

## Angina inestable primaria y secundaria en el anciano ¿Diferencias fisiopatológicas, clasificación inadecuada o implicaciones pronósticas distintas?

HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE<sup>MTSAC, 1</sup>

El manejo óptimo de los pacientes con angina inestable continúa progresando rápidamente con el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas farmacológicas y de intervenciones invasivas endovasculares y quirúrgicas. Sin embargo, no siempre la elección de estas estrategias está basada en una selección correcta de los pacientes, particularmente a través de una estratificación del riesgo adecuada, como un espectro continuo de evaluación al ingreso y en forma evolutiva.

Específicamente, los pacientes ancianos (> 75 años) constituyen un grupo de mayor riesgo de morbimortalidad y, por otro lado, existen evidencias concluyentes en cuanto a que los mayores beneficios derivados del tratamiento médico e intervencionista más agresivo se obtienen en los grupos de alto riesgo. (1, 2) En este sentido, las clasificaciones comúnmente utilizadas y los *scores* de riesgo contribuyen a identificar poblaciones que se encuentran más expuestas a desarrollar eventos graves, como infarto y muerte, en la evolución de la angina inestable. En particular, Braunwald ha clasificado la angina inestable en secundaria y primaria, según existan o no condiciones extracardíacas que actúen como factores desencadenantes de la isquemia miocárdica, como anemia, taquiarritmias, hipertensión arterial no controlada e infecciones.

En este número de la *Revista*, Giorgi y colaboradores (3) analizan 298 pacientes ancianos ingresados en Unidad Coronaria en forma consecutiva, entre octubre del año 2000 y enero de 2003, con diagnóstico de angina inestable, con el objeto de evaluar las diferencias clínicas y evolutivas entre aquellos que se presentaron con angina primaria y secundaria. Se consideraron causas de angina secundaria: anemia (hemoglobina < 10 g/L y/o hematocrito ≤ 30% al ingreso), taquicardia (frecuencia cardíaca > 110 latidos por minuto), hipertensión arterial (HTA) no controlada (presión sistólica ≥ 180 mm Hg y/o diastólica ≥ 100 mm Hg), infección (foco infeccioso más temperatura axilar ≥ 38,3 °C y repercusión sistémica) e hipertroidismo clínico (primario o secundario a hormonoterapia).

Se analizaron los datos demográficos, los antecedentes cardiovasculares, la medicación previa, las características clínicas, el ECG de ingreso, el tratamiento farmacológico y las intervenciones durante la inter-

nación. Se registró la ocurrencia de eventos (muerte total, infarto y combinación de ambos durante el período hospitalario) y se realizó análisis univariado para identificar las variables asociadas con la incidencia de eventos. De acuerdo con la definición antedicha, 52 pacientes (17,5%) presentaron angina secundaria (AS) y 246 pacientes (82,5%), angina primaria (AP).

En cuanto a las características basales, los pacientes con AS fueron más añosos y recibieron más tratamiento previo con estatinas y mostraron similar frecuencia de infradesnivel del ST en el ECG de ingreso, pero menor incidencia de inversión de la onda T. De importancia, en los pacientes con AS hubo una utilización significativamente menor de tratamiento farmacológico en la internación (aspirina, betabloqueantes y heparina no fraccionada), así como menor utilización de CCG y de procedimientos de revascularización.

En cuanto al análisis univariado, las variables asociadas con evento adverso combinado (muerte de cualquier causa o infarto) fueron: refractariedad del cuadro clínico, necesidad de CCG, revascularización, insuficiencia cardíaca (IC) e infradesnivel del ST al ingreso (infraST), en los pacientes con AP, e infraST y la IC en aquellos con AS.

### ANGINA PRIMARIA Y ANGINA SECUNDARIA: ¿DIFERENCIAS FISIOPATOLÓGICAS, CLASIFICACIÓN INADECUADA O IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DIFERENTES?

Tal como refieren los autores, la clasificación clínica de la angina inestable propuesta por Braunwald se basa sobre el reconocimiento fisiopatológico de cinco tipos de causas para el desarrollo de este síndrome. La causa más común es la reducción de la perfusión miocárdica que resulta de la disminución del flujo por un trombo no oclusivo sobre un accidente de placa. Una causa menos frecuente es la obstrucción dinámica, que puede producirse por espasmo localizado de una arteria epicárdica, debido a contracción del músculo liso vascular y/o disfunción endotelial. La obstrucción dinámica puede ser causada también por aumento del tono vasomotor de los pequeños vasos de resistencia intramiocárdicos. También puede deberse a incremento de la estenosis sin espasmo o trom-

<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Jefe de Cardiología del Sanatorio Franchín; Director Médico de IMECC (Instituto de Medicina y Cirugía Cardiovascular)

bosis por progresión de la aterosclerosis o reestenosis posangioplastia.

Otra causa está dada por el fenómeno inflamatorio que, a través de la activación de macrófagos y linfocitos, incrementa la liberación de enzimas como las metaloproteinasas que causan disrupción y rotura de placa con la consiguiente producción del fenómeno trombótico. Finalmente, pueden existir factores precipitantes externos al lecho arterial coronario que, en pacientes con aterosclerosis subyacente, provocan un incremento de la demanda miocárdica de oxígeno que no puede ser balanceado por el aumento consecuente del flujo coronario. Estos cuadros se clasifican como angina secundaria, dado que su mecanismo fisiopatológico difiere sustancialmente del involucrado en el accidente de placa de la angina inestable primaria y, por lo tanto, el manejo terapéutico requiere la corrección inicial de dichos factores desencadenantes.

Puesta en perspectiva, la clasificación de Braunwald ha sido evaluada prospectivamente en el registro TIMI III, en el cual se incluyeron 3.318 pacientes reclutados entre octubre de 1990 y abril de 1993, con diagnóstico de AI o infarto sin supradesnivel del ST en 14 hospitales de los Estados Unidos y Canadá. (4) Es interesante señalar que en este registro, los pacientes con AS presentaron una extensión similar de la enfermedad coronaria que aquellos con AP y mayor incidencia de muerte o infarto a las 6 semanas (6,4% *versus* 4,1%;  $p < 0,001$ ) e isquemia recurrente (18,5% *versus* 13,2%;  $p < 0,001$ ). Dado que el registro TIMI III es uno de los pocos estudios que incluye un amplio número de pacientes con AS, sus conclusiones permiten elaborar un marco conceptual para la interpretación de estos datos: probablemente los pacientes con AS son evaluados erróneamente como pacientes de "menor" riesgo, tal cual lo sugieren la menor cantidad de intervenciones y la menor utilización del tratamiento farmacológico completo en comparación con los pacientes con AP.

Otra posibilidad que explica el mejor control de las complicaciones recurrentes en la fase aguda de los pacientes con AP estaría dada por el desarrollo cada vez más completo de la terapéutica farmacológica antiisquémica, antitrombótica y antiplaquetaria, que ha demostrado que favorece la estabilización de la placa y que reduce la incidencia de eventos intrahospitalarios y alejados.

A pesar del reducido número de pacientes con angina secundaria en el estudio de Giorgi y colaboradores (una de sus principales limitaciones), la tendencia no muestra diferencias significativas en cuanto al riesgo de eventos en ambos grupos de pacientes, aunque aquellos con AS presentan una utilización significativamente menor de tratamiento farmacológico completo (aspirina, betabloqueantes, heparina no fraccionada) y de CCG y procedimientos de revascularización.

#### ANGINA INESTABLE EN EL ANCIANO: LA NECESIDAD DE ESTRATIFICAR ADECUADAMENTE EL RIESGO Y OPTIMIZAR LA UTILIZACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El punto esencial que podría plantearse a partir del trabajo de Giorgi y colaboradores es si la utilización de recursos terapéuticos farmacológicos e intervencionistas en los pacientes ancianos está guiada por una estratificación de riesgo correcta y si se adecua a las guías y consensos nacionales e internacionales. En este sentido, recientemente se publicaron los resultados del estudio CRUSADE, en cuanto a la evolución del manejo de pacientes ancianos con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCA-NST). (5) En una población de 56.963 pacientes con SCA-NST ingresados en 443 hospitales entre enero de 2001 y junio de 2003 se comparó la utilización de las intervenciones terapéuticas recomendadas por las guías en cuatro grupos etarios: menores de 65 años, 65 a 74 años, 75 a 84 años y  $\geq 85$  años.

Se utilizó un análisis multivariado para comparar las diferencias en los tratamientos y la evolución relacionadas con la edad. Luego de ajustar para variables basales y factores de cada hospital, el OR para muerte hospitalaria comparado con los pacientes  $< 65$  años fue de 1,78 para los de 65-74 años, 2,46 para los de 75-84 años y de 3 para aquellos  $> 85$  años. También se incrementaron otros eventos adversos en los pacientes ancianos, como infarto recurrente, IC y *stroke*.

Por otro lado, la utilización de cinco intervenciones recomendadas por las guías (aspirina, heparina, betabloqueantes, inhibidores de la GP IIb-IIIa y CCG) se asoció con menor probabilidad de mortalidad hospitalaria. Luego de ajustar por otros factores, el uso de la terapéutica recomendada redujo significativamente la mortalidad, tanto en pacientes ancianos (OR: 0,79, IC 95%: 0,75-0,83) como en aquellos menores de 75 años (OR: 0,71, IC 95%: 0,67-0,759).

#### LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como reconocen los autores, las principales limitaciones del estudio de Giorgi y colaboradores (3) radican en que se trata de una muestra representativa de un solo centro asistencial, con el sesgo de representar las decisiones terapéuticas tomadas por dicho grupo. En este sentido, la utilización de aspirina es coincidente con la comunicada en las series grandes internacionales ya mencionadas (86,5% en AS *versus* 97,9% en AP *versus* 90% global en el CRUSADE), aunque llama la atención el menor uso de betabloqueantes (56% en AS *versus* 71,5% en AP *versus* 76,1% global en CRUSADE) y de heparina no fraccionada, fundamentalmente en el grupo de AP (9,6% en AS *versus* 38,6% en AP *versus* 80,4% global en CRUSADE). Esto bien podría deberse a la evaluación del riesgo-beneficio de la anticoagulación en el paciente anciano, en

virtud de la mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas en este grupo, y a la existencia de factores desencadenantes corregibles en los pacientes con AS.

Existen otros aspectos que merecen ser destacados:

- 1) En opinión de los autores, “*podría argumentarse que las diferencias en el manejo entre ambos tipos de angina (una tasa menor de utilización de aspirina, betabloqueantes y heparina en el grupo AS) sería uno de los determinantes de la evolución. Sin embargo, el hecho de no ser variables asociadas con el punto final descartaría esa posibilidad*”. Probablemente el tamaño reducido del grupo con AS impide sacar conclusiones definitivas al respecto.
- 2) Por otro lado, llama la atención la ausencia del evento infarto en la evolución de los pacientes con AS, aun habiendo utilizado una definición amplia que podría haber incluido a las recurrencias isquémicas con biomarcadores positivos, pero sin el criterio clásico de elevación de CK mayor que el doble del máximo normal, que continúa recomendando el Consenso de Síndromes Coronarios Agudos de la SAC. (6)
- 3) Finalmente, el hecho de que la utilización de CCG y revascularización se asociara con peor evolución en los pacientes con AP podría vincularse, como señalan los autores, con el mayor riesgo basal de los pacientes intervenidos, avalado por el hecho de que el criterio de intervención estuvo determinado, en general, por la presencia de variables de alto riesgo al ingreso o en la evolución. No obstante, la diferenciación de los eventos entre los espontáneos o aquellos periprocedimiento agregaría información importante para entender este aspecto.

#### COMENTARIOS FINALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La problemática de los síndromes coronarios agudos y, en particular, la angina inestable en los pacientes ancianos constituye uno de los temas de mayor relevancia en la toma de decisiones cotidianas para el cardiólogo clínico en el “mundo real”. En este sentido, el incremento de la expectativa de vida nos pone cada vez con mayor frecuencia frente a pacientes ancianos con esta patología y la creciente disposición de recursos de diagnóstico y terapéutica farmacológica e

intervencionista requiere una estratificación de riesgo adecuada en estos pacientes.

El trabajo de Giorgi y colaboradores que se publica en este número de la *Revista* representa una contribución al entendimiento del problema, realizada por uno de los grupos que mayor experiencia ha dado a conocer sobre el tema en nuestro país. (7) Quedan por discutir algunos aspectos relacionados con la diferente forma de presentación clínica de los pacientes con factores desencadenantes o predisponentes para la inestabilización de su cuadro anginoso, en los cuales es necesario definir con mayor precisión las implicaciones de los marcadores pronósticos tradicionales y la utilidad de las terapéuticas farmacológicas e intervencionistas más agresivas. En este sentido, la continuación del trabajo de los autores podrá representar un aporte significativo en este tema.

---

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Giugliano RP, Camargo CA Jr, Lloyd-Jones DM, Zagrotsky JD, Alexis JD, Eagle KA, Fuster V, et al. Elderly patients receive less aggressive medical and invasive management of unstable angina: potential impact of practice guidelines. *Arch Intern Med* 1998; 158:1113-20.
2. Giugliano RP, Lloyd-Jones DM, Camargo CA Jr, Makary MA, O'Donnell CJ. Association of unstable angina guideline care with improved survival. *Arch Intern Med* 2000;160:1775-80.
3. Giorgi MA, Ahuad Guerrero A, Schygiel P, Sokn FJ, Suárez G, Trongé JE. Diferencias en las características clínicas y en la evolución intrahospitalaria entre la angina inestable primaria y secundaria en ancianos. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:90-5.
4. Scirica BM, Cannon CP, McCabe CH, Murphy SA, Anderson HV, Rogers WJ, et al; Thrombolysis in Myocardial Ischemia III Registry Investigators. Prognosis in the thrombolysis in myocardial ischemia III registry according to the Braunwald unstable angina pectoris classification. *Am J Cardiol* 2002;90:821-6.
5. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV, Foody JM, et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1479-87.
6. Síndromes coronarios agudos sin elevación inicial persistente del segmento ST. Consenso de Síndromes Coronarios Agudos. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:27-43.
7. Schygiel P, Giorgi M, Ahuad Guerrero A, Sokn F. Síndromes coronarios agudos. En: Trongé JE, Ahuad Guerrero A, Sokn F, Trongé MP editores. *Emergencias Cardiovasculares en el Geronte*. Buenos Aires: Ed Cesarini Hnos; 2002. Cap 3, p. 81-96.