

Estrategias invasivas comparadas con estrategias conservadoras en la angina inestable y el infarto sin elevación del ST al ingreso. Metaanálisis

CARLOS TAJER*, HERNAN DOVAL*, VICTOR MAURO*, ADRIAN CHARASK*, ALFREDO HIRSCHSON PRADO*, JUAN GAGLIARDI*, RAUL SCHWARTZMAN†

RESUMEN

Objetivo

La selección de conductas iniciales invasivas o conservadoras en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST es un área de controversia. Efectuamos un metaanálisis con el objeto de obtener una visión rigurosa y amplia de la información disponible y aportar elementos para la toma de decisiones del médico práctico.

Material y método

Se seleccionaron cuatro estudios publicados: TIMI IIIB, VANQWISH, FRISC II y TACTICS, que compararon prospectivamente estrategias invasivas y conservadoras iniciales. Se analizaron las características clínicas, las conductas adoptadas y las complicaciones, y los puntos finales considerados fueron muerte, infarto o la asociación de ambos a los 30 días y a los 6-12 meses.

Resultados

El metaanálisis abarcó 7.070 pacientes. a) Observaciones generales: Los criterios de inclusión y tratamiento iniciales fueron disímiles (VANQWISH sólo infartos no Q; FRISC II inclusión luego de 48 horas de ausencia de síntomas en tratamiento con dalteparina; TACTICS, todos tratados con tirofiban). La indicación de intervenciones fue variada: desde el 71% en el grupo invasivo y el 9% en el conservador en el FRISC II, a niveles muy similares en el VANQWISH, 44% versus 33%. La mortalidad asociada con la angioplastia fue baja en todos los estudios (del 0,15% al 1,25% en la etapa hospitalaria, 1,9% al mes). La mortalidad quirúrgica varió desde el 2% al 7,7%.

b) Metaanálisis de eventos:

	Invasivo (%)	Conservador (%)	OR e IC 95%	p
Mortalidad a los 30/36 días s/FRISC	2,85	1,96	1,45 (1,00-2,11)	0,05
Mortalidad a los 30/36 días c/FRISC	2,20	1,70	1,30 (0,93-1,80)	NS
Mortalidad a los 6-12 meses	4,30	4,39	0,98 (0,78-1,20)	NS
Infarto o muerte a los 30-36 días	6,70	7,10	0,91 (0,74-1,12)	NS
Infarto o muerte a los 6-12 meses	11,33	12,86	0,86 (0,75-1,00)	0,05
Infarto a los 30 días	4,95	5,75	0,86 (0,70-1,05)	NS
Infarto a los 6-12 meses	7,70	9,50	0,79 (0,67-0,93)	0,05

Análisis de heterogeneidad entre los estudios y eventos: 1) Mortalidad: comportamiento homogéneo. 2) Infarto: heterogénea durante la etapa aguda ($p < 0,01$); el único estudio que observó

GEDIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

* Miembro Titular SAC

† Para optar a Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 20/6/01. Aceptado: 5/7/01

Dirección para separatas: Carlos Daniel Tajer - GEDIC - Rivadavia 2358, PB 4 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

reducción del infarto fue el TACTICS, con un criterio de diagnóstico diferente (niveles enzimáticos mínimos). La reducción de infarto en el seguimiento a favor del grupo invasivo fue homogénea. 3) La reducción del evento asociado muerte o infarto fue heterogénea tanto en la etapa aguda como al año ($p < 0,01$). La mortalidad quirúrgica tuvo influencia sobre la mortalidad general: TACTICS (3,9%), sin efectos; VANQWISH (7,7%), incremento de la mortalidad en el grupo invasivo; FRISC II ($< 2\%$), aumento de la supervivencia en el grupo invasivo. El análisis de subgrupos mostró un beneficio mayor de la estrategia invasiva en los pacientes con troponina elevada al ingreso, mayores de 65 años y alteraciones del segmento ST.

Conclusiones

La estrategia invasiva inicial no tuvo ventajas en términos de mortalidad, con una tendencia perjudicial inicial, pero redujo la incidencia de infarto o evento combinado infarto o muerte en el seguimiento alejado. La interpretación de los resultados de los estudios recientes sobre la incidencia de infarto debe hacerse con mucha cautela, debido a que el uso como criterio diagnóstico de niveles muy menores de elevación enzimática (microinfartos) triplica su prevalencia pero carece de las implicaciones del infarto clásico. La heterogeneidad clínica y estadística entre los resultados de los diferentes estudios impide obtener una conclusión única y sólida basada en el metaanálisis sobre las conductas de preferencia en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En la selección de conductas para el paciente individual, el médico práctico deberá balancear las condiciones de riesgo clínico y los niveles de morbimortalidad de los procedimientos en la institución en que serán efectuados, considerando que por lo observado en el metaanálisis no existen grandes diferencias entre una estrategia invasiva o conservadora en forma global. REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 347-361.

Palabras clave Angina inestable - Infarto no Q - Estrategia invasiva - Estrategia conservadora - Metaanálisis - Angioplastia - Cirugía de revascularización - Cardiopatía isquémica aguda

INTRODUCCION

La decisión de seleccionar conductas invasivas (coronariografía y eventual intervención) o conservadoras (tratamiento médico intensivo y derivación a evaluación invasiva frente a refractariedad de los síntomas) es una de las más conflictivas de la cardiopatía isquémica aguda, con posturas controvertidas y con frecuencia apasionadas. En el contexto de la angina inestable y los infartos sin elevación inicial del segmento ST o sin desarrollo ulterior de onda Q existen series observacionales locales (1, 2) e internacionales (3) con información muy valiosa acerca de aspectos clínicos vinculados al pronóstico y que permiten algunas inferencias respecto de las conductas. Sin embargo, como aprendimos en otros campos de la cardiología, la evidencia más sólida proviene de los estudios prospectivos con asignación aleatoria (*randomized*) de estrategias. En los últimos años se publicaron cuatro estudios (4-9) de importantes dimensiones que evaluaron estas estrategias, el último de ellos muy reciente, (9) con aspectos diferentes en cada uno y hasta ahora no se había intentado una mirada conjunta de los resultados. La técnica del metaanálisis es muy útil para evaluar en forma integrada resultados de experiencias independientes y, sin constituir un aspecto definitivo, puede contribuir a mejorar la comprensión del tema. (10, 11) De tal manera que encaramos aquí un metaanálisis de los ensayos publicados que com-

pararon estrategias conservadoras contra invasivas en este síndrome.

MATERIAL Y METODO

Selección de estudios

A través de una búsqueda en Medline se seleccionaron estudios que compararon estrategias invasivas contra conservadoras en los síndromes coronarios agudos, excluido el infarto agudo con elevación del segmento ST. Los cuadros clínicos podían abarcar anginas inestables clásicas, infartos que se presentaban sin elevación del segmento ST y/o infartos no Q evolutivos. Esta heterogeneidad de criterios se aplicó sobre la base de las características conocidas de los ensayos publicados. Los pacientes asignados a la estrategia invasiva eran sometidos a angiografía en forma precoz durante la internación y se seleccionaba la conducta médica o revascularización de acuerdo con los hallazgos anatómicos. La estrategia conservadora implicaba efectuar la angiografía en forma electiva de acuerdo con la evolución clínica, ante la recurrencia espontánea de isquemia durante la internación o el seguimiento o la inducción de isquemia a través de pruebas de esfuerzo.

Extracción de los datos

Los datos se extrajeron de las tablas publicadas en los trabajos originales y algunos números deri-

vados de los porcentajes referidos. Se efectuó un análisis sistemático de cada uno de los estudios para los puntos finales de interés: muerte, infarto, incidencia asociada de ambos. No se utilizaron otros puntos finales dado que eran muy disímiles en los diferentes estudios.

Cuando fue posible extraer los datos, se efectuaron algunos análisis de subgrupos de acuerdo con características reconocidas de mayor riesgo en estos síndromes: edad mayor de 65 años, infarto previo, alteraciones del segmento ST al ingreso y elevación de los niveles de troponina.

El seguimiento de los eventos fue hasta los seis meses en el estudio TACTICS y hasta el año en los restantes. Se excluyó el segundo año de seguimiento del estudio VANQWISH debido a que no se contaba con datos de los restantes en ese período.

Dos de los cuatro estudios incluidos tenían diseño factorial, es decir que tanto el grupo invasivo como el conservador fueron asignados en forma aleatoria a otro tratamiento o placebo: activador tisular del plasminógeno (tPA) *versus* placebo en el estudio TIMI IIIB y dalteparina subcutánea *versus* placebo en el estudio FRISC II. Dado que los resultados de las estrategias invasivas y conservadoras no tuvieron interacción con estos tratamientos, los datos se tomaron en conjunto y no se informa análisis por subgrupos factoriales.

El estudio FRISC II no informó en sus dos comunicaciones las cifras de mortalidad e infarto en la etapa hospitalaria, aunque sí fueron graficadas. A los fines del metaanálisis se extrapolaron los datos a treinta días de infarto y muerte tomando los porcentajes obtenidos de las curvas. Dado que esto puede tener algún grado de error, el análisis de mortalidad a los treinta días se efectuó con los datos del estudio FRISC II y sin ellos.

Análisis estadístico

Para el metaanálisis se utilizó un *software* diseñado por los autores (11) siguiendo las fórmulas propuestas por Yusuf y Peto, (12) y se repitió en el programa Intercooled Stata de distribución comercial. (13) Los resultados de los metaanálisis se expresan en *odds ratio* e intervalos de confianza del 95% para cada estudio y en forma acumulada. Se informa también el análisis de heterogeneidad, que cuando es significativo indica que los resultados de los estudios incluidos en el metaanálisis no son coherentes entre sí. El nivel de significación utilizado fue el convencional de $p < 0,05$.

RESULTADOS

El metaanálisis se efectuó sobre cuatro trabajos de grandes dimensiones que se resumen a continuación. Todos fueron aleatorizados, prospectivos y eva-

luaron comparativamente la estrategia invasiva inicial con la conservadora.

Análisis individual de los estudios publicados

TIMI IIIB. Comparación aleatorizada de activador tisular del plasminógeno (tPA) *versus* placebo y estrategias invasiva y conservadora en la angina inestable e IAM no Q.

Incluyó 1.477 pacientes con angina inestable o IAM no Q con seguimiento a 1 año. La coronariografía se efectuó entre las 18 y 48 horas del ingreso en el 98% del grupo invasivo y durante la internación en el 64% del grupo conservador. Durante la etapa hospitalaria fueron intervenidos el 61% de los pacientes del grupo invasivo y el 49% del grupo conservador. El 55% de los pacientes tenían enfermedad de tronco o de múltiples vasos. El punto final combinado de muerte, infarto o isquemia remanente (angina recurrente o ergometría positiva) fue del 16% en el grupo invasivo y del 18,1% en el conservador, la incidencia de muerte o infarto fue del 7,1% y del 8,2% y de muerte del 2,43% y del 2,46%, respectivamente, todas no significativas.

VANQWISH. Evolución en pacientes con IAM no Q asignados en forma aleatorizada a una estrategia invasiva o conservadora.

Incluyó 920 pacientes con IAM no Q, con un seguimiento promedio de 23 meses (12 a 48). En algunos pacientes se trató de infartos con elevación del segmento ST que quedaron sin Q luego del tratamiento trombolítico y cursaban asintomáticos. (14) El 80% presentaban lesión de tronco o de múltiples vasos. Fueron intervenidos el 44% de los pacientes del grupo invasivo y el 33% del grupo conservador. A un año, la incidencia de evento combinado infarto o muerte fue del 24% en el grupo invasivo y del 18,6% en el grupo conservador, RR 1,30 (1,01-1,66) a expensas de una mortalidad mayor con la estrategia invasiva, 12,6% *versus* 7,9%, RR 1,6 (1,1-2,4). Los resultados finales comunicados a dos años no fueron significativos para eventos mayores o muerte.

FRISC-II. Tratamiento invasivo comparado con el conservador en la enfermedad coronaria inestable.

Incluyó 2.433 pacientes con angina inestable o IAM no Q. El 30% tuvo enfermedad de tronco y de múltiples vasos. Los pacientes fueron seguidos durante 12 meses. Todos los pacientes fueron tratados inicialmente durante 48-72 horas con dalteparina y luego incluidos en el estudio si se encontraban exentos de indicación de intervención por recurrencia de síntomas. Se efectuó cinecoronariografía en forma inicial al 96% de los pacientes del grupo invasivo y al 10% del grupo conservador y fueron intervenidos el 71% y el 9%, respectivamente. A los seis meses se observó una disminución de la incidencia de infarto o muerte, 9,4% en el grupo invasivo y 12,1% en el

conservador, RR 0,78 (0,62-0,98), de infarto de miocardio, 7,8% versus 10,1%, RR 0,77 (0,60-0,99) y no significativa de mortalidad, 1,9% versus 2,9%, RR 0,65 (0,39-1,09). La mortalidad alcanzó niveles de significación en el seguimiento al año.

TACTICS-TIMI 18. Comparación entre estrategias invasiva inicial y conservadora en pacientes con síndromes coronarios inestables tratados con el inhibidor de la glucoproteína IIb-IIIa tirofiban.

Incluyó 2.220 pacientes con angina inestable o infarto no Q. El criterio de inclusión fue angor prolongado, progresivo o recurrente en reposo o con esfuerzos mínimos dentro de las 24 horas del ingreso asociado con uno de los siguientes factores: cambios electrocardiográficos, marcadores séricos elevados o historia de enfermedad coronaria (infarto, cirugía, angioplastia, cinecoronariografía). Los pacientes fueron tratados en el momento del ingreso con aspirina, heparina, todos con tirofiban y luego asignados a una u otra estrategia. En el grupo invasivo la coronariografía y la revascularización se efectuaban entre las 4 y 24 horas del ingreso. Los pacientes fueron seguidos a seis meses y se definió un punto final principal combinado de muerte, infarto o rehospitalización por síndrome coronario agudo. El 43% de la población tenía lesión de tronco o de múltiples vasos. Se efectuó cinecoronariografía al 98% del grupo invasivo y al 51% del grupo conservador y fueron intervenidos el 61% y el 36% de los pacientes, respectivamente, durante el primer mes. El punto final principal (muerte, infarto o persistencia de isquemia) se presentó en el 15,9% del grupo invasivo

y en el 19,4% del grupo conservador, RR 0,82 (0,68-0,98), la incidencia de infarto o muerte fue del 7,3% y del 9,5%, RR 0,77 (0,58-1) y la mortalidad fue del 3,3% y del 3,5%, RR 0,94 (0,6-1,5).

Indicaciones de intervenciones y complicaciones asociadas

La indicación y los resultados de los procedimientos de intervención se resumen en la Tabla 1.

Indicación de procedimientos

Las conductas adoptadas durante la fase aguda fueron heterogéneas. En el estudio FRISC II se intervino el 71% del grupo asignado a tratamiento invasivo, alrededor del 60% en los estudios TACTICS y TIMI IIIB y sólo el 44% en el estudio VANQWISH. Asimismo, las conductas inmediatas en el grupo conservador fueron muy diferentes, con sólo el 9% intervenido en el estudio FRISC II y cifras del 33% al 49% en los restantes estudios.

Complicaciones asociadas con las intervenciones

Angioplastia

La mortalidad asociada con la angioplastia fue baja, aunque no se cuenta con cifras definitivas debido a que varios de los estudios informan sólo la evolución a las 24 horas y otros la mortalidad a los 30 días. Así, en el TIMI IIIB se comunica una mortalidad del 0,4%, del 0,15% en el estudio FRISC II, del 1,3% en el estudio VANQWISH y del 1,9% (al mes) en el TACTICS. Las cifras de infarto posangioplastia

Tabla 1
Indicación y complicaciones asociadas con las intervenciones en los grupos invasivo y conservador en los cuatro estudios

	TIMI IIIB		VANQWISH		FRISC II		TACTICS	
	Invasivo	Conservador	Invasivo	Conservador	Invasivo	Conservador	Invasivo	Conservador
Número de pacientes	740	733	462	458	1.222	1.235	1.114	1.106
	%	%	%	%	%	%	%	%
Angiografía								
7 días	98	57	93	23,2	96	10	97	51
30 días	98	64	96	48	98	47		
Año	99	73			99	52	98	61
Angioplastia								
7 días	38	26	22,7	12	40 [†]	3,6 [†]	41	24
Global					42,7	17,8		
Mortalidad	0,4*	0,5*	0	3,6		0,15		1,9
Infarto	2,9*	3,6*					3,6	12,3
Cirugía temprana								
Internación	24	24	20,6	19	29 [‡]	2,5*	20	13
Mortalidad 30 días	†	†	11,6	3,8	2,1	1,7		3,6
Infarto no fatal							2,2	8,2
Intervención global	61	49	44	33	71 [‡]	9 [‡]	60	36

* Tasas de mortalidad e infarto en el estudio TIMI IIIB con angioplastia o cirugía a las 24 horas de evolución posprocedimiento.

† El TIMI IIIB comunicó una mortalidad quirúrgica a las 24 horas del 2% en ambos grupos, similar a la informada por el VANQWISH en ese mismo período.

‡ En el estudio FRISC II la tasa de intervenciones a los seis meses en los grupos invasivos y conservadores fue: angioplastia 42,7% y 17,8%, cirugía 35,1% y 18,9% e intervenciones en general 77% y 37%, respectivamente.

Tabla 2
Mortalidad a los treinta días y a los 6-12 meses

Mortalidad a los 30 días					
	Invasivo		Conservador		Odds ratio (IC 95%)
	n/N	%	n/N	%	
TIMI IIIB	18/740	2,43	18/733	2,5	0,99 (0,5-1,9)
VANQWISH	23/462	4,98	9/458	2	2,45 (1,2-4,9)
FRISC II	13/1.222	1,06	16/1.235	1,3	0,82 (0,4-1,7)
TACTICS	25/1.114	2,24	18/1.106	1,6	1,38 (0,76-2,5)
Global	79/3.538	2,23	61/3.532	1,73	1,29 (0,93-1,8)
	Chi de heterogeneidad 5,3		global 3	p NS	
Mortalidad a los 6-12 meses					
	n/N	%	n/N	%	
TIMI IIIB	30/740	4,05	32/733	4,4	0,93 (0,56-1,5)
VANQWISH	58/462	12,6	36/458	7,9	1,67 (1,1-2,5)
FRISC II	27/1.222	2,2	48/1.234	3,9	0,57 (0,36-0,9)
TACTICS	37/1.114	3,3	39/1.106	3,5	0,94 (0,6-1,49)
Global	152/3.538	4,3	155/3.531	4,39	0,975 (0,78-1,23)
	Chi de heterogeneidad 11,49		global 3	p 0,01	

tia se informaron sólo en dos estudios: TIMI IIIB (alrededor del 3% en ambos grupos) y en el estudio TACTICS (3,6% en el grupo invasivo inicial *versus* 12,3% en el grupo de estrategia médica seleccionado por la presencia de isquemia), una diferencia difícil de entender y que se discutirá luego.

Cirugía

Como ocurre con la mortalidad asociada con la angioplastia, tampoco contamos con cifras definitivas respecto de la cirugía. Un criterio que parece lógico, como es el de considerar la mortalidad al mes, muestra cifras muy dispares: en el estudio VANQWISH 7,7%, TACTICS 3,6% y FRISC, alrededor del 2%. Del estudio TIMI IIIB sólo se informa la mortalidad del 2% a las 24 horas, que es algo mayor a la comunicada en igual período por el estudio VANQWISH. Las cifras de infarto sólo son informadas por el estudio TACTICS, con una diferencia llamativa entre los resultados de la cirugía en el grupo invasivo (2,2%) y el conservador cuando fue derivado tardíamente a cirugía (8,2%).

Metaanálisis de los resultados comparativos sobre los eventos infarto, muerte y ambos

A continuación se detallan los resultados principales del seguimiento, estableciendo el OR y el IC del 95%.

Mortalidad

Aguda. Treinta días

El análisis se resume en la Tabla 2 y en la Figura

1A. Se observa un incremento de la mortalidad en los primeros 30 días en los grupos asignados inicialmente a tratamiento invasivo que alcanza significación tomando los datos publicados en los estudios TIMI IIIB, VANQWISH, TACTICS, y queda con significación limítrofe al sumar los datos traspolados de las figuras del estudio FRISC II. No se detectó heterogeneidad estadística entre los estudios.

Seis meses o un año

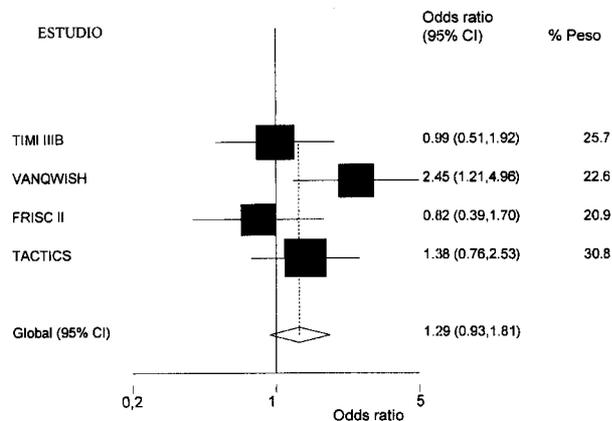
El análisis se resume en la Tabla 2 y en la Figura 1B. La mortalidad fue prácticamente idéntica en los estudios con tratamiento invasivo *versus* conservador (4,3% *versus* 4,39%), pero con un comportamiento heterogéneo: reducción de la mortalidad en el estudio FRISC II, efecto neutro en los estudios TACTICS y TIMI IIIB e incremento en el VANQWISH, p de heterogeneidad muy significativa.

Evento combinado infarto o muerte

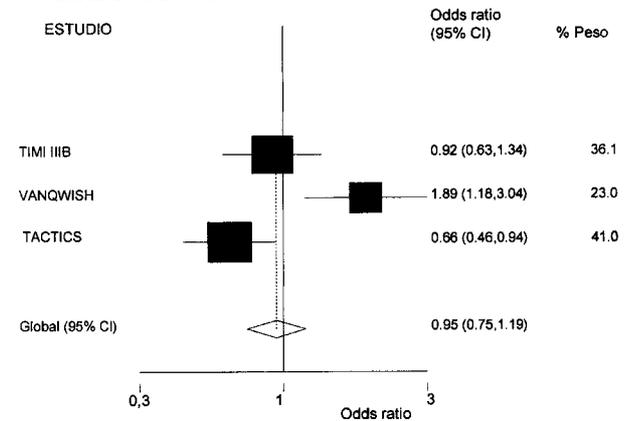
Aguda (30 días)

El análisis se resume en la Tabla 3 y en la Figura 2A. El metaanálisis nos muestra una ausencia de reducción de infarto o muerte pero con un comportamiento muy heterogéneo ($p < 0,01$): efecto neutro en el estudio TIMI IIIB (coincide con lo comunicado por los autores del estudio FRISC II aunque sin poder utilizar los números exactos), perjuicio pronunciado en el estudio VANQWISH y beneficio únicamente en el TACTICS.

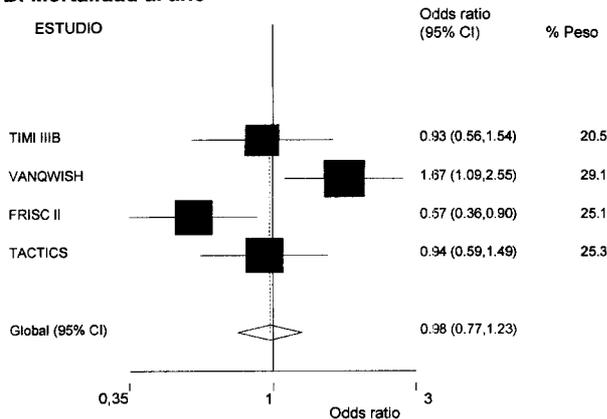
A. Mortalidad a los 30 días



A. Muerte o infarto a los 30 días



B. Mortalidad al año



B. Muerte o infarto al año

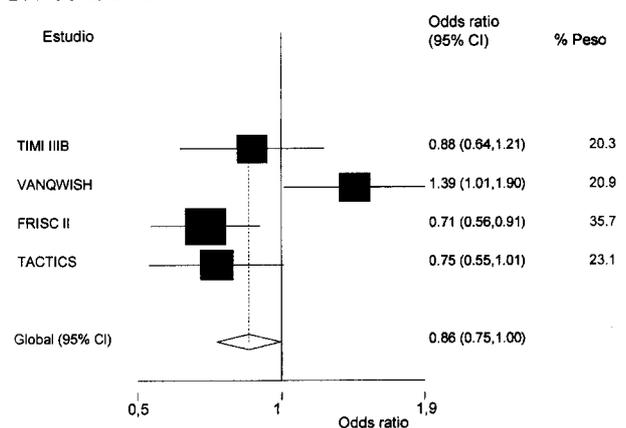


Fig. 1. Metaanálisis de la mortalidad en las estrategias invasivas y conservadoras. A. Treinta días de evolución: Se observa un incremento del 29% de la posibilidad de muerte cercana a la significación. El chi de heterogeneidad no es significativo, pero el grupo VANQWISH muestra una mortalidad mayor. B. Al año (6 meses en TACTICS): En forma global la mortalidad es idéntica con ambos tratamientos, pero con un comportamiento heterogéneo entre los grupos (chi de heterogeneidad $p < 0,01$): el VANQWISH muestra mayor mortalidad, el FRISC II menor, y los estudios TIMI III B y TACTICS, efecto nulo.

Fig. 2. Metaanálisis de efecto combinado infarto o muerte con las estrategias invasivas y conservadoras. A. Treinta días de evolución: Se observa una ausencia global de efecto, pero con un comportamiento muy heterogéneo. Se excluye el estudio FRISC II dado que no ha publicado explícitamente las cifras de infarto o muerte pero su comportamiento fue similar al del efecto global, es decir, efecto neutro. B. Al año (6 meses en TACTICS): Reducción significativa aunque estadísticamente marginal de la incidencia combinada de infarto o muerte con la estrategia invasiva, con comportamiento heterogéneo del grupo VANQWISH.

Evolución alejada. Seis a 12 meses

El análisis se resume en la Tabla 3 y en la Figura 2B. Tomados en conjunto existe una modesta disminución de la incidencia asociada de infarto o muerte de 12,9 a 11,3, con significación estadística limítrofe. El comportamiento sigue siendo heterogéneo, pero la diferencia se establece entre los estudios VANQWISH y el resto.

Infarto

Agudo (30 días)

El análisis se resume en la Tabla 4 y en la Figura 3A. En forma global se observa una reducción leve de la incidencia de infarto no significativa pero con un comportamiento heterogéneo: comportamiento

neutro en el estudio TIMI III B y en el FRISC II, incremento significativo en el estudio VANQWISH y reducción pronunciada de la incidencia de infarto en el estudio TACTICS. Esta reducción en el estudio TACTICS se discute más adelante.

Seis a 12 meses

El análisis se resume en la Tabla 4 y en la Figura 3B. Se observa una reducción significativa de la incidencia de infarto en el primer año, con tendencias similares en los estudios salvo en el VANQWISH. Debido al comportamiento diferenciado del estudio TACTICS durante la etapa temprana, se repitió un análisis excluyendo los eventos de los primeros 30 días, lo cual se describe en la Figura 3C. Llamativamente, existe coherencia entre los estudios TIMI III B,

Tabla 3
Muerte o infarto a los 30 días y a los 6-12 meses

<i>Muerte o infarto a los 30 días</i>					
	<i>Invasivo</i>		<i>Conservador</i>		<i>Odds ratio e IC 95%</i>
	<i>n/N</i>	<i>%</i>	<i>n/N</i>	<i>%</i>	
TIMI IIIB	56/740	7,6	60/733	8,2	0,92 (0,33-1,34)
VANQWISH	48/462	10,39	26/458	5,7	1,89 (1,2-3)
FRISC	ND		ND		
TACTICS	52/1.114	4,7	77/1.106	7	0,66 (0,46-0,94)
Global	156/2.316	6,7	163/2.297	7,1	0,95 (0,75-1,2)
	Chi de heterogeneidad 12,2		global 2	p 0,01	
<i>Muerte o infarto a los 6-12 meses</i>					
	<i>n/N</i>	<i>%</i>	<i>n/N</i>	<i>%</i>	
TIMI IIIB	80/740	10,8	89/733	12,1	0,88 (0,64-1,2)
VANQWISH	111/462	24	85/458	18,6	1,67 (1,1-2,5)
FRISC II	127/1.207	10,5	174/1.226	14,2	0,72 (0,36-0,9)
TACTICS	81/1.114	7,3	105/1.106	9,5	0,75 (0,6-1)
Global	399/3.523	11,3	453/3.523	12,9	0,87 (0,75-0,998)
	Chi de heterogeneidad 11,9		global 3	p 0,01	

ND: No disponible.

VANQWISH y FRISC II y un comportamiento alternativo del estudio TACTICS, con incremento de la incidencia de infarto, *odds ratio* 1,57 (0,77-3,2).

Resumen general

En la Tabla 5 se resume el resultado del metaanálisis de los cuatro estudios sobre muerte, infarto o el evento asociado muerte o infarto no fatal.

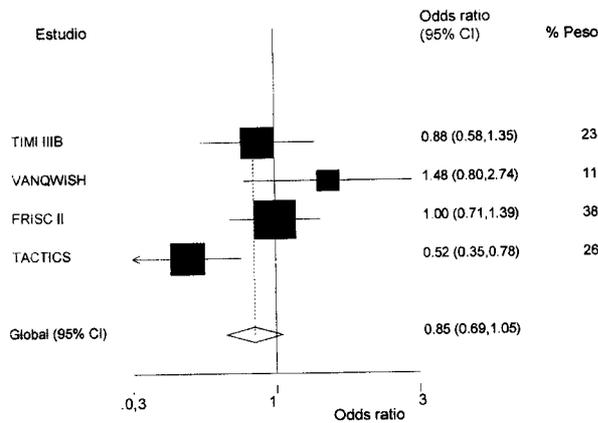
Análisis de subgrupos

En la Figura 4 se resume el análisis en cuatro subgrupos reconocidos de riesgo en los síndromes coronarios agudos. Se utilizaron los estudios TIMI IIIB, FRISC II y TACTICS, dado que el estudio VANQWISH muestra sólo un gráfico sobre el efecto en los subgrupos pero sin las cifras correspondientes. El evento considerado en el análisis de subgru-

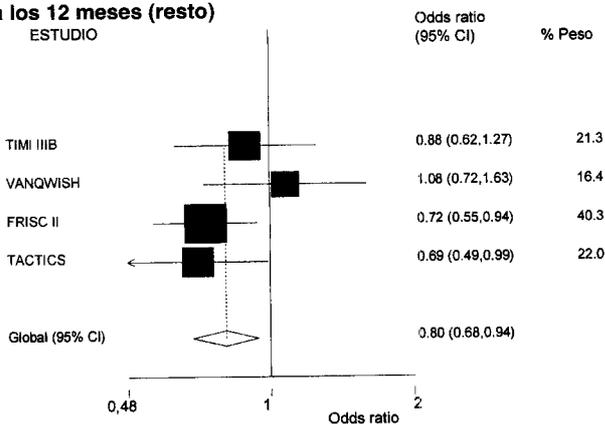
Tabla 4
Infarto a los 30 días y al año

<i>Infarto a los 30 días</i>					
	<i>Invasivo</i>		<i>Conservador</i>		<i>Odds ratio e IC 95%</i>
	<i>n/N</i>	<i>%</i>	<i>n/N</i>	<i>%</i>	
TIMI IIIB	43/740	5,8	48/733	6,5	0,88 (0,58-1,34)
VANQWISH	25/462	5,4	17/458	3,7	1,47 (0,8-2,7)
FRISC	73/1.219	6	74/1.234	6	1 (0,7-1,39)
TACTICS	34/1.114	3	64/1.106	5,8	0,66 (0,46-0,94)
Global	175/3.535	4,95	203/1.531	5,75	0,85 (0,69-1,05)
	Chi de heterogeneidad 9,5		global 3	p 0,05	
<i>Infarto al año</i>					
	<i>n/N</i>	<i>%</i>	<i>n/N</i>	<i>%</i>	
TIMI IIIB	61/740	8,24	68/733	12,1	0,88 (0,64-1,2)
VANQWISH	53/462	11,5	49/458	18,6	1,67 (1,1-2,5)
FRISC II	105/1.219	8,6	143/1.234	14,2	0,72 (0,36-0,9)
TACTICS	53/1.114	4,8	76/1.106	9,5	0,75 (0,6-1)
Global	272/3.535	7,69	336/3.531	9,5	0,79 (0,67-0,94)
	Chi de heterogeneidad 3,7		global 3	p NS	

A. Infarto a los 30 días



B. Infarto de miocardio. Global a los 6 meses (TACTICS) o a los 12 meses (resto)



C. Desarrollo de infarto entre los 30 días y los 6 meses. Elaboración propia con los datos de los estudios

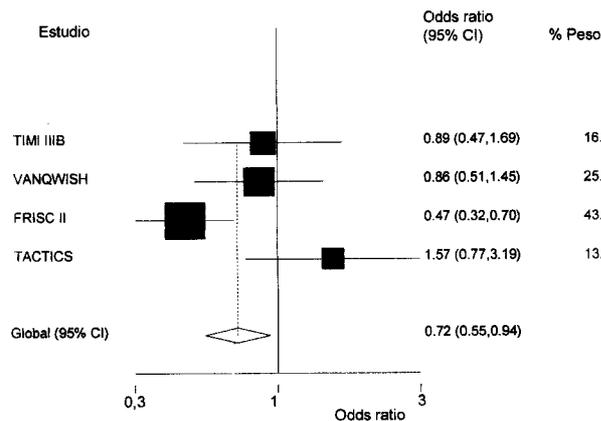


Fig. 3. Metaanálisis de infarto con las estrategias invasivas y conservadoras. A. Treinta días de evolución: Ausencia de efecto global, con comportamiento heterogéneo a expensas de una reducción pronunciada de infarto en el estudio TACTICS e incremento en el VANQWISH. B. Al año (6 meses en TACTICS): Reducción significativa de la incidencia de infarto con la estrategia invasiva. C. Análisis de los infartos que ocurrieron en el seguimiento, excluidos los primeros treinta días. Se observa una reducción significativa a expensas del estudio FRISC II, pero llamativamente el estudio TACTICS tiene un comportamiento heterogéneo, con incremento de los infartos en el seguimiento.

Análisis de subgrupos de riesgo

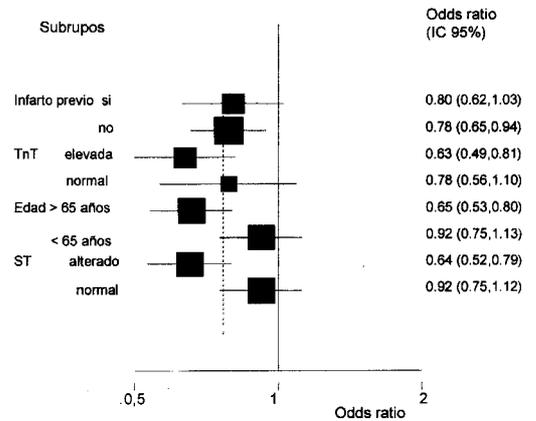


Fig. 4. Análisis de subgrupos de riesgo y efectos de la estrategia invasiva y conservadora sobre eventos. Se observa que el infarto previo tuvo poca influencia sobre el efecto, pero queda claro un efecto beneficioso mayor en los pacientes con troponina elevada (estudios FRISC II y TACTICS), edad mayor de 65 años (con exclusión del VANQWISH) y la presencia de alteraciones del segmento ST. El evento combinado es infarto o muerte y en algunos casos se tomó del estudio TACTICS el evento global que abarca infarto, muerte o rehospitalización por síndrome coronario agudo.

pos fue la incidencia combinada de infarto o muerte, o evento combinado.

Infarto previo: la tendencia a reducción del evento combinado fue similar con infarto previo o sin él.

Troponina elevada: sólo se comunica en dos de los trabajos: FRISC II y TACTICS. Se observa una reducción pronunciada en el grupo con troponina elevada $\geq 0,1$ con la estrategia invasiva, 10% versus 15%, OR 0,64 (0,5-0,8) y un efecto menor aunque con tendencia beneficiosa en el resto de los pacientes, 6% versus 8,9%, OR 0,78 (0,55-1,1).

Edad: el efecto beneficioso fue muy notorio en los pacientes de 65 años o más (13,6% versus 19,7%, OR 0,65 (0,53-0,8) y menos evidente o casi nulo en los menores de 65 años (11,5% versus 12,5%, OR 0,9 (0,74-1,1). Esta tendencia fue inversa en los gráficos del estudio VANQWISH.

Alteraciones del ST: el efecto beneficioso fue pronunciado en los pacientes con ST alterado al ingreso, 14% versus 20%, OR 0,64 (0,5-0,8) y menor en los pacientes sin alteración del ST, 11,4% versus 12,3%, OR 0,91 (0,75-1,1).

DISCUSION

El metaanálisis de los ensayos publicados que compararon una estrategia invasiva con una estrategia conservadora inicial nos aporta en algunos aspectos evidencias concluyentes y en otros observaciones que pueden colaborar en la selección actual

Tabla 5
Metaanálisis y tasas de mortalidad y evento combinado muerte o infarto a los 30 días y a los 6 meses

	Invasivo	Conservador	RR e IC 95%	p
Mortalidad 30/36 días TIMI, TACTICS, VANQWISH	66/2.316 (2,85%)	45/2.297 (1,96%)	1,45 (1-2,11)	0,05
Mortalidad a los 30-36 días c/FRISC	79/3.538 (2,2%)	61/3.532 (1,7%)	1,3 (0,93-1,8)	NS
Mortalidad a los 6-12 meses	152/3.538 (4,30%)	155/3.523 (4,39%)	0,98 (0,78-1,2)	NS
Infarto o muerte a los 30-36 días	156/2.316 (6,70%)	153/2.297 (7,10%)	0,91 (0,74-1,12)	NS
Infarto o muerte a los 6-12 meses	399/3.523 (11,33%)	453/3.523 (12,86%)	0,86 (0,75-1)	0,05
Infarto a los 30 días	175/3.535 (4,95%)	203/3.531 (5,75%)	0,86 (0,7-1,05)	NS
Infarto a los 6-12 meses	272/3.535 (7,7%)	336/3.531 (9,5%)	0,79 (0,67-0,93)	0,05

En la evaluación a los 30 días se efectúa un análisis separado con inclusión del estudio FRISC II y sin ella por ser el dato sólo aproximado.

de las conductas, aun reconociendo las limitaciones de esta aproximación que discutiremos en detalle.

Las principales conclusiones del metaanálisis pueden enunciarse de la siguiente manera:

1. Las estrategias invasivas tomadas en conjunto no tienen impacto sobre la mortalidad, con un efecto de incremento inicial en la fase hospitalaria y un ahorro tardío que lleva a un efecto global neutro.
2. El mayor impacto de las estrategias invasivas tiene lugar en la reducción de la incidencia combinada de muerte e infarto, a expensas de la reducción del infarto. Esta reducción, si bien alcanza diferencias significativas, es de escasa magnitud, no se observa en la fase temprana de la evolución salvo en un estudio (TACTICS) y se consolida en la evolución alejada.

Los estudios son muy heterogéneos en los criterios de inclusión, la combinación de tratamientos, la utilización real de las estrategias invasivas y conservadoras y sus resultados, en la interpretación del evento infarto y los efectos sobre la mortalidad.

El objetivo real del metaanálisis es tratar de extraer información o conclusiones que nos ayuden en la selección de conductas para nuestros pacientes, de manera tal que plantearemos la discusión de los aspectos enunciados desde la óptica del cardiólogo práctico en la toma de decisiones.

Criterios de inclusión y tratamientos adyuvantes

Los criterios de inclusión y tratamientos adicionales fueron muy heterogéneos. El estudio VANQWISH incluyó pacientes con infarto no Q de diferentes orígenes clínicos. En esa heterogeneidad se incluyeron pacientes que habían sido tratados con trombolíticos por elevación del segmento ST y evolucionado sin ondas Q, un cuadro muy diferente de las anginas inestables o los infartos sin elevación del segmento ST. Estos criterios de inclusión explican algunos de los hallazgos clínicos: alta prevalencia de lesión de tronco y tres vasos, mayor mortalidad quirúrgica (intervención en infartos recientes, que incrementa la mortalidad).

El estudio TIMI IIIB incluyó pacientes con crite-

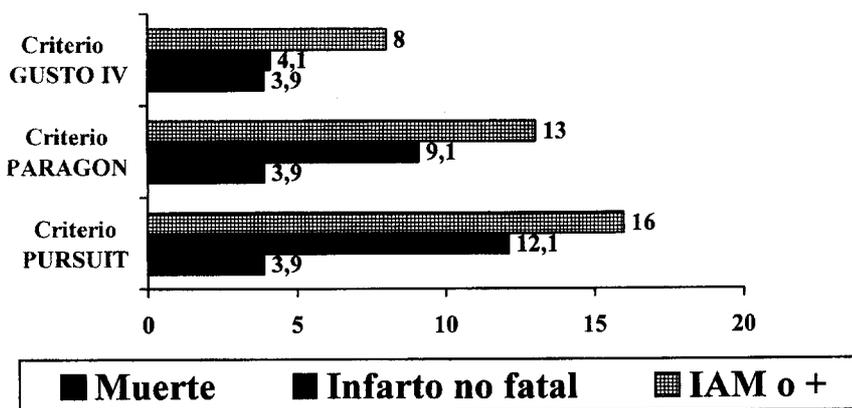


Fig. 5. Incidencia de muerte, infarto y evento combinado infarto o muerte en el estudio GUSTO IV modificando criterios de definición. Se observa el notable incremento de la incidencia de infarto si se hubieran utilizado para los pacientes del estudio GUSTO IV los criterios enzimáticos menos exigentes para el diagnóstico de infarto de los estudios PARAGON (igual a los criterios del PRISM) y PURSUIT, de acuerdo con el análisis comunicado por los autores. La incidencia de muerte en el estudio GUSTO IV fue del 3,9% y se repite al cambiar el criterio a los fines de comparación. La incidencia de infarto no fatal fue deducida de acuerdo con el porcentaje referido de infarto o muerte asociados.

rios de angina inestable o infartos sin desarrollo de onda Q o elevación del ST al ingreso y la asignación de tratamientos se efectuó al ingreso. El estudio FRISC II incluyó pacientes con angina inestable o infartos sin desarrollo de onda Q, que fueron asignados a tratamiento luego de 48-72 horas de tratamiento inicial con dalteparina, una estrategia que reduce la incidencia de infarto y muerte respecto del placebo. (15) Esto permitió además eliminar los eventos iniciales (en el estudio ENAI, la mitad de los infartos intrahospitalarios ocurrieron el primer día de evolución) y los pacientes refractarios al tratamiento, también en su mayoría definibles en las primeras 48 horas. De manera tal que el riesgo espontáneo y durante los procedimientos necesariamente fue menor. El estudio TACTICS trató a todos los pacientes con heparina y tirofiban, una estrategia que en el estudio PRISM PLUS (16) evidenció reducción de la incidencia de eventos combinados tanto en los pacientes intervenidos como en aquellos manejados médicamente. Sin embargo, debido a los resultados contradictorios con el primer estudio de los autores, el PRISM, (17) y los hallazgos de los otros inhibidores de la glucoproteína IIB-IIIa como la integrelina (18) y el abciximab, (19) que demostraron que no existe beneficio en su indicación en pacientes que no son intervenidos con angioplastia en forma precoz, esta estrategia puede ser cuestionable. Por lo pronto, no es parte de la rutina de tratamiento médico recomendada actualmente e incluso puede ser perjudicial, como se observó en el estudio GUSTO IV. (19) A su vez, existen evidencias de beneficio de las heparinas de bajo peso molecular respecto de la heparina no fraccionada (20) y en este estudio se prefirió la heparina intravenosa. En nuestro juicio, los pacientes más semejables por características clínicas e indicaciones terapéuticas actuales en nuestro medio son los incluidos en el estudio FRISC II, que aportó beneficio con la estrategia invasiva en términos de infarto y mortalidad alejada, lo que discutiremos más adelante.

Utilización real de estrategias invasivas

También en este aspecto los estudios son heterogéneos, como se resume en la Tabla 1. Es difícil que puedan obtenerse conclusiones de los estudios VANQWISH y TIMI IIIB dado que la diferencia de pacientes intervenidos entre el grupo invasivo y el conservador fue sólo del 11% (44% *versus* 33%) y del 12% (61% *versus* 49%). En particular el estudio FRISC II mostró una tendencia muy polar durante la fase hospitalaria (70% *versus* 9%) pero ya al mes habían sido intervenidos el 36% de los pacientes del grupo conservador. La tasa de indicación de intervenciones en la fase temprana en el grupo conservador es quizá más baja que la esperable en los grupos que

seleccionan pacientes con tratamiento médico y estratifican el riesgo en nuestro medio, en el que se observa una tasa de intervenciones cercana al 30%, lo que podría sugerir que algunos pacientes fueron mantenidos forzosamente en la rama conservadora. Sin embargo, ya en las primeras semanas llegan al 36% de intervenciones, lo que se asemeja a las cifras de los grupos conservadores en general. Cabe señalar que la indicación de angiografía en el primer año de seguimiento fue superior al 50% y alcanzó el 61% en el estudio TACTICS y el 73% en el TIMI IIIB. Desde la óptica del médico práctico, estos resultados nos muestran que con una intención inicial conservadora no menos de un tercio de los pacientes requieren intervenciones durante las primeras semanas por recurrencia de los síntomas o criterios de isquemia de alto riesgo en las evaluaciones funcionales y que esta cifra se incrementa durante el primer año de evolución.

Resultados de las intervenciones

Morbimortalidad de la angioplastia y la cirugía de revascularización

Angioplastia

Los resultados de la angioplastia fueron en general muy buenos en términos de mortalidad, sin diferencias en los observados en los estudios TIMI IIIB (menor del 0,5% en las 24 horas posteriores), VANQWISH (1,25% global), prácticamente nula en el estudio FRISC (una muerte aguda en 700 procedimientos) y del 1,9% en el estudio TACTICS (evaluada al mes). Dado que una de las limitaciones de la evaluación de las estrategias invasivas es la continua modificación de los recursos técnicos (actualmente la indicación de inhibidores de la glucoproteína IIB-IIIa y la colocación de *stents* son casi universales en la angina inestable y ambos tienen efectos beneficiosos demostrados), los buenos resultados en los estudios iniciales TIMI IIIB y VANQWISH permiten establecer que cualquier diferencia de eventos entre estos estudios y los más recientes no sea atribuible a modificaciones de los resultados de la angioplastia. Tampoco hubo diferencias en la prevalencia de infarto periprocedimiento, informado en alrededor del 3,4% en el estudio TIMI IIIB, en el TACTICS, del 3,6% en el grupo invasivo y un sorprendente 12,3% en el grupo conservador. Es muy probable que el criterio de infarto haya sido diferente entre estos estudios y que por ese motivo las cifras no sean comparables, lo que se discutirá en detalle.

Cirugía de revascularización

Los resultados de la cirugía de revascularización

no fueron homogéneos en los diferentes estudios e influyeron los resultados finales en términos de morbimortalidad. No tenemos cifras definitivas de la mortalidad en los pacientes operados del estudio TIMI IIIB, y se informó sólo un 2% de mortalidad en las primeras 24 horas. El estudio VANQWISH comunicó una mortalidad similar en ese mismo lapso y al final del primer mes alcanzó el 7,7%, con una distribución muy desfavorable para el grupo invasivo inicial, 11,6% contra sólo el 3,8% en el grupo conservador. Esta diferencia tuvo impacto sobre la mortalidad final del estudio, que desfavoreció a la estrategia invasiva en forma significativa. En el estudio FRISC II la mortalidad quirúrgica fue muy baja, en forma global menor al 2% y menor del 1% en la etapa hospitalaria, y es justamente el único estudio que comunicó beneficios de la estrategia invasiva sobre la mortalidad, con una reducción de 1,7 muertes por cada 100 pacientes tratados al año. Cabe señalar que la prevalencia de lesión de tronco y tres vasos era menor en el FRISC II que en el resto de los estudios, y que los pacientes fueron intervenidos luego de un período de estabilización inicial. No tenemos el informe sobre la mortalidad quirúrgica de los pacientes intervenidos tardíamente, pertenecientes en su mayoría al grupo inicialmente conservador. En el estudio TACTICS se comunicó una mortalidad del 3,6% similar en ambos grupos, y tampoco se observó beneficio global sobre la mortalidad. Sí fue sorprendente que la tasa de infarto no fatal asociada con la cirugía fuera de sólo el 2,2% en el grupo invasivo y del 8,8% en el grupo conservador. No se comunicaron las cifras de infarto perquirúrgico en los otros estudios. La mortalidad quirúrgica actual en nuestro medio en pacientes similares no es menor del 5% en centros reconocidos por su excelencia y con un ritmo quirúrgico elevado. (21)

Podríamos concluir con dos observaciones:

- a) La cirugía de revascularización tuvo mejores resultados cuando se pudo estabilizar al paciente con tratamiento médico durante las primeras 48-72 horas de evolución.
- b) Los resultados quirúrgicos condicionan en forma notoria los efectos relativos de las estrategias invasivas y conservadoras, y sólo se observó un impacto beneficioso sobre la mortalidad, cuando se aplica con menos del 2% de mortalidad a los 30 días, cifra que está por debajo de los resultados informados por la mayoría de las series mundiales de esta patología.

El infarto como evento en la angina inestable. Definiciones y tasa de eventos

Los criterios para el diagnóstico de infarto no fueron similares en los estudios evaluados. En realidad, la definición de infarto fue variando en el curso de

los últimos años y recientemente se propuso denominar infarto a toda elevación, aun muy pequeña, de enzimas ultrasensibles como la troponina I o T o la CKMB masa, asociada con algún síntoma, algún cambio electrocardiográfico o algún procedimiento de revascularización. (22) La troponina puede detectar necrosis de 1 gramo de tejido miocárdico, de manera tal que utilizar puntos de corte bajos incrementa la tasa de infartos en forma notable. Los autores del estudio GUSTO IV, un trabajo en angina inestable y síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, comunicaron una tasa combinada de muerte o infarto del 8% y de muerte del 3,9%. (19) Para la definición de infarto utilizaron criterios clásicos (dolor, elevación enzimática dos veces por encima del valor normal y nuevas ondas Q, dos de tres criterios). En la Figura 5 puede observarse cómo la modificación de criterios utilizando los propuestos por otros trabajos del mismo tema puede multiplicar por tres la incidencia de infartos. La relación infartos no fatales y muerte pasa de ser 1/1 a una relación de 4 a uno, sobre la base de estos niveles de necrosis mínimos.

Estos microinfartos, es decir, niveles de lesión miocárdica que no cumplen criterios clásicos pero que implican algún grado de agresión al miocardio, no tienen el mismo valor pronóstico que el infarto clásico y pueden constituir un factor de gran confusión en la interpretación de los resultados, en particular en los estudios con una alta tasa de intervención con angioplastia. Una comunicación reciente muestra que el infarto clásico perangioplastia tiene implicaciones pronósticas definidas, mientras que elevaciones menores de los niveles enzimáticos o la elevación enzimática en ausencia de nuevas ondas Q o de recurrencia de síntomas de infarto no tuvo implicaciones pronósticas. (23) Se creó incluso una nueva nomenclatura confusa al respecto: en inglés *infarctlets* (infartito), microinfarto, lesión miocárdica mínima.

Costo-beneficio de las intervenciones e interpretación de los eventos. ¿Cuánto cuesta el gramo de miocardio?

Con este grado de confusión en la definición diagnóstica, las evidencias del metaanálisis sobre el evento combinado muerte o infarto, o sobre el infarto en particular deben tomarse con cautela. Un hallazgo muy llamativo fue la reducción de incidencia de infarto en la fase aguda en el estudio TACTICS, sin ninguna tendencia favorable luego de la evolución hospitalaria. Casi todos los eventos que hacen a la ventaja del grupo invasivo son atribuibles a la muy elevada incidencia de infarto perangioplastia en el grupo conservador (14,2% *versus* 5,5%) y pericirugía (11,8% *versus* 5,5%), aun más notable dado que la incidencia de muerte fue idéntica en cada procedi-

miento en ambos grupos, y la mayor causa de indicación de revascularización tardía en el grupo conservador fue la inducción de isquemia en pacientes estabilizados al alta. Una posible explicación para este hallazgo, dado que no existe motivo aparente para que intervenciones tardías programadas tengan una tasa mayor de complicaciones que en agudo y que con el doble o triple de riesgo de infarto no se modifique la mortalidad, es que existió un *sesgo de detección*: durante la fase aguda, los pacientes tienen enzimas elevadas en una proporción mayor, se encuentran en un momento inestable, de manera tal que pequeñas modificaciones inducidas por el procedimiento pueden no ser detectables (grupo invasivo inicial); cuando la intervención se efectúa tardíamente (como en el grupo conservador inicial), los marcadores de necrosis en su mayoría volvieron a valores normales, de manera que cualquier elevación mínima puede detectarse y atribuirse a un nuevo evento necrótico aun mínimo. Parecen más coherentes los resultados del estudio FRISC II (reducción tanto de la mortalidad como de la tasa de infartos en el seguimiento) y del estudio VANQWISH (incremento de la mortalidad y de la tasa de infartos con procedimientos invasivos durante la fase aguda). La posibilidad de un sesgo por sobrediagnóstico de infarto en agudo en el estudio TACTICS se ve respaldado por el comportamiento posterior al alta, donde no se observa beneficio evolutivo respecto de la incidencia de infarto en el grupo invasivo, e incluso una tendencia desfavorable.

Es conveniente que el análisis del impacto de una intervención se efectúe sobre eventos como la mortalidad, incuestionable, o sobre la incidencia del evento clínico infarto con sus connotaciones clásicas, por su repercusión aguda y alejada sobre la morbimortalidad. La alternativa de demostrar beneficios sobre eventos discutibles como los nuevos infartos definidos por elevaciones enzimáticas mínimas traslada el análisis del beneficio de la clínica a términos de gramos de miocardio rescatados. De allí la pregunta shakespeariana del subtítulo: el impacto debería evaluarse sobre eventos clínicos y no sobre niveles de lesión en términos de gramos de miocardio. Basta referirse al estudio PURSUIT, (17) en el cual se observó un beneficio limítrofe sobre la incidencia combinada de infarto o muerte, sin efectos sobre la mortalidad, y con un criterio de definición de infarto muy blando, por lo que un medicamento de alto costo basaría su indicación en eventos con muy escasa relevancia.

Subgrupos de riesgo y efectos beneficiosos

Existen múltiples factores identificables en la clínica de la presentación y la evolución para reconocer alto riesgo de infarto o muerte en la angina ines-

table. Dentro de ellos la presencia de alteraciones del segmento ST y su extensión, la asociación de signos de insuficiencia cardíaca, la presencia de dolores prolongados recientes, y en la evolución, la angina recurrente con cambios electrocardiográficos y la angina refractaria son marcadores de alto riesgo. (1, 24, 25) Recientemente, el grupo TIMI propuso un índice que combina factores clásicos de la presentación, electrocardiograma y elevación de troponina y adjudica un puntaje de 0 a 7. (26) La posibilidad de muerte o infarto se asocia con puntajes de riesgo mayores, y fue de mucho interés que en el estudio TACTICS los grupos más beneficiados fueron los que tenían puntajes de riesgo elevados. En el metaanálisis se observó que las alteraciones del segmento ST, la edad mayor de 65 años y la presencia de niveles de troponina > 1 mg/dl delimitan pacientes que se benefician más con el tratamiento invasivo inicial en términos de muerte o infarto. El análisis de subgrupos tiene limitaciones técnicas y metodológicas por la posibilidad de detectar asociaciones falsas, (27) pero los grupos delimitados son clásicos y fueron seleccionados por ser justamente factores que se toman en consideración cotidianamente en la selección de conductas invasivas o conservadoras.

Utilidad y limitaciones de los datos del metaanálisis para la selección de conductas. Conclusiones finales

Debido a la heterogeneidad de los criterios de inclusión, tratamientos coadyuvantes, porcentaje de indicación de procedimientos, el problema de la definición del evento infarto y sus resultados en términos de mortalidad, es difícil que la conducta de selección de tratamiento médico o intervención pueda guiarse por los resultados combinados del metaanálisis sobre los eventos en general con la simplicidad con que pueden trasladarse del metaanálisis de ensayos de trombolíticos, por ejemplo, con resultados coherentemente positivos y de fácil extrapolación. Sin embargo, existen algunos datos que parecen muy sólidos en la ayuda para tomar decisiones frente al paciente individual.

1. No existe ventaja **aguda** en términos de infarto o muerte de la indicación temprana de intervenciones, e incluso la mortalidad se incrementa inicialmente en el grupo intervenido en forma significativa. Esto ocurre aun con tasas de mortalidad de las intervenciones muy bajas.
2. El único estudio que mostró beneficios coherentes en términos de incidencia de infarto y muerte, que fueron consolidándose en el seguimiento, fue el FRISC II, en el cual los pacientes fueron tratados inicialmente con heparina de bajo peso molecular y enfriado el cuadro por 48 a 72 horas, y en el que la mortalidad quirúr-

gica global fue notablemente baja. El beneficio sobre la mortalidad observado se hubiera neutralizado casi totalmente si la mortalidad quirúrgica hubiera sido del 5%, aun por debajo de las cifras habituales en esta patología.

3. Existe beneficio en el largo plazo en términos de reducción de la incidencia combinada de infarto o muerte con la estrategia invasiva, pero esta conclusión se ve debilitada por los resultados conflictivos del estudio TACTICS sobre la incidencia de infarto en los pacientes intervenidos en el grupo conservador. Gran parte del beneficio se sostiene solamente en el estudio FRISC II, que ya comentamos.
4. El beneficio en términos de morbimortalidad se concentra en pacientes con criterios de alto riesgo delimitados por la edad, alteraciones del segmento ST y elevación inicial de la troponina. Estos y otros criterios reconocidos de riesgo pueden orientar a la selección inicial de conductas.

La evaluación de estrategias invasivas en comparación con estrategias conservadoras siempre fue compleja, por múltiples motivos: la incesante innovación técnica (a poco de finalizar el estudio surgieron nuevos dispositivos, *stents*, drogas coadyuvantes, procedimientos de protección miocárdica), la sensibilidad a los resultados quirúrgicos que son muy dispares en diferentes centros y la posibilidad de modificaciones relevantes en el tratamiento médico. Entre ellas, en este caso, la demostración reciente de que el clopidogrel reduce un 23% el riesgo de infarto (del 6,7% al 5,2%), en particular el de infarto con onda Q (del 3,1% al 1,9%), (28) implica un nuevo aporte al tratamiento médico que podría contrapesar la pequeña ventaja de la estrategia invasiva.

Los datos del metaanálisis tienen la utilidad de resumir toda la información disponible de estudios aleatorizados, que aunque en este caso no resuelve con claridad el tema, colabora en despejar algunos mitos y en seleccionar criteriosamente conductas sobre la base de la presentación clínica y los resultados esperados de los procedimientos en la institución en la cual van a ser desarrollados.

SUMMARY

COMPARISON BETWEEN INVASIVE AND CONSERVATIVE STRATEGIES IN UNSTABLE ANGINA AND MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT ST SEGMENT ELEVATION: A META-ANALYSIS

Objectives

The alternative choice between initial invasive or conservative strategies in acute coronary syn-

dromes without ST elevation it is still a matter of controversy. We performed a meta-analysis in order to have both a wider and stricter scope of the available information, and to provide clues for decision-making in the clinical setting.

Material and methods

We selected the four randomized clinical trials that prospectively compared initial invasive with conservative strategies: TIMI IIIB, VANQWISH, FRISC II, and TACTICS. We analyzed clinical characteristics, therapeutic interventions and complication rates. Selected endpoints were: death, myocardial infarction or both at 30 days and 6-12 months.

Results

Our meta-analysis included 7070 patients. a) *General considerations*: both inclusion criteria and initial treatment were different among studies (the VANQWISH trial only included non-Q-wave myocardial infarction; FRISC II only considered for inclusion asymptomatic patients after 48 hours on dalteparin; in TACTICS all patients received tirofiban). Invasive treatment rates also differed among studies: from 71% and 9% in FRISC II for the invasive and conservative arms respectively, to similar rates in the VANQWISH (44% versus 33%) Angioplasty-associated mortality was low in all studies (0.15% to 1.25% in hospital, and 1.9% at 30 days). Surgical mortality varied from 2% to 7.7%. b) *Meta-analysis* (Table)

	Invasive (%)	Conservative (%)	OR (CI 95%)	p
Mortality at 30/36 days w/o FRISC	2.85	1.96	1.45 (1.00-2.11)	0.05
Mortality at 30/36 days w/ FRISC	2.20	1.70	1.30 (0.93-1.80)	NS
Mortality at 6-12 months	4.30	4.39	0.98 (0.78-1.20)	NS
Myocardial infarction or death at 30-36 days	6.70	7.10	0.91 (0.74-1.12)	NS
Myocardial infarction or death at 6-12 months	11.33	12.86	0.86 (0.75-1.00)	0.05
Myocardial infarction at 30 days	4.95	5.75	0.86 (0.70-1.05)	NS
Myocardial infarction at 6-12 months	7.70	9.50	0.79 (0.67-0.93)	0.05

Heterogeneity analyses: 1) Mortality: we found homogeneity among studies. 2) Infarction rates: there was heterogeneity in the acute phase ($p < 0.01$); the TACTICS, a study that considered a different diagnostic criterion for myocardial infarction definition (minimal enzymatic rise), was the only one that reported a reduction in myocardial infarction rate. Myocardial infarction was homogeneously reduced in the invasive arm during follow-up. 3) We found heterogeneity for the reduction of the

combined endpoint death or myocardial infarction, during acute phase and at 1 year ($p < 0.01$). Surgical mortality influenced the general mortality: TACTICS (3.9%) no effects; VANQWISH (7.7%), increased mortality rate in the invasive arm; FRISC II ($< 2\%$), increased survival rate in the invasive arm. Subgroup analysis showed that the greater benefit was confined to patients with raised troponin levels at study entry, those > 65 years old and showing ST segment deviation.

Conclusions

The invasive strategy did not offer advantages in terms of mortality; even more, it was associated with a tendency to a worse initial evolution. However, in the long-term follow-up, it reduced the incidence of both myocardial infarction and the combined endpoint (myocardial infarction or death). We believe results of this meta-analysis about myocardial infarction rate should be interpreted cautiously: small variations in the definition of MI may lead to an overdiagnosis due to a low cut-off value for myocardial enzymes raise (microinfarction). A three-fold increase in infarction rate may be seen, without clinical relevance. Moreover, the clinical and statistical heterogeneity among the results of the different studies, makes it difficult to obtain a unique and firm "meta-analysis based" conclusion regarding medical decision-making in the setting of the acute coronary syndrome without ST elevation. For the management of the individual patient, clinical cardiologists should balance clinical risks and the morbi-mortality risks associated with the invasive strategy in their own institutions; this is because, based in this meta-analysis, there are not significant evolutive differences between initial invasive or conservative strategies for the treatment of patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation.

Key words Unstable angina -
Non-Q-wave myocardial infarction - Invasive strategy -
Meta-analysis - Overview - Angioplasty -
Coronary bypass surgery - Acute coronary syndrome

BIBLIOGRAFIA

- Bazzino O, Díaz R, Tajer C y col. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. The ECLA Collaborative Group. *Am Heart J* 1999; 137: 322-331.
- Tajer C, Grancelli H, Hirschson Prado A y col. Enalapril in unstable angina: A randomized double blind multicentre trial. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl): 259 (abstract).
- Yusuf S, Flather M, Pogue J y col. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998; 352: 507-514.
- The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI III-B Trial. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556.
- Anderson HV, Cannon CP, Stone PH y col. One year results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIIB clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1643-1650.
- Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH y col, for the Veterans Affairs non-Q-wave infarction strategies in hospital. VANQWISH trial investigators. 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.
- FRISC II investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. Fragmin and fast revascularization during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1999; 354: 708-715.
- Wallentin L, Lagerqvist V, Husted S y col. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: The FRISC II invasive randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 9-16.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA y col. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-1887.
- Chalmers I, Altman D. Systematic reviews. BMJ Publishing, 1995.
- Tajer C. El metaanálisis como una herramienta para la medicina basada en la evidencia. *En: Doval H, Tajer C, Schwartzman R y col. Evidencias en cardiología. Editorial GEDIC* 2000; pp 11-29.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J y col. Beta blockade during and after myocardial infarction: An overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-371.
- Intercooled STATA for Windows 6.0. STATA Corporation; 1999.
- Wexler LF, Blaustein AS, Lavori PW y col. Non-Q-wave myocardial infarction following thrombolytic therapy: A comparison of outcomes in patients randomized to invasive or conservative post-infarct assessment strategies in the Veterans Affairs non-Q-wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 19-25.
- Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-568.
- PRISM Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet receptors inhibition in ischemic syndrome management. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-1505.
- 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.
- The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.
- Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: The GUSTO IV-ACS randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-1924.
- Antman EM, Cohen M, Radley D y col. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave infarction. TIMI 11B-ESSENCE Meta-Analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-1608.
- Investigadores ESMUCICA. Estudio multicéntrico de cirugía cardíaca. Pacientes coronarios. *Rev Argent Cardiol* 1999; 67: 605-616.

22. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A Consensus Document. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959-969.
23. Stone GW, Mehran R, Dangas G y col. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: A device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001; 104: 642-647.
24. Braunwald E, Mark DB, Jones RH y col. Unstable angina: Diagnosis and management. Clinical practice guideline. N° 10. Rockville, MD, Department of Health and Human Services; 1994 (AHCPR publication N° 94-0602).
25. Carballido R, Estebanez G, Tajer C y col. Evaluación prospectiva de la clasificación de riesgo norteamericana en la angina inestable. *Rev Argent Cardiol* 1995; 63 (Suppl 1): 139.
26. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ y col. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-842.
27. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J y col. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991; 266: 93-98.
28. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. CURE. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.