

## Síndrome coronario agudo sin ST de alto riesgo: ¿debemos intervenir a los pacientes dentro de las seis horas?

### Agonista

LUIS A. GUZMÁN<sup>FACC, FSCAI, 1</sup>

Los síndromes coronarios agudos sin elevación del ST (SCASST) son la forma más frecuente de presentación aguda de la enfermedad coronaria y la principal causa de admisión en las unidades coronarias. En las dos últimas décadas se han realizado grandes esfuerzos para determinar el mejor tratamiento en estos pacientes, tanto en el campo del tratamiento farmacológico como en las terapéuticas intervencionistas percutáneas. Varios estudios aleatorizados han demostrado que en pacientes con riesgo clínico al ingreso de nivel intermedio y alto se benefician con una alternativa invasiva inicial. El metaanálisis de Bravy y colaboradores, que incluyó los siete estudios aleatorizados que evaluaron esta modalidad terapéutica, ha mostrado una reducción significativa en la mortalidad, del 25% (OR 0,75, IC 95% 0,63-0,90;  $p = 0,001$ ), y en la incidencia de infarto, del 17% (OR 0,83, IC 95% 0,72-0,96;  $p = 0,01$ ), en los pacientes tratados en forma invasiva inicial en comparación con una forma conservadora inicial. (1) Sin embargo, el momento más adecuado para proceder con la terapéutica invasiva no está definido completamente, con información no del todo clara con inclusión de estudios con indicaciones contradictorias. Basada en el entendimiento fisiopatológico de los SCA, la postura aceptada por la mayoría de los médicos cardiólogos e intervencionistas fue por muchos años una conducta invasiva más tardía: retrasar la intervención, cuando el paciente no está “tan caliente”. Sin embargo, estudios más actuales parecerían demostrar que una conducta invasiva más precoz sería no sólo segura, sino al mismo tiempo más efectiva. Más recientemente, el concepto de intervenir muy precozmente, antes de las 6 horas, aparece como una alternativa seductora no sólo por ser más efectiva, sino también porque a la vez disminuye en forma significativa el tiempo de hospitalización.

Para poder determinar el tiempo más adecuado a la intervención, deberían contestarse algunas preguntas con el fin de entender y racionalizar la indicación.

1. ¿Deberíamos esperar a “enfriar” al paciente y/o a la lesión trombótica que produjo el evento agudo? Si esperamos, ¿hay riesgos involucrados en esa espera?
2. Por el contrario, ¿hay riesgos relacionados al intervenir en forma precoz?
3. Si intervenimos precozmente, ¿debemos hacerlo con algunos cuidados o tratamientos especiales?

4. Si intervenimos en forma precoz, ¿cuán precozmente debemos hacerlo?
5. ¿El beneficio es para todos o está relacionado con grupos específicos?

Información proveniente de estudios iniciales en la década de los noventa, como los del grupo de Holanda del Dr. Myles, demostraba que la incidencia de eventos isquémicos mayores disminuía en forma significativa a medida que nos alejábamos del evento inicial. (2) Resultados similares se observaron en un estudio aleatorizado con un número pequeño de pacientes realizado en la Argentina, que evaluó la alternativa de proceder con la angioplastia coronaria inmediatamente dentro de las 24 horas de la admisión o diferirla por 72 horas luego del estudio angiográfico. El estudio se suspendió con anticipación debido a una incidencia superior de eventos isquémicos en el grupo de intervención precoz, del 25%, en comparación con el 4% en el grupo intervenido luego de las 72 horas. (3) Sobre la base de éstos y otros registros es que en la década de los noventa se consideraba riesgoso intervenir en forma precoz y que esperar para “enfriar” al paciente era más adecuado. Sin embargo, estos estudios se realizaron en las épocas previas a la incorporación de tratamientos antitrombóticos más agresivos, con agentes antiagregantes plaquetarios intravenosos como los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (IGP) y orales como el clopidogrel, como también de agentes anticoagulantes más confiables y efectivos como la bivalirudina.

El primer estudio que incluyó un número adecuado de pacientes y con un tratamiento antitrombótico agresivo que evaluó si intervenir en forma precoz era seguro y efectivo fue el ISAR-COOL. (4) Comprendió tratamiento con clopidogrel, aspirina e IGP a ambos grupos de pacientes y los aleatorizó a intervención precoz, dentro de las 6 horas, *versus* diferida, más de 72 horas. Demostró una reducción significativa en eventos isquémicos de muerte e infarto a los 30 días (5,6% *vs* 9,1%;  $p = 0,04$ ) en los pacientes con intervención precoz (la mediana a la angiografía en el grupo precoz fue de 2,4 horas). Probablemente el hallazgo más importante fue que la diferencia se debió únicamente a una disminución en eventos previos a la revascularización en el grupo tardío, sin diferencias en ambos grupos luego de la revascularización. La misma hipótesis se evaluó recientemente en el estu-

<sup>FACC</sup> Fellow of the American College of Cardiology

<sup>FSCAI</sup> Fellow of the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions

<sup>1</sup> Director del Laboratorio de Intervenciones Cardíacas y Vasculares - Universidad de Florida - Jacksonville

dio TIMACS. (5) Si bien el punto final primario (muerte, infarto, ACV) demostró una tendencia importante aunque no estadísticamente significativa en beneficio del tratamiento invasivo precoz (antes de las 24 horas) (HR 0,85, IC 95% 0,68-1,06;  $p = 0,15$ ), el punto final isquémico (muerte, infarto e isquemia refractaria) fue disminuido significativamente en el grupo precoz (HR 0,72, IC 95% 0,58-0,89;  $p = 0,003$ ). Probablemente más importante, el tratamiento precoz disminuyó en un 70% la incidencia de isquemia refractaria, que es un predictor importante de eventos isquémicos con casi cinco veces la incidencia de infarto o muerte (HR 4,6, IC 95% 2,6-8,2;  $p = 0,001$ ). Estos dos estudios aleatorizados parecen demostrar claramente que la adopción de un tratamiento invasivo precoz (antes de las 24 horas) no sólo es seguro (no hay incremento de eventos isquémicos por intervenir precozmente), sino que es beneficioso, con una disminución significativa de eventos isquémicos.

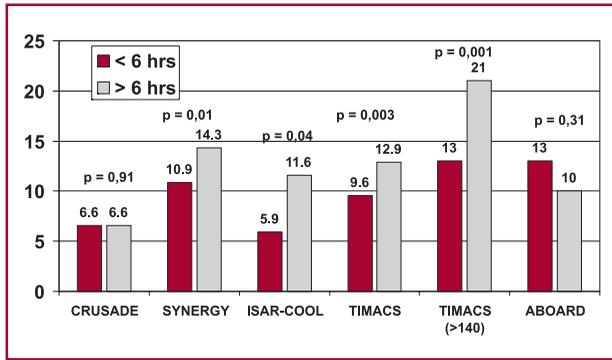
Es importante destacar que el beneficio de la intervención muy precoz se demostró en estudios en los que el tratamiento antitrombótico previo y durante el procedimiento fue más agresivo, incluyendo dos agentes antiplaquetarios orales e IGP. Esta diferencia en eventos relacionada con el uso de agentes antitrombóticos más agresivos se observó con claridad al comparar los resultados de los estudios FRISC II y TACTICS. (6, 7) Ambos demostraron un beneficio con el tratamiento invasivo, pero esa diferencia se notó en forma precoz (antes de los 30 días) en el estudio TACTICS, en el que el 100% recibió IGP, mientras que en el estudio FRISC II en el cual sólo el 10% recibió IGP, a los 30 días hubo un "exceso" de eventos isquémicos en el grupo invasivo, cruzándose las curvas en forma más tardía en favor del tratamiento invasivo. En forma similar, el estudio ELISA (8) no demostró beneficios en la revascularización precoz, estudio que no utilizó IGP, mientras que el estudio ISAR-COOL, que empleó IGP en el 100% de los pacientes, mostró un 52% de reducción en la incidencia de eventos isquémicos en los intervenidos en forma precoz. En un metaanálisis realizado por Biondi-Zoccai y colaboradores se observó una disminución de eventos isquémicos del 30% ( $p = 0,005$ ) en el contexto del tratamiento invasivo precoz de los SCA sin ST si los pacientes habían sido tratados con IGP. (9)

*Como respuesta a las preguntas 1 a 3, podríamos concluir que la evolución en el conocimiento de los SCASST y el agregado de nuevos agentes farmacológicos demuestran que esperar y "enfriar" al paciente para realizar la revascularización no sólo no es beneficioso, sino que por el contrario se asocia con un incremento de eventos isquémicos (primariamente angina recurrente e infarto). La intervención precoz realizada con un tratamiento antitrombótico adecuado es segura y se asocia con beneficio clínico.*

*Si bien intervenir en forma precoz sería seguro y beneficioso, ¿cuán precozmente deberíamos intervenir?*

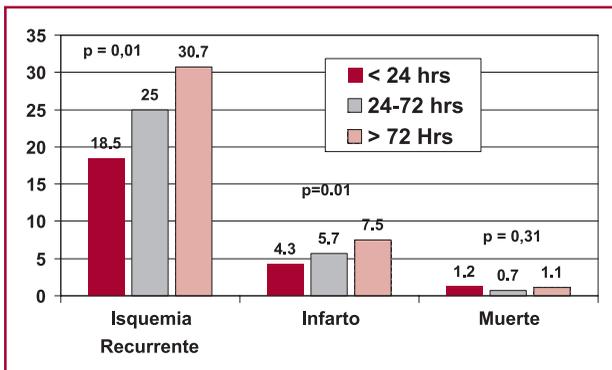
Sólo un estudio aleatorizado con un número limitado de pacientes trató de dar respuesta a este interrogante. El estudio ABOARD aleatorizó a intervención inmediata, en el momento de la admisión en el hospital (similar a la forma de intervenir en pacientes con infarto con elevación del ST), *versus* precoz pero más tardía, dentro de la primeras 24 horas. (10) El estudio no tuvo el poder estadístico para demostrar beneficios clínicos (no hubo diferencias entre ambas alternativas de tratamiento), pero el punto final primario, que fue el valor pico de troponina durante la hospitalización, fue similar en ambos grupos, lo cual sugiere que intervenir bien precozmente, antes de las 6 horas, sería seguro. De manera similar a los hallazgos del TIMACS, el estudio ABOARD mostró una disminución significativa del tiempo de hospitalización en los pacientes tratados más precozmente. Obviamente, un solo estudio con un número escaso de pacientes no sería suficiente para adoptar una nueva modalidad terapéutica. Sin embargo, un importante compilado de información parecería demostrar que intervenir en forma muy precoz sería no sólo seguro, sino que se asociaría con beneficio clínico, con disminución de eventos isquémicos. En las Figuras 1 y 2 se resume esta información, proveniente de la evaluación de registros multicéntricos e internacionales, estudios aleatorizados y análisis *post hoc* de estudios aleatorizados. La primera sugerencia proviene del estudio ISAR-COOL, en el cual los pacientes intervenidos en forma muy precoz, antes de las seis horas, tuvieron una reducción del 52% ( $p = 0,04$ ) en los eventos. (4) El registro CRUSADE, que incorporó 56.000 pacientes de los Estados Unidos, mostró una reducción en la mortalidad en los intervenidos antes de las 12 horas. (11) Datos similares se observaron en una evaluación retrospectiva del estudio SYNERGY de acuerdo con el momento de la intervención, con un beneficio significativo en los pacientes intervenidos antes de las 6 horas ( $p = 0,001$ ). (12) El registro internacional GRACE, con más de 23.000 pacientes provenientes de diferentes regiones del mundo, muestra perceptiblemente un gradiente de beneficio cuanto más precozmente se realice la intervención con reducción significativa del infarto y de la angina refractaria (véase Figura 2). (13)

*¿El beneficio es para todos o está relacionado con grupos específicos?* La adopción de una terapéutica invasiva muy precoz (antes de las 6 horas) trae aparejadas connotaciones logísticas importantes. Si bien durante las horas de trabajo normales la información claramente demuestra seguridad, beneficio y disminución de la hospitalización, la adopción de esta conducta en todos los pacientes conllevaría la necesidad de médicos intervencionistas, enfermeros y técnicos las 24 horas, los siete días de la semana. Si bien para los infartos con supradesnivel del ST este sistema ya existe, la incorporación de pacientes con SCASST incrementaría el volumen de pacientes fuera de hora-



**Fig. 1.** Estudios comparativos de eventos clínicos de acuerdo con el momento de la intervención.

Registro CRUSADE: si bien no mostró diferencias en el punto final combinado (muerte e infarto), mostró una disminución absoluta del 2% en la mortalidad en los intervenidos antes de las 6 horas. SYNERGY compara < 6 horas versus 6-24 horas. Punto final: muerte e infarto. El OR ajustado de muerte e infarto para los que recibieron angiografía antes de las 6 horas fue de 0,56 (IC 95% 0,41-0,74). ISAR-COOL comparó < 6 horas versus > 72 horas. TIMACS: diferencia significativa en el punto final isquémico (muerte, infarto y angina refractaria). La media a la angiografía en el grupo precoz fue de 14 horas. TIMACS (> 140): diferencia en pacientes con puntaje GRACE > 140. ABOARD: punto final de muerte, infarto y revascularización de urgencia.



**Fig. 2.** Registro Internacional GRACE. Eventos isquémicos de acuerdo con el tiempo a la intervención.

rios de trabajo en forma muy importante, lo cual sería poco viable en la mayoría de los sistemas de salud actuales. De modo que parecería más adecuado determinar si hay pacientes en los que el beneficio sería mayor y, por lo tanto, intervenir en forma muy precoz en este grupo de pacientes. El estudio TIMACS proporciona información de valor. Claramente demuestra que los pacientes con mayor riesgo de ingreso (puntaje GRACE > 140) tuvieron un beneficio mayor al ser intervenidos más precozmente, con una disminución de muerte, infarto y angina refractaria de casi el 40% (OR: 0,62, IC 95% 0,45-0,83), mientras que no hubo diferencias en los pacientes de riesgo intermedio o bajo (OR 0,83, IC 95% 0,61-1,12). (5) Cabe aclarar nuevamente que la intervención muy precoz no

incrementó el riesgo en los pacientes de riesgo menor, por lo cual, si la sala de hemodinamia está disponible, se debería intervenir precozmente dado que se mantiene el beneficio de disminuir la hospitalización.

En conclusión, la incorporación actual de un tratamiento farmacológico más agresivo ha permitido adoptar una conducta invasiva más precoz dejando de lado la idea inicial de enfriar al paciente previo a la intervención, lo cual se asocia con un incremento en el riesgo de eventos isquémicos. Cuanto más precoz es la intervención (antes de las seis horas), no sólo es seguro, sino que sería beneficioso, con el agregado de una disminución significativa en la duración de la hospitalización. Por lo tanto, si disponemos de la sala de hemodinamia, el tratamiento de elección sería precoz, dentro de las seis horas de la admisión en todos los pacientes con SCASST. Dado que el beneficio se observaría principalmente en pacientes de mayor riesgo clínico (p. ej., puntaje de riesgo GRACE > 140, a marcadores de necrosis positivos), estos pacientes deberían ser intervenidos muy precozmente con independencia del día y la hora de presentación. En el otro lado del espectro clínico, pacientes de menor riesgo (moderado o bajo), esperar es seguro, por lo que no estaría justificado organizar el grupo de intervencionismo fuera de los horarios habituales de trabajo, con la complejidad logística que ello representa.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Bavry AA KD, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1319-25.
2. Myler RK, Shaw RE, Stertz SH, Bashour TT, Ryan C, Hecht HS, et al. Unstable angina and coronary angioplasty. *Circulation* 1990. Presentado en el XX Congreso Europeo de Cardiología. Austria. 1998.
3. Guzmán L, Piraino R, Cura F, Alves de Lima A, Botto F, Trivi M, et al. Early versus delayed revascularization in unstable angina patients. A randomized clinical study to evaluate the best treatment strategy. Presentado en el XX Congreso Europeo de Cardiología. Austria. 1998.
4. Neumann F, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn H, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schömig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1593-9.
5. Mehta S, Granger C, Boden W, Steg P, Bassand J, Faxon D, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly S, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht H, Zhu J, Col J, Naarajan M, Horsman C, Fox K, Yusuf S, Investigators T. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-75.
6. Montalescot G, Cayla G, Collet J, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Randé J, Barthélémy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg P, Henry P, Spaulding C, Vicaut E, Investigators A. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:947-54.
7. Cannon CP WW, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLuca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. 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;344:1879-87.

8. FRISC III. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354:708-15.

9. van't Hof AW dVS, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;1401-5.

10. G Biondi-Zoccai AA, Agostoni P, Testa L, Burzotta F, Lotrionte M, Trani C, Biasucci L. Long-term benefits of an early invasive management in acute coronary syndromes depend on intracoronary stenting and aggressive antiplatelet treatment: a metaregression. *Am Heart J* 2005;149:504-11.

11. Ryan JW PE, Chen AY, Roe MT, Ohman EM, Cannon CP, Berger PB, Saucedo JF, DeLong ER, Normand SL, Pollack CV Jr, Cohen DJ. Optimal timing of intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Registry. *Circulation* 2005;112:3049-57.

12. Tricoci PLY, Berdan LG, Steinhubl SR, Gulba DC, White HD, Kleiman NS, Aylward PE, Langer A, Califf RM, Ferguson JJ, Antman EM, Newby LK, Harrington RA, Goodman SG, Mahaffey KW. Time to coronary angiography and outcomes among patients with high-risk non ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *Circulation* 2007;116:2669-77.

13. Swanson NMG, Eagle KA, Goodman SG, Huang W, Brieger D, Devlin G; GRACE Investigators. Delay to angiography and outcomes following presentation with high-risk, non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009;95:211-5.

## Antagonista

VÍCTOR A. SINIS<sup>1</sup> MTSAC, FACC, 1

Diversos estudios aleatorizados en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) de alto riesgo han descripto beneficios con la estrategia invasiva, que comprende cinecoronariografía (CCG) y posterior revascularización con angioplastia coronaria (ATC) o cirugía de revascularización miocárdica (CRM), con respecto a la estrategia conservadora.

En los pacientes que cursan un SCA con aumento del ST, y que la arteria responsable en general se encuentra totalmente ocluida, (1) la terapéutica inicial con angioplastia primaria en forma precoz demostró mejor evolución clínica.

En los SCASST, en los cuales la lesión culpable se encuentra con cierto porcentaje de permeabilidad, la respuesta al tratamiento médico intensivo es buena, pero en los pacientes de alto riesgo la intervención de rutina se asoció con resultados más favorables. (2) Es tema de controversia en este tipo de pacientes cuándo se debe realizar la CCG (precoz o demorada) para evaluar el tipo de terapéutica (ATC, CRM o médica). El tiempo desde el ingreso a la realización de la CCG ha sido muy variable en los distintos estudios. En el ICTUS fue de 23 horas, (3) en el TACTICS TIMI 18 de 24 horas, (4) en el RITA 3 de 72 horas (5) y en el FRISC II de 96 horas. (6)

La intervención precoz temprana o tan rápida como sea posible podría prevenir eventos cardíacos espontáneos, pero tiene los riesgos del procedimiento en una placa inestable, mientras que estos riesgos podrían evitarse interviniendo una placa más estable, con medicación antitrombótica y antiisquémica adecuada.

Antes de analizar diferentes estudios es muy importante conocer qué tipo de estrategias o cuadros clínicos vamos a comparar.

Existen pacientes que en general son excluidos de los estudios clínicos aleatorizados; representan el 5% a 8% de la población con SCA sin elevación del ST (SCASST) y que por la gravedad del cuadro clínico se debe adoptar una conducta intervencionista de urgencia. Esta población se presenta a la consulta con dolor refractario al tratamiento médico, cambios persistentes del ST en el electrocardiograma (ECG) y/o disfunción hemodinámica durante el episodio anginoso y/o arritmias ventriculares graves.

En general, en los pacientes que se incluyen en los grandes ensayos se comparan dos estrategias, invasiva precoz *versus* demorada o invasiva *versus* conservadora, y la indicación de una CCG puede ser: a) variable, relacionada o no con los episodios isquémicos (estrategia invasiva precoz o demorada) o b) en presencia de angina refractaria, isquemia inducida y/o recurrencia tardía de síntomas (estrategia conservadora).

Para ingresar en un ensayo clínico que compara las dos estrategias, los pacientes deben cumplir algún criterio de alto riesgo (angor prolongado, progresivo, recurrente, en reposo o a esfuerzos mínimos, dentro de las 24 horas del ingreso, asociado con cambios en el ECG y/o aumento de marcadores séricos y/o historia de enfermedad coronaria).

Voy a tratar de explicar por qué en pacientes de alto riesgo adoptar una conducta invasiva precoz (antes de las 6 horas) no produce ningún beneficio o aun puede aumentar la incidencia de eventos.

En el estudio TIMACS (7) se evaluó el tiempo óptimo de intervención coronaria en SCASST, con criterios de alto riesgo a los 6 meses, con una estrategia invasiva precoz tan rápida como fuera posible, pero no más de 36 horas *versus* una estrategia invasiva demorada mayor de 36 horas. El punto final primario

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

FACC Fellow of the American College of Cardiology

<sup>1</sup> Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón

combinado fue muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) y *stroke*. Como puede observarse en la Tabla 1, no hubo diferencias entre las dos estrategias. Pero cuando se evalúa el punto final primario de acuerdo con el puntaje de riesgo GRACE mayor o menor de 140 (Tabla 2), se observa que los que tenían el nivel de GRACE alto, > 140, la diferencia es significativa a favor de la estrategia precoz, aunque ésta involucre solamente a un tercio de la población en estudio. No hubo diferencias en los que tenían un nivel de riesgo bajo o intermedio, < 140 (dos tercios de los individuos). También vale la pena aclarar que la diferenciación de riesgo en bajo, moderado y/o alto es por el puntaje GRACE, ya que para ingresar en el estudio los pacientes debían cumplir algún criterio de alto riesgo clínico. En conclusión, en el estudio TIMACS, la intervención precoz no difirió de la demorada en prevenir el punto final primario (muerte, IAM y *stroke*) a los 6 meses.

Montalescot y colaboradores, en el estudio aleatorizado ABOARD, (8) compararon dos estrategias, inmediata *versus* demorada, en pacientes con SCASST de riesgo moderado y alto (puntaje TIMI > 3). El punto final primario fue IAM, medido por niveles pico de troponina, durante la hospitalización. Los tiempos medios en realizar la CCG fueron 70 minutos para la inmediata y 21 horas para la demorada. No hubo diferencias significativas en el punto final primario ni en el punto final secundario (IAM, muerte, revascularización urgente) a los 30 días (Tabla 3). La presencia de sangrado mayor y/o trombocitopenia fue similar en ambos grupos. Hubo una ligera tendencia a más IAM/muerte en el grupo de intervención inmediata.

En el estudio CRUSADE (9) (aplicación de guías ACC/AHA en pacientes con angina inestable) se com-

pararon pacientes con SCASST que ingresaron los fines de semana (grupo A) con los que lo hicieron de lunes a viernes en horarios laborales (grupo B). Se evaluó el tiempo de realización de una CCG entre los dos grupos y se relacionó con la ocurrencia de eventos. En el grupo A, la CCG se realizó en promedio a las 46 horas y en el grupo B, a las 23,4 horas. No hubo evidencias de que esta demora se asociara con un incremento de eventos adversos. Este resultado es importante en la práctica diaria, porque en muchos centros es difícil realizar este tipo de intervenciones los sábados o los domingos o, como sucede en nuestro país, donde es muy difícil mantener una guardia activa en la mayoría de los servicios de cardiología intervencionista para llevar a cabo una intervención de urgencia.

Otro ensayo aleatorizado y prospectivo fue el OPTIMA. (10) Comparó una estrategia invasiva inmediata (media 30 minutos) *versus* otra diferida (media 25 horas) para pacientes con SCASST de alto riesgo. El punto final primario fue muerte, IAM o revascularización de urgencia. No hubo muertes en ambos grupos y sin diferencias en revascularizados. El grupo con CCG inmediata tuvo un 60% de IAM *versus* el 39% en los que la CCG se efectuó en forma diferida. Esta diferencia es estadísticamente significativa con una  $p > 0,005$  (Tabla 4). Los resultados se mantuvieron a los 6 meses. Ambos grupos tuvieron un tratamiento médico agresivo (AAS, clopidogrel, inhibidores IIb/IIIa).

¿Es necesaria tanta urgencia?

La mortalidad en el SCASST es baja; en el estudio Enalapril en Angina Inestable (ENAI) fue del 2%. (11) La prevención de la muerte en la etapa aguda con la conducta agresiva en las primeras horas no logra beneficios por un incremento de ella.

**Tabla 1.** Resultados del estudio TIMACS

Punto final	RR (IC 95%)	p
Muerte, infarto o ictus	0,85 (0,68-1,06)	0,15
Muerte, infarto, isquemia refractaria	0,72 (0,58-0,89)	0,002
Muerte, infarto, ictus, isquemia refractaria, intervención repetida	0,84 (0,71-0,99)	0,039
Isquemia refractaria	0,30 (0,17-0,53)	< 0,00001

**Tabla 2.** Resultados del estudio TIMACS - puntaje GRACE

Nivel de riesgo según puntaje GRACE	Precoz (%)	Tardía (%)	RR (IC 95%)	p
Bajo/intermedio (n = 2.070)	7,7	6,7	1,14 (0,82-1,58)	0,43
Alto (n = 961)	14,1	21,6	0,65 (0,48-0,88)	0,005

**Tabla 3.** Resultado del estudio ABOARD

Punto final primario	Inmediato	Demorado	p
Valor medio de pico troponina I	2,0 (0,3-7,6)	1,7 (0,5-7,2)	0,70

**Tabla 4.** Resultados del estudio OPTIMA

	ATC inmediata	ATC diferida	p
Punto final combinado	44	27	0,004
IAM	44	26	0,005
Muerte	0	0	
Revascularizados	2	3	0,6

En un metaanálisis realizado en Evidencias en Cardiología, (12) se observa que la tendencia es desfavorable para la estrategia agresiva en la etapa hospitalaria y en el primer mes, debido a un aumento significativo del infarto y de la muerte. La utilización de esta metodología de tratamiento en forma indiscriminada produce una cantidad mayor de infartos periprocedimiento, sin beneficios en el seguimiento alejado.

El exceso de IAM en los pacientes a los que se les realiza la ATC muy precozmente refleja probablemente una vulnerabilidad vascular y trombótica. Muchos IAM se producirían por microembolias de una placa arteriosclerótica o partículas trombóticas formadas durante la ATC.

Los IAM alcanzaron significación estadística en el estudio OPTIMA. En los ensayos que compararon estrategia invasiva *versus* conservadora, esta diferencia hubiera sido mayor si se hubieran aplicado los conceptos clásicos de diagnóstico de IAM, y no como en la clasificación actual, que multiplica por 3 el marcador serológico, cuando el IAM se produce después de haber realizado una ATC.

Al intervenir este tipo de pacientes siempre es muy importante conocer las estadísticas de la institución en la que se va a realizar el procedimiento y si ésta tiene cirugía de revascularización miocárdica de emergencia. Existe una tendencia, en general, a citar resultados publicados en centros hospitalarios de los Estados Unidos, así como a adoptar las Guías del ACC/AHA (13) para la toma de decisiones, además de tratar de generalizar sus prácticas en hospitales de diferentes complejidades. En nuestro país se realizó un Consenso de Síndromes Coronarios Agudos, (14) redactado por diferentes profesionales, que refleja con más aproximación nuestra práctica diaria. En el mundo real, que comprende a la mayoría de los países con poca representación en los grandes ensayos (GRACE), (15) se intervienen más pacientes con SCA de riesgo bajo o moderado, en los cuales está demostrado que no existen diferencias con adoptar una estrategia más conservadora. De allí la importancia de estratificar el riesgo inicial para indicar una CCG a quien realmente la necesite. Las ventajas prácticas y económicas del método invasivo precoz no debe poner en riesgo la seguridad de los pacientes. Intervenir en forma indiscriminada a todos los pacientes que presentan alguna característica de riesgo alto inicial (primeras horas) incrementa el riesgo agudo, ya que muchos de ellos responden a un tratamiento médico intensivo y podrían ser intervenidos o no (ICTUS) en las siguientes 24 a 48 horas. Es de destacar que quedan excluidos de este análisis los pacientes que no son incluidos en los estudios clínicos aleatorizados y que se presentan con angina refractaria o una angina grave con insuficiencia cardíaca, en los cuales es imperativa una conducta invasiva inmediata.

## CONCLUSIONES

Por lo anteriormente manifestado, una ATC muy precoz presenta ciertos riesgos y no existen evidencias

de una superioridad clínica significativa en realizar este procedimiento en las primeras horas de internación. La mayoría de los pacientes responden inicialmente con un tratamiento médico intensivo. Hay conductas intervencionistas precoces que podrían evitarse si al ingreso se realiza una estratificación de riesgo correcta. No debemos olvidar que los objetivos del tratamiento de la enfermedad coronaria son disminuir el riesgo de progresión y/o rotura de la placa y aliviar los síntomas, pero también disminuir la incidencia de IAM, y esto último no se logró con conductas intervencionistas tan precipitadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:310-8.
2. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319-25.
3. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, Verheugt FW, Cornel JH, de Winter RJ; Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) investigators. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 2007; 369:827-35.
4. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al; TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405-12.
5. Poole-Wilson PA, Pocock SJ, Fox KA, Henderson RA, Wheatley DJ, Chamberlain DA, et al; Randomised Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment in acute non-ST elevation coronary syndrome: time course of patient management and disease events over one year in the RITA 3 trial. *Heart* 2006;92:1473-9.
6. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E, Wallentin L; Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC-II) Investigators. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998-1004.
7. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, et al; TIMACS Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360:2165-75.
8. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al; ABOARD Investigators. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:947-54.
9. Ryan JW, Peterson ED, Chen AY, Roe MT, Ohman EM, Cannon CP, et al. Optimal timing of intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Registry. *Circulation* 2005;112:3049-57.
10. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, et al; OPTIMA trial. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2009;95:807-12.
11. Tajer C, Grancelli H, Hirschson Prado A, Barrero C, Gagliardi J, González M y col. Enalapril en la Angina Inestable. Estudio multicéntrico ENAI. *Rev Argent Cardiol* 1996;64:31-47.

12. Doval H, Tajer C. Evidencias en Cardiología. 5ª ed. Editorial GEDIC 2008. p. 311-4.

13. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction); American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-e157.

14. Consenso de Síndromes Coronarios Agudos. *Rev Argent Cardiol* 2005;73(Supl 3):1-62.

15. Swanson N, Montalescot G, Eagle KA, Goodman SG, Huang W, Brieger D, et al; GRACE Investigators. Delay to angiography and outcomes following presentation with high-risk, non-ST-elevation acute coronary syndromes: results from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009;95:211-5.

## RÉPLICA DEL AGONISTA

En primer lugar analizaría las coincidencias de ambos enfoques. En líneas generales, ambos coincidimos en que es muy poco probable que la mortalidad se pueda reducir con alguna de las alternativas o al menos muy difícil de probarlo en base a estudios aleatorizados. El beneficio principal sería la disminución de la angina refractaria y, al disminuir ella, muy probablemente también la disminución de la incidencia de infarto. Estamos también de acuerdo en que los pacientes deben ser estratificados inicialmente en cuanto a su riesgo clínico y utilizar los tratamientos farmacológicos, así como indicar estudios invasivos de acuerdo con el riesgo.

En cuanto a las discrepancias, es importante aclarar que el tema en discusión es *“cuán precozmente debemos intervenir a los pacientes de riesgo moderado-alto y alto. No se está discutiendo el riesgo moderado-bajo o bajo”*. En estos pacientes de mayor riesgo, en base a los estudios aleatorizados *“con”* tratamientos antitrombóticos agresivos que evaluaron esta hipótesis (ISAR-COOL, TIMACS y ABOARD), en forma consistente la intervención muy precoz *“no”* se asocia con incremento de eventos isquémicos, por lo cual, a diferencia de lo que se pensaba, es factible y seguro intervenir en forma precoz, incluso dentro de las 6 horas. Además, la información muestra una tendencia importante a la disminución de eventos isquémicos, incluido el infarto (véanse Figuras 1 y 2). Es en los estudios en los que *“no”* se utilizó un tratamiento antitrombótico adecuado en los que hubo un incremento *“inicial”* de eventos isquémicos. No mencionado por el Dr. Sinisi, el tratamiento precoz se asocia con una disminución significativa en la hospitalización, lo cual reduce el costo para el sistema de salud. El campo de la cardiología intervencionista sigue evolucionando y se han incorporado nuevos agentes antiplaquetarios más potentes y de efecto más precoz (prasugrel) que hacen que el tratamiento farma-

cológico sea aún más efectivo, lo que permite la intervención precoz en forma más segura.

Dr. Luis A. Guzmán

## RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

El concepto enunciado por el Dr. Guzmán, de que intervenir muy precozmente antes de las 6 horas es seguro, seductor, efectivo, no se correlaciona con los resultados de los estudios presentados para sacar estas conclusiones.

El estudio TIMACS no demostró diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos estudiados con respecto al punto final primario (muerte, infarto y *stroke*).

De manera similar, el estudio ABOARD, que evaluó el pico final de troponina durante la hospitalización (inmediata *vs* en las primeras 24 horas), no demostró beneficios clínicos.

Tampoco se encontraron diferencias en el estudio CRUSADE con respecto a la mortalidad y al infarto antes de las 6 horas.

En la Figura 2 no están especificados los pacientes que se intervinieron muy precozmente.

Montalescot evaluó 8.853 pacientes del estudio GRACE, que se dividieron en tres grupos: 1) CCG en las primeras 24 horas (expeditiva), 2) 24-48 horas (precoz), 3) más de 48 horas (tardía). La forma expeditiva se asoció con mayor mortalidad hospitalaria y a los 6 meses.

Los pocos estudios que mostraron una diferencia significativa del punto final primario (ISAR-COOL, SINERGY) presentan intervalos de confianza muy amplios en relación con los tamaños pequeños de las muestras y el número de eventos.

Como bien explica el Dr. Guzmán, la implementación de terapéuticas invasivas muy precoces no se podrían realizar en la mayoría de los sistemas de salud (incluido el nuestro). Además, no hay un beneficio clínico agregado a esta práctica y podría aumentar la mortalidad y el infarto hospitalarios.

Estoy de acuerdo en que deben intervenir inmediatamente los pacientes de muy alto riesgo y que en la práctica se pueden presentar con angina refractaria, descompensación hemodinámica, arritmias ventriculares graves, que en el estudio TIMACS tenían un puntaje GRACE > 140.

Pero como también lo he explicado, éstos no son los pacientes que se presentan con más frecuencia. En el estudio TIMACS representaron sólo un tercio de los aleatorizados, mientras que en los dos tercios restantes con puntaje GRACE < 140 no se encontraron beneficios clínicos entre las dos estrategias.

Para finalizar, a diferencia del Dr. Guzmán, y de acuerdo con la Sociedad Europea de Cardiología, se proponen dos estrategias:

1. Inmediata o emergente; comprende un grupo pequeño de pacientes con SCASST de muy alto riesgo (ya explicado).
2. Precoz o demorada (hasta 72 horas); los pacientes que cumplen algún criterio de riesgo alto: aumento de troponina, cambios dinámicos del ST, diabetes, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia renal, angina posinfarto.

Dr. Víctor A. Sinisi