

## ¿Todos los pacientes con angina inestable deben ser estudiados con coronariografía?

JORGE BELARDI

*"La medicina asistencial es el arte de tomar decisiones sin la información adecuada" (1)*

En los albores del siglo XXI, y luego de más de una década de controversia entre la utilidad del tratamiento "invasivo" versus el "conservador" en los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) sin supradesnivel del segmento ST (angina inestable e IAM no Q), podríamos decir que la cuestión aún no está resuelta. Sin embargo, en los últimos años ha habido un gran adelanto en los métodos diagnósticos y terapéuticos que han aportado alguna "luz" a esta clásica discusión. Varios estudios clínicos aleatorizados recientes han generado abundante y nueva información, la cual colaboró al conocimiento más detallado de la fisiopatología y la evolución de estos síndromes.

Igualmente, en la discusión de si debe hacerse o no una coronariografía a los pacientes es importante entender que la medicina basada en la evidencia que pasaremos a discutir debe ser contrastada con nuestra realidad. "Nuestra" quiere decir la que tenemos enfrente, la de ese paciente en particular en el lugar donde estemos trabajando y los resultados y la confiabilidad que el procedimiento acarree. Es dable entender que una aspirina dada en el lugar de menores recursos o en el más sofisticado de los centros desarrollados en el mundo tenga similares resultados. Es a medida que la complejidad aumenta cuando empieza a notarse la diferencia entre los resultados obtenidos en distintos centros y países. La coronariografía es un estudio de complejidad muy reducida, de bajísima incidencia de complicaciones y de alta capacidad diagnóstica y pronóstica. Pero debe cumplir estos requisitos para ser indicada. Es lamentable ver en la República Argentina cómo una coronariografía puede implicar riesgos mayores y calidad diagnóstica inaceptable. Para poder opinar sobre estrategias más invasivas o conservadoras, pasemos a hacer algunas consideraciones sobre datos publicados:

1. El riesgo de muerte o re-IAM en los SCA en el corto y mediano plazo no es bajo como algunas veces se pretende señalar: alrededor del 8% a las 6 semanas en el estudio TIMI III-B, (2) igual cifra a las 4 semanas en el VANQWISH, (3) 8,1% en el ECLA-3 (intrahospitalario), (4) 9,5% en las primeras 4-6 semanas en estudios de aspirina y heparina no fraccionada, (5) 5,1% en el mismo plazo con heparinas de bajo peso molecular (más de 12.000 pacientes tratados) (5) y 12,3% en estudios con inhibidores plaquetarios IIb-IIIa (casi 18.000 pacientes tratados). (5) Las variaciones observadas se deben fundamentalmente a los diferentes criterios de inclusión empleados que "sesgan" a la población hacia distintos riesgos.

2. Sabemos que en los estudios aleatorizados es necesario que los pacientes con SCA "sean SCA"; de ahí los estrictos criterios de inclusión, hecho no tan exigido en los registros, que reflejan mejor la práctica habitual. Si consideramos entonces la práctica asistencial cotidiana, vemos que en general los SCA tienen una evolución favorable sin necesidad de intervenciones y con alta posibilidad de poder realizar una prueba de esfuerzo prealta sin complicaciones. En realidad, ¿serán verdaderos SCA? Con el advenimiento y la difusión de las Unidades de Dolor Torácico (6) hemos aprendido que es posible diagnosticar mejor y así evitar el elevado número de internaciones "innecesarias" en la unidad coronaria de pacientes de bajo riesgo (muchas veces ni siquiera cuadros coronarios) y así seleccionar a los "verdaderos" SCA, que ahora sí nos muestran pronósticos no tan favorables, como se indicó en el ítem 1.

3. El estudio TIMI III-B al cabo de 42 días tuvo el 98% de coronariografía (CCG) y el 61% de revascularización por angioplastia o cirugía en la rama "invasiva", versus el 64% de CCG y el 49% de revascularización en la rama "conservadora". (2) El estudio VANQWISH (3) (incluyó sólo IAM no Q) tuvo una tasa de revascularización en el seguimiento del 44% en la rama "invasiva" y del 33% en la rama "conservadora". ¿Es posible saber cuál estrategia inicial es más apropiada considerando las cifras de interven-

ción en cada rama y entender que no todo es para todos ni nada es para ninguno? Evidentemente, el estudio ideal debería haber intervenido y revascularizado a la mayoría en la rama invasiva y mínimamente en la conservadora. Si la pregunta es ¿a todos o a ninguno (o a unos pocos)?, estos estudios no la responden.

4. La relevancia de estos estudios en la actualidad es escasa, dado que no se han utilizado técnicas contemporáneas de revascularización (*stents* y nuevos catéteres en angioplastia, puentes arteriales y nuevas formas de cardioplejía en cirugía), ni los modernos tratamientos antitrombóticos, como heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de los receptores plaquetarios IIb-IIIa, ni la aplicación en la fase diagnóstica y estratificación de riesgo de nuevos marcadores séricos, como las troponinas y la proteína C reactiva (PCR).

Actualmente podríamos decir que el "antiguo tratamiento conservador" se podría mejorar con la utilización de los inhibidores plaquetarios IIb-IIIa (tirofiban, eptifibatide) y heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina), pero éstos también beneficiarían al tratamiento invasivo, dado que se ha visto, especialmente con los primeros, que su efecto se potencia con la realización de una angioplastia de la arteria responsable. (7, 8)

Utilizando técnicas de medicación más contemporáneas, el FRISC-2 (9) comparó la estrategia invasiva *versus* conservadora, pero aleatorizando luego de una fase de estabilización durante 5 a 7 días que incluyó heparina de bajo peso (dalteparina). A 6 meses hubo una diferencia significativa a favor del tratamiento invasivo (muerte o IAM del 9,4% *versus* el 12,1%,  $p = 0,03$ ). Lo interesante de este estudio radica en que no representa ninguna de las dos estrategias comparadas hasta entonces, y que en realidad combina una fase "conservadora" inicial con una heparina de bajo peso, seguida de la aleatorización, que mostró ventajas con la rama invasiva (se usaron *stents* en el 61% de los casos).

Con el advenimiento del dosaje de las troponinas hemos incorporado otro elemento útil para la estratificación de riesgo en el corto y mediano plazo. Es más, subanálisis de los estudios CAPTURE, (10) PRISM (11) y FRISC-2 (12) señalaron que los pacientes con troponina positiva se benefician significativamente cuando se indican inhibidores plaquetarios IIb-IIIa o heparina de bajo peso, no objetivándose mejoría en aquellos con la prueba negativa. Incluso los pacientes con troponina I elevada en el TIMI III-B tuvieron mejores resultados con la estrategia invasiva. (13) También la medición de PCR aporta información predictiva. (14, 15)

La propuesta ideal no es una estrategia ni la otra. Es tiempo de dejar de lado la "intervención indiscri-

minada a todos" postulada por algunos y el "caprichoso tratamiento conservador" defendido por otros y empezar a discutir las estrategias en forma combinada y de acuerdo con una "estratificación de riesgo inicial". En 1994 se publicó la guía americana de angina inestable, (16) en la cual se delinearón tres grupos de riesgo de muerte o IAM en el corto plazo (alto, moderado y bajo), y recientemente surgieron otros consensos de sociedades científicas nacionales (17, 18) e internacionales (19) que, globalmente, coinciden en sus recomendaciones.

Parece haber acuerdo para indicar CCG en los pacientes que presentan *al ingreso* un SCA de alto riesgo, a saber:

—Angina prolongada asociada con signos de insuficiencia cardíaca (R3, estertores, hipotensión arterial).

—Angina prolongada con infradesnivel ST  $\geq 1$  mm.

—Angina prolongada asociada con nuevo soplo de insuficiencia mitral.

—Angina prolongada pos-IAM.

—Angina prolongada con angioplastia en los últimos 6-9 meses.

—Angina prolongada asociada con disfunción ventricular severa en estudios por imágenes.

—Sospecha de angina variante de Prinzmetal.

—También en lugares donde la coronariografía es de alto nivel diagnóstico y la tasa de complicaciones es baja, el realizar esta clase de procedimiento en pacientes con riesgo moderado, principalmente ayudados por el dosaje de troponina, puede dar mayores bases para la toma de decisiones y entender que una coronariografía no necesariamente significa una intervención sino un estudio más.

Recientemente se publicó una guía del Foro Cardiológico Internacional (20) en la cual se incluye la troponina elevada como un criterio de alto riesgo. Algo parecido opinaron los "expertos rioplatenses" reunidos en Uruguay durante 1999, quienes consideraron que la troponina positiva "sube" al paciente una categoría en la estratificación propuesta por la guía americana.

Entonces, los pacientes de riesgo intermedio, es decir con angina prolongada resuelta espontáneamente o con las medidas iniciales, con cambios de tipo T o sin ellos, deberían realizarse una CCG si tienen troponina positiva.

Con respecto a la estratificación según la *evolución clínica*, existe consenso para indicar una CCG en aquellos que presentan angina refractaria o que realizaron una prueba funcional prealta de alto riesgo. Muy reciente es la cuantificación de la PCR prealta, según un importante estudio realizado por Bazzino y colaboradores, (15) la cual representa una nueva forma de estratificar a los pacientes, incluso

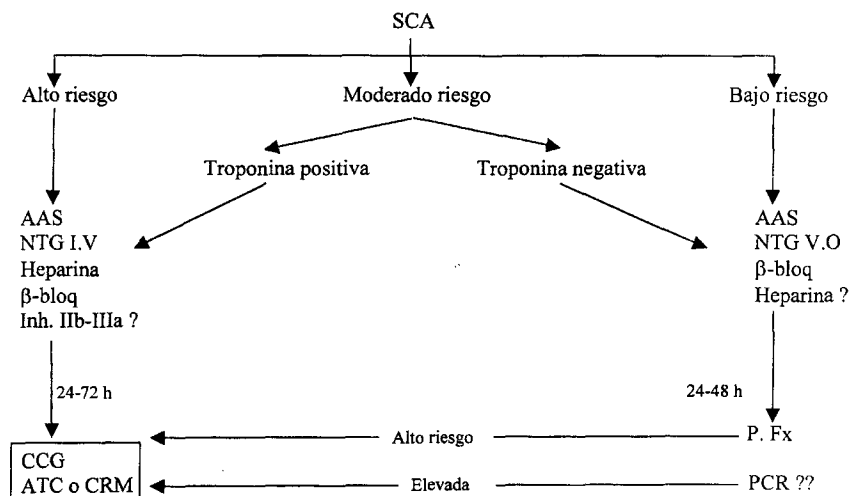


Fig. 1. Algoritmo de manejo de los SCA (Servicio de Cardiología del ICBA). ICBA: Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. P. Fx: Prueba funcional. PCR: Proteína C reactiva.

más predictora de eventos que la prueba funcional. Esta hipótesis se está evaluando en forma multicéntrica en Buenos Aires en un estudio denominado PACS.

La indicación de CCG y eventual revascularización propuesta debe respetar un período de estabilización con tratamiento antitrombótico intenso durante 24-72 horas, excepto en aquellos casos que no mejoran rápidamente y evolucionan refractarios, quienes deben ser sometidos a una CCG de emergencia, seguida de revascularización. Con respecto a los inhibidores IIb-IIIa, cumplirían un papel importante durante esta etapa de estabilización inicial, y también en los refractarios.

Finalmente, debemos decir que son necesarios nuevos estudios con la combinación de estos antiplaquetarios, heparinas de bajo peso e intervencionismo. Próximamente se conocerán resultados del TACTICS/TIMI 18 (tirofiban con intervención y sin ella) y el RITA-3 (heparina de bajo peso e intervención aleatorizada).

En conclusión, debemos ser obsesivos en el diagnóstico y la estratificación de riesgo inicial en los pacientes con SCA, para evitar la internación y el tratamiento de pacientes "sanos" e indicar el tratamiento farmacológico e intervencionista adecuado en quien corresponda.

De esa manera, probablemente "Latinoamérica" deje de ser un predictor independiente de riesgo, según lo publicado recientemente en un subestudio del PURSUIT. (21)

No quiero dejar este tema sin antes volcar nuestro algoritmo de manejo de los síndromes coronarios agudos en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (Figura 1).

**BIBLIOGRAFIA**

1. Sox H, Blatt M, Higgins M y col. Medical decision making.

Preface. Ed Butterworth-Heinemann; 1988.

2. The TIMI III-B Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556.
3. Boden W, O'Rourke R, Crawford M y col. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-1792.
4. Bazzino O, Díaz R, Tajer C y col. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA-3. *Am Heart J* 1999; 137: 322-331.
5. White H. Optimal treatment of patients with acute coronary syndromes and non-ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138: S105-S114.
6. Botto F, Arduin M, Courtade P y col. Dolor precordial en la guardia: ¿un problema resuelto? Utilidad de la Unidad de Diagnóstico Intensivo. *Rev Argent Cardiol* 2000; 68: 193-202.
7. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb-IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.
8. PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-1497.
9. The FRISC-2 Investigators. Long term low molecular mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC-2 Prospective Randomized Multicenter Study. *Lancet* 1999; 354: 701-707.
10. Hamm C, Heeschen C, Goldmann B y col. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-1629.
11. Heeschen C, Hamm C, Goldmann B y col, for the PRISM Study investigators. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of Tirofiban. *Lancet* 1999; 354: 1757-1762.
12. Lindahl B, Diderholm E, Kontny F y col. Long term treatment with low molecular weight heparin (Dalteparin) reduces cardiac events in unstable coronary artery disease (UCAD) with troponin- t elevation. A FRISC II substudy. *Circulation* 1999; 100: I-49 (abstract).
13. Antman E, Tanasijevic M, Braunwald E y col. Cardiac-specific troponin I levels predict the risk of mortality in pa-

- tients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349.
14. Morrow D, Rifai N, Antmann E y col. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI-IIA substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.
  15. Ferreirós E, Boissonnet C, Pizarro R y col. Independent prognosis value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 1958-1963.
  16. US Department of Health and Human Services. Unstable angina: Diagnosis and management. May 1994.
  17. Consenso de Cardiopatía Isquémica. Sociedad Argentina de Cardiología. Asociación Argentina de Angiología y Cirugía Cardiovascular. Colegio Argentino de Cardiólogos Intervencionistas. Comisión de Angina Inestable. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65 (Suppl II): 33-41.
  18. Gurfinkel E on behalf of the Ushuaia Conference Group. Current treatment and future prospects for the management of acute coronary syndromes. *Clin Drug Invest* 1998; 15: 367-380.
  19. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1756-1824.
  20. Antman E, Fox K for the International Cardiology Forum. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: Proposed revisions. *Am Heart J* 2000; 139: 461-475.
  21. Akkrhuis K, Deckers J, Boersma E y col. Geographic variability in outcomes within an international trial of glycoprotein IIb-IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes. Results from the PURSUIT. *Eur Heart J* 2000; 21: 371-381.