

## Antagonista

JORGE BELARDI

En mayo de 2000 propuse la indicación de coronariografía a los pacientes con criterios de alto riesgo y a aquellos con troponina elevada (por eso “selectiva”). (1) En ese momento no habían finalizado los estudios TACTICS-TIMI 18 y RITA-3, (2, 3) que confrontaban el armamento “moderno” de las estrategias invasiva y conservadora. Tampoco se había publicado la Task Force AHA/ACC 2000 ni el *score* del grupo TIMI.

El análisis de la evidencia y la experiencia en el manejo de estos pacientes me conducen a plantear nuevas preguntas y reflexiones que discutiremos a continuación:

### Breve resumen de los estudios de tratamiento invasivo *versus* conservador

1. **TIMI III-B:** (4) incluyó 1.473 pacientes entre 1989 y 1992. No hubo diferencias en el punto final a 6 semanas (muerte, IAM no fatal e isquemia recurrente espontánea o inducida). La estrategia invasiva tuvo menor estadía hospitalaria, menor reinternación y menor uso de drogas antiisquémicas. Destacado: se hizo CCG al 64% de los pacientes de la estrategia conservadora y el 49% fueron revascularizados. Hubo escaso uso de *stents*, no se usó clopidogrel, heparina de bajo PM ni inhibidores plaquetarios IIB-IIIa.

2. **VANQWISH:** (5) incluyó 920 pacientes con IAM no Q entre 1993 y 1995. El grupo conservador tuvo menos muerte o IAM no fatales a los 30 días y 1 año. Destacado: el 33% del grupo conservador fue revascularizado; la mortalidad quirúrgica a los 30 días en el grupo invasivo fue inaceptable (11,6%); escaso uso de *stents* e inhibidores plaquetarios IIB-IIIa; no se usó clopidogrel ni heparina de bajo peso. Excluyó la angina inestable que representa más del 80% de los SCA de nuestras unidades coronarias.

3. **FRISC II:** (6) entre 1996 y 1998 se incluyeron 2.457 pacientes con riesgo moderado y alto, “estabilizados” con tratamiento antitrombótico (incluyó dalteparina por 6 días en ambas ramas). En la rama invasiva, la mediana a la CCG fue de 4 días. A los 6 meses hubo una reducción significativa de muerte e IAM con la estrategia invasiva, a expensas del IAM. Hubo menos angina, menos necesidad de drogas antiisquémicas y menos reinternaciones. Destacado: mayor tasa de uso de *stents* (61%) y muy baja de inhibidores IIB-IIIa. En el grupo conservador se indicó CCG al 47% y se revascularizó al 37%; la mortalidad quirúrgica del grupo invasivo fue muy baja (2,1% al mes).

4. **TACTICS-TIMI 18:** (2) incluyó 2.220 pacientes entre 1997 y 1999. Todos recibieron inhibidores IIB-IIIa. El punto final (muerte, IAM no fatal y reinternación a los 6 meses) se redujo significativamente con la estrategia invasiva a expensas del IAM (se incluyó como criterio la troponina) y la reinternación por SCA. La estadía hospitalaria fue de 1 día menos en la rama invasiva. Destacado: se hizo CCG en el 61% y se revascularizó al 45% de la rama conservadora. En la rama invasiva, la CCG se realizó con una mediana de 22 horas, con uso elevado de *stents* (83%). La mortalidad quirúrgica fue del 3,6% al mes.

5. **RITA 3:** (3) incluyó 1.810 pacientes entre 1997 y 2001, con predominante riesgo moderado. Todos recibieron tratamiento antitrombótico, que incluyó enoxaparina. El grupo invasivo fue sometido a CCG con una mediana de 2 días. Uno de los puntos finales (muerte, IAM o angina refractaria a los 4 meses) se redujo significativamente con la estrategia invasiva, a expensas de la refractariedad. El otro (muerte o IAM a 1 año) no mostró diferencias. La rama invasiva tuvo menos infartos alejados e igualó a la conservadora al incluir los infartos posprocedimiento. El grupo invasivo tuvo menos angina y necesidad de drogas antiisquémicas. Destacado: en el grupo conservador se hizo CCG en el 48% y se revascularizó al 28% durante el primer año. Hubo uso alto de *stents* (88%) y bajo de inhibidores IIB-IIIa (25%). Mortalidad quirúrgica del 3% al mes. Importante: excluyó pacientes con CK x 2 previo a la aleatorización (seleccionó una población predominante de angina inestable).

6. **Conclusiones de la evidencia:** los estudios TIMI III-B y VANQWISH deben apartarse de esta controversia pues los tratamientos empleados no representan ninguno de los actuales. Además, en el último son todos infartos. Los estudios restantes mostraron una tasa elevada de CCG y revascularización en el grupo conservador (promedio CCG del 55% y revascularización del 40%), con muy baja mortalidad quirúrgica en el grupo invasivo. Ninguno mostró beneficios de esta estrategia en términos de mortalidad. Sólo se previnieron infartos y refractariedad isquémica. También se redujeron las reinternaciones, el uso de drogas antiisquémicas y los síntomas con la estrategia invasiva. Queda claro que dicha estrategia beneficia a los pacientes de mayor riesgo, entre otros, infradesnivel ST, marcadores séricos elevados, diabéticos, puntaje TIMI alto. Ninguno evaluó CCG muy precoz (< 24 horas).

### Algunas consideraciones sobre los "puntos finales" en los SCA

1. ¿A qué nos referimos cuando decimos alto riesgo? La respuesta es "progresión a infarto o muerte en el corto y mediano plazos". Tenemos que aceptar la inclusión del infarto, aunque no conduzca a la muerte. ¿Es poco importante un infarto no fatal? ¿No tiene consecuencias para el paciente, el médico, el hospital y/o la sociedad? Los estudios FRISC II, TACTICS-TIMI18 y RITA-3 no mostraron diferencias significativas en la mortalidad. Pero, ¿debemos buscar una reducción en este punto final cuando registros locales muestran una tasa de muerte de entre el 1,5% y el 1,7% en la fase hospitalaria y del 3,5% a los 6 meses? (7, 8) Metodológicamente, se requeriría una cifra de pacientes injustificable. Con respecto a infarto y muerte, RITA-3 no mostró diferencias pero sí lo hicieron FRISC II y TACTICS-TIMI 18 a favor del grupo invasivo.

2. Con respecto a la angina refractaria, sabemos que es un potente predictor de CCG en nuestro medio. (9, 11) Señala el momento de "cruzarse" de estrategia, generando procedimientos de urgencia a cualquier hora, frecuentemente con demoras y no siempre con buenos resultados. ¿Es simple derivar de urgencia a un centro de mayor complejidad? Evidentemente, la angina refractaria y eventual revascularización de urgencia deberían considerarse puntos finales de interés, dado que acarrear complicaciones importantes para el paciente, los médicos, el hospital y el sistema de salud.

3. Los estudios mencionados no incluyen análisis de "costo-eficacia" desde el punto de vista de la sociedad, que son los que consideran los cambios en la productividad, que tienen relación con la estadía hospitalaria, el ausentismo laboral, las reinternaciones, la persistencia de los síntomas, etc. ¿Internaciones más cortas, menos reinternaciones, menos angina, reinserción laboral más rápida deberían considerarse puntos finales? Todos los estudios muestran beneficios de la estrategia invasiva en estos aspectos. El análisis de costo-eficacia del estudio FRISC II realizado desde la perspectiva de la sociedad resultó favorable a ella. (10)

### ¿Cómo seleccionar a los pacientes que se benefician con una estrategia invasiva selectiva precoz?

Es fundamental plantear esta controversia en pacientes "coronarios agudos", que no es lo mismo que todo lo que se interna como angina inestable. Existe una tasa alta de internaciones innecesarias de pacientes que están "sanos" o tienen bajo riesgo y que se benefician con un tratamiento conservador. Por eso, los estudios analizados tienen criterios de inclusión que apuntan a ese objetivo.

La estratificación de riesgo inicial debería predecir lesiones severas de tres vasos o tronco y lesiones complejas (trombóticas) con amenaza de isquemia extensa capaz de llevar a la falla de bomba, inestabilidad eléctrica o refractariedad al tratamiento.

La troponina es un indicador de placa compleja, flujo coronario deficiente, número elevado de vasos y disfunción ventricular; (11) por eso conlleva un riesgo mayor de muerte, recurrencia isquémica y re-IAM. De hecho, los beneficios con tratamientos antitrombóticos agresivos y revascularización se han restringido a los pacientes con troponina elevada. (12-15) Por lo tanto, *en estos casos es importante el conocimiento precoz de la anatomía coronaria, y eventual revascularización.*

El ECG es útil para predecir la anatomía coronaria: *el infradesnivel del ST es predictor de lesiones severas de múltiples vasos y tronco; (16) también predice mayor riesgo y beneficio con la estrategia invasiva cuando se analiza cuantitativamente*, es decir, a mayor número de derivaciones o mayor sumatoria del infradesnivel, mayor riesgo. (17, 18) La inversión de la onda T en múltiples derivaciones también se asocia con riesgo elevado de infarto y muerte a los 6 meses. (18) Por lo tanto, *infradesnivel ST o inversión extensa de la onda T deberían guiar a la CCG y la revascularización.*

La integración de variables en puntajes de riesgo sirve para mejorar la precisión de las predicciones y optimizar la indicación de recursos de alta complejidad. Si la mitad de los pacientes van a ser sometidos a procedimientos invasivos de todos modos, ¿por qué no seleccionarlos al principio? Registros locales como ECLA 3, (19) PACS (8) y la Encuesta SAC 2002 (7) tienen una tasa de CCG en la etapa hospitalaria del 50%, sin diferencias en la indicación según el perfil de riesgo al ingreso.

La prueba de esfuerzo prealta, pilar de la estrategia conservadora, es útil para detectar obstrucciones coronarias severas, pero no suele identificar lesiones vulnerables, a veces "seudoestabilizadas". Tan es así que casi la mitad de los pacientes luego del alta en la estrategia conservadora recurren en síntomas y frecuentemente requieren intervenciones de urgencia. Marcadores serológicos como la PCR han demostrado ser predictores independientes de eventos en el seguimiento, probablemente mejores que las pruebas funcionales. En síntesis, *no hay evidencia detallada sobre la utilidad de estas últimas en pacientes inestables "enfriados"*. Hay mucha extrapolación de datos de pacientes coronarios crónicos, pero ya sabemos que los SCA tienen un comportamiento distinto. En la angina inestable, una prueba con isquemia no conocida previamente debería guiar a la CCG.

### Lo que viene: tratamiento invasivo selectivo precoz versus ultraprecoz

Una vez elegida la estrategia invasiva, se discute una modalidad de angioplastia "ultraprecoz" dentro de las primeras horas, reduciendo la estadía hospitalaria y otros gastos. Para ello se requiere la infusión de inhibidores plaquetarios IIb-IIIa, como *buffers* para neutralizar las complicaciones de la ATC realizada "en caliente". El estudio ISAR-COOL (20) asignó 410 pacientes con angina e infradesnivel ST y/o troponina positiva, a dos ramas con AAS, heparina IV, clopidogrel

y tirofiban, una de ellas durante 3 a 5 días (grupo “enfriamiento”) y la otra durante menos de 6 horas; en esos períodos se realizó CCG y eventual ATC. El punto final (muerte o IAM “extenso” a los 30 días) fue menor con la estrategia ultraprecoz, atribuido a eventos precaterismo en el grupo “enfriamiento”.

Evidentemente, el tratamiento invasivo ultraprecoz representa una modalidad promisorio que, aplicada a los pacientes de alto riesgo, apunta a nuevos objetivos como acortar la estadía hospitalaria y mejorar la relación costo-beneficio.

## CONCLUSIONES

Las limitaciones de recursos en algunos escenarios representan una barrera infranqueable que obliga a ser conservadores extremos, exigiendo una reducción en la mortalidad como única razón para aceptar a la estrategia invasiva. El planteo central no consiste en ser intervencionistas de rutina, sino en seleccionar los casos de mayor riesgo con predictores simples y no temer a las infrecuentes complicaciones de la CCG, considerando siempre que la mortalidad de la revascularización sea razonable en el hospital que se realice.

La estrategia invasiva debería elegirse ante predictores como la angina prolongada sin respuesta al tratamiento, o asociada con signos de insuficiencia cardíaca o nuevo soplo de insuficiencia mitral y también en casos con un patrón progresivo con episodios en CF III-IV. El ECG debería indicar CCG cuando presenta infradesnivel ST, inversión de la onda T en múltiples derivaciones, nuevo bloqueo de rama izquierda, taquicardia ventricular, marcapasos, y en ocasiones con otros confundidores (bloqueos de rama crónicos, hipertrofia ventricular severa). Finalmente, la elevación de los marcadores séricos también deberían guiar a la selección de la estrategia invasiva precoz.

En la controversia versión 2000, (1) el doctor Carlos Tajer destacó la importancia del conocimiento de la anatomía coronaria y también la muy baja tasa de complicaciones del cateterismo. Pero criticó fuertemente la tentación de “dilatar todo lo que está obstruido”, o sea el llamado “reflejo oculoestenótico”. Allí radica la “desconfianza” de los conservadores. Evidentemente, somos los intervencionistas los que debemos cambiar ese concepto. Dejando de lado ese punto, seguramente vamos a coincidir en que no existe controversia sobre el tratamiento invasivo selectivo en los pacientes de elevado riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Belardi J. ¿Todos los pacientes con angina inestable deben ser estudiados con coronariografía? *Rev Argent Cardiol* 2000;68:415-7.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. 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.
- Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002;360:743-51.
- No authors listed. 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 IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-56.
- Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1785-92. Erratum in: *N Engl J Med* 1998;339:1091.
- No authors listed. 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.
- Piombo A, Botto F, Fuselli J, Llois S, Charask A. Síndromes isquémicos agudos sin supradesnivel del segmento ST. Primera encuesta de unidades coronarias por Internet. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:396-401.
- Bazzino O, Navarro Estrada J, Botto F, Sosa Liprandi MI, Mitre S, Fuselli J, et al. A multimarker strategy using Troponin-T, C-reactive protein and Mioglobin improves risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2621 (abstract).
- Ferreirós ER, Kevorkian R, Fuselli JJ, Guetta J, Boissonnet CP, Di Toro D, et al. STRATEG-SIA Study Investigators and of the Sociedad Argentina de Cardiología. First national survey on management strategies in non ST-elevation acute ischaemic syndromes in Argentina. Results of the STRATEG-SIA study. *Eur Heart J* 2002;23:1021-9.
- Janzon M, Levin LA, Swahn E. Cost-effectiveness of an invasive strategy in unstable coronary artery disease; results from the FRISC II invasive trial. The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002;23:31-40.
- Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L; FRISC II (Fast Revascularization during InStability in CAD) Investigators. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-86.
- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623-9. Erratum in: *N Engl J Med* 1999;341:548.
- Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999;354:1757-62.
- Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, et al. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin t-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001;103:2891-6.
- Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1812-7.

16. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease; the FRISC II ECG substudy. The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002;23:41-9.
17. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905-15.
18. Gant López J, Gitelman P, Sosa Liprandi M y col. Subestudio Electrocardiográfico del Estudio PACS. XXIX Congreso Argentino de Cardiología, 2002.
19. Bazzino O, Díaz R, Tajer C, Paviotti C, Mele E, Trivi M, et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. The ECLA Collaborative Group. *Am Heart J* 1999;137:322-31.
20. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. 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.