el seguimiento de los pacientes a dos años.

# ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TITULO DEL ESTUDIO: Registro multicéntrico español de función endotelial coronaria (ENDOCOR)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr Enrique Gutiérrez Ibañes. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr. Esquerdo, 46. 28007. Madrid. Teléfono: 91 586 8292.

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Gregorio Marañón. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Sus médicos han juzgado necesario realizarle un cateterismo cardiaco con test de función endotelial debido a los síntomas compatibles con isquemia miocárdica que usted presenta. Lo que nos proponemos en este estudio es recoger información relativa a sus factores de riesgo cardiovascular, sus síntomas, y el resultado de algunas de las pruebas que se le ha realizado hasta ahora, incluyendo el cateterismo cardiaco reciente. Además, le pedimos permiso para consultar la evolución clínica en nuestros registros electrónicos, y posiblemente llamarle por teléfono en los próximos meses para hacerle algunas preguntas relativas a sus síntomas. Esta información la recogeremos en una base de datos, asegurándonos de proteger su confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente, y nos servirá para conocer la prevalencia de la disfunción endotelial coronaria en España y sus implicaciones en los síntomas y el pronóstico de los pacientes con síntomas como los suyos. A usted el estudio solo le compromete a permitirnos utilizar datos de su historia clínica y contactar con usted para hacer un seguimiento. En ningún caso le someteremos a pruebas, tratamientos ni riesgos adicionales por participar en este estudio.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Beneficios esperados. Su participación en el estudio nos permitirá conocer mejor el problema de la disfunción endotelial coronaria en España. No obstante, cabe la posibilidad de que no se obtengan beneficios inmediatos para su salud.

 Riesgos. El estudio consiste únicamente en la recogida de datos previos de su historia, de los resultados de algunas pruebas y de la evolución clínica en los próximos años. Por tanto no supone ningún riesgo adicional para usted.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

EJERCICIO DE LOS DERECHOS ARCO (ACCESO, RECTIFICACIÓN, CANCELACIÓN Y OPOSICIÓN)

El Titular de los datos o su representante legal cuenta con los siguientes derechos en relación a la Protección de Datos Personales:

Acceso: podrá solicitar a su médico en el estudio que le informe sobre qué datos e información suya es con la que cuenta y cómo ha sido obtenida.

Rectificación: podrá solicitar a su médico en el estudio una rectificación de algún dato en particular o de todos (tales como: cambio de dirección, cambio de nombre, cambio de teléfono) si son incorrectos o inexactos.

Cancelación: podrá solicitar a su médico en el estudio la cancelación de un dato que resulte innecesario o no pertinente para la finalidad con la que fue recabado. El dato podrá ser bloqueado, es decir, será identificado y reservado con el fin de impedir su tratamiento.

Oposición: Se podrá oponerse al tratamiento de sus datos personales incluidos en su base de datos.

Para ejercer los Derechos ARCO podrá dirigirse a su médico en el estudio o al investigador principal:

Dr. Enrique Gutiérrez Ibañes. Servicio de Cardiología. Hospital Gregorio Marañón. 28007 Madrid.

91-5868292

# ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Registro multicéntrico español de función endotelial coronaria (ENDOCOR)

Yo (nombre y apellidos del paciente)

.....................................................................................................................

□ He leído la hoja de información que se me ha entregado.

□ He podido hacer preguntas sobre el estudio.

□ He recibido suficiente información sobre el estudio.

□ He hablado con:

............................................................................................

(nombre del investigador)

-Comprendo que mi participación es voluntaria.

-Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

□ SI

□ NO

Firma del paciente: Firma del investigador:

Nombre: Nombre:

Fecha: Fecha:

Representante

Yo (nombre y apellidos) …………………………………………………………………..en calidad de……………………………………………..(relación con el Participante) de………………………………………………………………………………..(nombre y apellidos del participante)

□ He leído la hoja de información que se me ha entregado.

□ He podido hacer preguntas sobre el estudio.

□ He recibido suficiente información sobre el estudio.

□ He hablado con:

............................................................................................

(nombre del investigador)

-Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

-Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- En mi presencia se ha dado a……………………………… ……………………… (nombre del participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar. Presto mi conformidad para que …………………………………………………(nombre del participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

□ SI

□ NO

Firma del paciente: Firma del investigador:

Nombre: Nombre:

Fecha: Fecha:

Testigo

Yo…………………………………………….(nombre y apellidos del testigo) declaro bajo mi responsabilidad que ……………………………….. …….(nombre y apellidos del participante)

□ Ha leído (ó se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer), la hoja de información que se le ha entregado.

□ Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

□ Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

□ Ha hablado con:

............................................................................................

(nombre del investigador)

-Comprende que su participación es voluntaria.

-Comprende que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

- Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio en este estudio y da para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

□ SI

□ NO

Firma del paciente: Firma del investigador:

Nombre: Nombre:

Fecha: Fecha:

# ANEXO 3. PROTOCOLO CLÍNICO ASISTENCIAL PARA LA REALIZACIÓN DEL TEST DE ACETILCOLINA EN EL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN.

En este protocolo abreviado se puede prescindir de la guía de flujo si esta no está disponible, y se realiza la inyección de acetilcolina directamente en el tronco coronario izquierdo a través del catéter guía.

### Protocolo de estudio:

-Catéter guía de coronaria izquierda.

-Angiografía basal en OAD craneal

-Inyecciones de 2, 20 y 100 ug en tronco coronario izquierdo, salvo aparición de síntomas severos, efectos secundarios o vasoespasmo evidente.

-Si test negativo en la izquierda se puede hacer una inyección de 80 ug en 3 minutos en la coronaria derecha

-Terminar con 200 ug de nitroglicerina e inyección final. Esta inyección se utiliza como referencia para valorar el vasoespasmo.

### Preparación de las diluciones para el protocolo rápido:

-Dilución básica: 20 ug/ml. Disolver la ampolla de 20 mg de acetilcolina. Utilizar la mitad (10 mg) disuelta en un suero de 500, obteniendo 20 ug/ml.

-Primera inyección: 2 ug en 3 minutos. Coger 1 ml de la dilución básica. Diluir hasta 10 ml en una jeringa, obteniendo así 2 ug/ml. Desechar 9 ml y volver a llevar hasta 10 ml. Así tenemos una jeringa de 10 ml con 2 ug de acetilcolina, que se inyectan durante 3 minutos. Al final de los tres minutos se hace una angiografía.

-Segunda inyección: 20 ug. Coger 1 ml de la disolución básica, llevar hasta 10 ml con salino en una jeringa, e inyectar esto en 3 minutos. Angiografía.

-Tercera inyección: 100 ug. Coger 5 ml de la disolución básica, diluirlos hasta 10 ml con salino y utilizar esto durante 3 minutos. Angiografía.

-Final: nitroglicerina 200 ug e inyección final.

### INTERPRETACIÓN DEL TEST DE VASORREACTIVIDAD CORONARIA.

-Vasoespasmo epicárdico: significativo si estrechamiento mayor de 30% respecto a angiografía con nitroglicerina. Distinguir entre focal y difuso.

-Vasoespasmo microvascular: en ausencia de parámetros de flujo (guía Doppler o termodilución), definir por angina típica durante la inyección de acetilcolina, con cambios eléctricos. Si el dolor es atípico o no hay cambios del ECG, se considera indeterminado. En estos casos, considerar repetir con guía de flujo.

-Si se hace estudio con guía de flujo, se consideran fisiológicas las siguientes respuestas

 \*Respuesta microvascular endotelio-dependiente: aumento del flujo de un 50% o más con la inyección de acetilcolina.

 \*Respuesta microvascular endotelio-independiente: aumento del flujo de un 100% o más con la adenosina (CFR≥2); Indice de resistencia microvascular (IMR)<25.

# REFERENCIAS

1. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot J-S, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJM, ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 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;34:2949–3003.

2. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948–54.

3. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR Jr, Lerman A. Pathophysiology, diagnosis, and current management strategies for chest pain in patients with normal findings on angiography. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:813–22.

4. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34:3175–3181.

5. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, Kiowski W, Luscher TF, Mancia G, Natali A, Oliver JJ, Pessina AC, Rizzoni D, Rossi GP, Salvetti A, Spieker LE, Taddei S, Webb DJ. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:233–46.

6. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005;111:363–8.

7. Lerman A, Holmes DR, Herrmann J, Gersh BJ. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both? *Eur Heart J*. 2007;28:788–97.

8. Flammer A et al. the assessment of endothelial function- From research into clinical practice. *Circulation*. 2012;

9. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, Hill S, Schaufele T, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation*. 2014;129:1723–30.

10. Reriani M, Sara JD, Flammer AJ, Gulati R, Li J, Rihal C, Lennon R, Lerman LO, Lerman A. Coronary endothelial function testing provides superior discrimination compared with standard clinical risk scoring in prediction of cardiovascular events. *Coron Artery Dis*. 2016;27:213–220.

11. Hoshino M, Yonetsu T, Mizukami A, Matsuda Y, Yoshioka K, Sudo Y, Ninomiya R, Soeda M, Kuroda S, Ono M, Iwatsuka R, Suzuki M, Matsumura A, Hashimoto Y. Moderate vasomotor response to acetylcholine provocation test as an indicator of long-term prognosis. *Heart Vessels*. 2016;