

¿Los resultados de los estudios clínicos actuales modificaron la indicación de estabilización clínica inicial *versus* conducta intervencionista inmediata en los síndromes coronarios agudos?

Agonista

CARLOS D. TAJER

La estratificación de conductas en la angina inestable sigue siendo motivo de controversia. No se discute la capacidad de prevenir infarto o muerte de los tratamientos farmacológicos “basados en la evidencia” (aspirina, betabloqueantes, heparinas, clopidogrel, inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa), ampliamente investigada en ensayos clínicos de grandes dimensiones, (1) y tampoco se discute la excelencia de los procedimientos invasivos, que cada vez se asocian con menores complicaciones. (2) El desafío consiste en su articulación adecuada, en una comunidad determinada y frente al paciente individual; en una negociación entre la “teoría” emanada de los ensayos clínicos y la práctica de cada uno de los sistemas de salud y complejidades institucionales. La *Revista* de la SAC propuso actualizar la controversia publicada en el año 2000, (3) para tomar en cuenta las novedades de los últimos tres años. Las mayores en los últimos tres años han sido:

a) Los estudios TACTICS (4) (angina inestable o infarto no Q, todos medicados con tirofiban, aleatorización al ingreso) y RITA 3 (5) (excluyó infartos al ingreso, todos con 48-72 horas de tratamiento médico previo a la aleatorización), ambos de grandes dimensiones y que compararon estrategia invasiva *versus* conservadora. En ambos no se observó reducción de la mortalidad, en el TACTICS hubo reducción de infarto y en ambos estudios la intervención sistemática previno recurrencias anginosas y reinternaciones.

b) El estudio CURE, (6) que evaluó clopidogrel *versus* placebo, al demostrar reducción de la incidencia de infarto (incluso infarto Q). También se redujo la recurrencia anginosa, sin impacto sobre la mortalidad.

c) El intento de definir nuevos criterios de categorización de riesgo inicial como el puntaje de TIMI, (7) y la aceptación global de la utilidad de la troponina.

d) Dos estudios de pequeñas dimensiones, VINO (8) e ISAR-COOL, (9) y un registro, (10) que informaron que en el infarto con ST deprimido persistente o en la angina inestable de riesgo (ST deprimido y/o troponina elevada) la estrategia invasiva inicial (< 12 horas) tuvo mejores resultados que la diferida (luego de 48-72 horas de “enfriar” el cuadro).

e) El metaanálisis de inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa que demostró un gran beneficio en pacientes que son derivados a intervenciones.

f) El uso progresivo de *stents* en general, su asociación con clopidogrel y recientemente con drogas, que mejoraron los resultados agudos y alejados de la angioplastia.

g) La nueva definición de infarto propuesto por el Comité Europeo-Norteamericano. (11) El Consenso de la SAC (en prensa) ha preferido no utilizarla por las múltiples consecuencias que induce (incremento de la tasa de infartos, a expensas de pequeñas extensiones, sin onda Q y baja mortalidad, [12] sobrestimación de los efectos adversos con intervenciones, confusión en la interpretación del beneficio en los ensayos clínicos, etc.) y propone mantener la independencia como grupo de los pacientes cuyo único criterio de infarto es derivado de la nueva clasificación.

Discutiremos algunos aspectos de esta nueva información, y su influencia sobre la toma de decisiones que se discute en la controversia.

Análisis de los ensayos controlados que compararon tratamiento invasivo *versus* conservador. Un nuevo metaanálisis

A fines de 2002 se publicó un metaanálisis de ensayos que compararon estrategias invasivas *versus* conservadoras. (13) A los fines de esta controversia lo actualizamos con la inclusión del estudio RITA 3. Los resultados se exponen en las Tablas 1 y 2 y en la Figura 1.

Estos ensayos evalúan pacientes que no tienen indicación precisa de cateterismo o intervención precoz: en los estudios FRISC II y RITA 3 la inclusión fue luego de 48-72 horas; ante la recurrencia, los pacientes eran derivados a conductas invasivas y no se incluían en el estudio. La recurrencia implica riesgo elevado; (14) la inclusión sólo de pacientes con buena respuesta inicial al tratamiento selecciona pacientes de bajo riesgo (mortalidad muy baja, 1% a 2%, incluidas las intervenciones).

En resumen:

1. El tratamiento invasivo se asocia con un incremento de la mortalidad aguda en el límite de la significación estadística, sin efectos beneficiosos sobre la mortalidad al año.

2. Existe una tendencia a reducción de la incidencia de infarto en los primeros doce meses, aunque las definiciones de infarto han sido heterogéneas. Existe una clara heterogeneidad entre la reducción aguda del infarto en el estudio TACTICS y el incremento en el resto. El estudio TACTICS utilizó criterios refutados

Tabla 1
Resultados del metaanálisis de los cinco estudios sobre tratamiento invasivo versus conservador.
Tasas de mortalidad y evento combinado muerte o infarto a 30 días y a seis 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 30-36 días c/FRISC	105/4.433 (2,37%)	84/4.447 (1,89%)	1,25 (0,94-1,7)	NS
Mortalidad 6 - 12 meses	193/4.433 (4,35%)	191/4.446 (4,3%)	1,01 (0,83-1,22)	NS
Infarto o muerte 30-36 días	206/3.211 (6,4%)	214/3.212 (6,7%)	0,96 (0,8-1,16)	NS
Infarto o muerte 6-12 meses	467/4.418 (10,9%)	529/4.438 (12,3%)	0,89 (0,79-1)	0,04
Infarto a 30 días	205/4.430 (4,6%)	203/3.531 (5,3%)	0,88 (0,74-1,06)	NS
Infarto 6-12 meses (5 estudios)	306/4.430 (6,9%)	380/4.446 (8,6%)	0,81 (0,7-0,95)	0,01

* En la evaluación a treinta días se realizan dos análisis: en el primero se excluye el estudio FRISC II, por la imposibilidad de rescatar ese dato de la publicación en forma directa y el segundo se considera el punto en la curva derivado de los gráficos publicados, lo cual puede ser algo inexacto.

Tabla 2
Metaanálisis
Infarto y muerte en la comparación de estrategias invasivas versus conservadoras en
cada estudio individual expresadas en odds ratio e IC del 95%

Estudio	Seguimiento (en meses)	IAM o muerte	Muerte	IAM
TIMI 3-B	12	0,88 (0,64-1,2)	0,92 (0,55-1,53)	0,88 (0,61-1,26)
VANQWISH	23	1,16 (0,87-1,55)	1,42 (0,98-2)	0,87 (0,62-1,2)
FRISC-2	6	0,75 (0,58-0,97)	0,64 (0,38-1,08)	0,75 (0,56-0,99)
TACTICS	6	0,74 (0,55-1)	0,94 (0,59-1,48)	0,67 (0,47-0,97)
RITA-3	12	0,91 (0,67-1,25)	1,16 (0,75-1,80)	0,79 (0,51-1,22)

luego para la definición de infarto, que inducen a un beneficio ficticio. (15)

3. No se expresa en la Tabla, pero la estrategia invasiva se asocia con menor necesidad de nuevas intervenciones en el seguimiento, en coincidencia con la experiencia clásica: uno de cada tres pacientes tratados en forma conservadora requerirá una intervención por angina recurrente de reposo o angina de esfuerzo en la evolución.

Tomada en forma general, la estrategia de coronariografía sistemática e intervención de acuerdo con la anatomía no ha demostrado reducción de muerte o infarto, aun considerando los últimos estudios que han tenido tasas de mortalidad quirúrgica muy bajas, inferiores al 3,6%, e incluso al 1,2% en el estudio FRISC II. Si embargo, los pacientes con mayores riesgos son los más beneficiados por las estrategias invasivas.

Caracterización de riesgo en la angina inestable y el infarto no Q

El aporte pionero del doctor Carlos Bertolasi nos permitió entender ya hace décadas que los pacientes con angina inestable configuraban un grupo heterogéneo, con subgrupos de bajo riesgo de infarto (angina progresiva) y otros muy elevado (angina de reciente comienzo, síndrome intermedio).

Son criterios incorporados a la práctica considerar de riesgo inicial (por la gravedad del episodio) la angina reiterada en las últimas horas, episodios prolongados, falta de respuesta a los nitratos, dolor en curso al ingreso, cambios del segmento ST, cuando ya venían recibiendo tratamiento previo, signos de insuficiencia cardíaca durante el dolor y, en los últimos años, troponina elevada en la angina inestable. Los pacientes con infarto no Q tienen un riesgo tres a cuatro

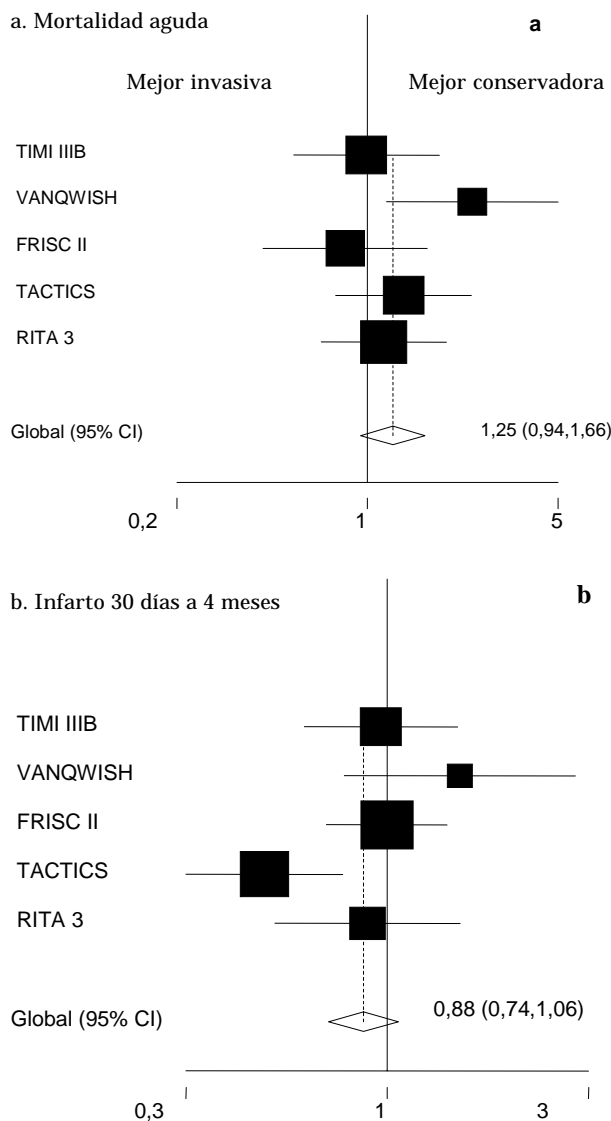


Fig. 1. Metaanálisis de los efectos precoces de una conducta intervencionista versus conservadora en la angina inestable. **a.** Mortalidad aguda: se consideró la mortalidad de 30 días. Se observa una tendencia a incremento de la mortalidad con la intervención que en un solo estudio (VANQWISH) se asoció con un incremento significativo. La tendencia no se revirtió en los estudios más recientes como RITA 3 o TACTICS. **b.** Infarto durante el período precoz. Existe una tendencia a reducción de la incidencia de infarto pero influida sólo por el estudio TACTICS, con una definición de infarto posteriormente refutada.

veces mayor de mortalidad que las anginas inestables y el aporte de la troponina en este grupo es menor y redundante.

En la práctica y en toda la literatura internacional se asigna una gran relevancia a la mala respuesta inicial al tratamiento médico, que multiplica varias veces el riesgo de infarto y muerte. Asimismo, se suman como criterios "crónicos" de riesgo la coronariopatía previa, en particular la cirugía o la angioplastia pre-

via, la diabetes, la edad avanzada, la mala función ventricular, etcétera.

Se ha intentado resumir la caracterización de riesgo en puntajes, como el TIMI SCORE: 7 criterios (edad > 65 años, tres o más factores de riesgo clásicos, coronariopatía conocida, aspirina previa al evento, cambios del segmento ST y troponina). (16) A cada uno se le asigna un punto y se consideran riesgo alto los puntajes 5-7. Es de notar la escasa precisión para el paciente individual del score: el área bajo la curva ROC es de sólo 0,63. Tirar una moneda tiene un área ROC de 0,50, se considera método fallido entre 0,50 y 0,60 y pobre entre 0,60 y 0,70. ¿Por qué es pobre la predicción individual? Justamente por la importancia de la respuesta inicial evolutiva. En la encuesta SAC 2000 se analizó el puntaje de TIMI y la implicación de la recurrencia precoz: la incidencia de infarto o muerte evolutiva fue del 2,2%, el 2,3% y el 6,4% en los grupos con score bajo, medio y alto, respectivamente, cuando *no* presentaron angina recurrente precoz. En los mismos grupos, ante la recurrencia precoz, la incidencia de infarto o muerte ascendió al 20%; es decir, multiplicó en forma notable el riesgo de infarto o muerte en los tres grupos de riesgo inicial (*odds ratio* 13, 12 y 3,7, respectivamente). (17)

Este análisis no resta valor al TIMI para comparar estudios de angina inestable. Sin embargo, desde el punto de vista individual sólo funciona en forma adecuada en pacientes con puntajes muy elevados, obvios clínicamente. Por eso puede llevar a error la interpretación propuesta por el estudio Estrateg-SIA, (18) que afirma que en la Argentina se intervienen igualmente pacientes de bajo riesgo y alto riesgo (inicial) considerándolo una conducta inadecuada, sin tomar en cuenta que la decisión está condicionada por la evolución clínica en los primeros días. *Esta evolución tiene relación con el riesgo al ingreso pero no está contenida en la información inicial.*

Estrategias comunitarias y otra mirada para la controversia estrategia invasiva versus conservadora en la angina inestable

Las estrategias varían entre los diferentes países y entre los diferentes sectores sociales y niveles de recursos cuando la medicina no es equitativa y sigue las leyes del mercado. Los condicionamientos locales influyen las decisiones a un punto tal que el doctor Eugene Braunwald se permitió responder, ante una pregunta sobre el impacto del FRISC II (que sugiere "enfriar" durante dos días y luego efectuar cateterismo), que esto es impracticable en los Estados Unidos, dado que el MEDICARE (equivalente a nuestro PAMI) no reconocería para su pago los primeros días de internación. Cada comunidad debe analizar la información y adaptarla a su realidad. Es cierto también que la Argentina tiene uno de los peores sistemas imaginables de salud, absolutamente desigual y combinado. Partiendo de esta realidad, podría proponerse entonces un enfoque que oriente la controversia desde una mirada comunitaria:

1. ¿Los pacientes con angina inestable pueden tratarse en instituciones sin disponibilidad de recursos invasivos?

En general, la evolución con tratamiento médico es buena poblacionalmente en los primeros días. Existe, sin embargo, un porcentaje de pacientes que acuden con un cuadro de muy alto riesgo inicial (1%-3%), que requieren conductas rápidas para corregir la situación. Un 10% aproximadamente cursará con angina refractaria en los primeros días y un 30%-40% tendrá angina de esfuerzo o recurrencias anginosas en los primeros meses. Es ideal que la institución tenga acceso a la derivación en forma inicial (infrecuente) o diferida (frecuente) a centros con alta complejidad. Los pacientes con buena respuesta al tratamiento médico inicial y buena capacidad funcional luego tienen buen pronóstico en todos los registros y ensayos prospectivos y pueden ser tratados en forma no invasiva.

2. ¿Deben aplicarse estrategias invasivas en todos los pacientes que se internan en instituciones de alta complejidad?

Las ventajas de una estrategia invasiva sistemática precoz aún no se ha establecido en términos de muerte o infarto para toda la población. La estrategia invasiva, sin embargo, permite una resolución más rápida del problema, al prevenir anginas recurrentes y reinternaciones en la evolución. Los pacientes que suman criterios de alto riesgo inicial, en los puntajes o mejor a través de una mirada abarcadora y experimentada de su historia y preferencias, tienen mejor evolución con estrategias invasivas. Por supuesto que este resultado es dependiente del operador, los recursos tecnológicos y el volumen de trabajo de la institución. (19) Se discute en este momento en los países con medicina de mercado si tiene sentido seguir habilitando centros pequeños; los países con medicina socializada cuentan en general con centros de alto volumen y buenos resultados, como los verificados en el FRISC II (Suecia) y los altos niveles técnicos en los estudios PRAGUE (20) (República Checa). Es fundamental que los esfuerzos locales, como los encarados a través de las diferentes redes de investigación, las encuestas CONAREC, etc., nos permitan conocer la realidad de los resultados de las estrategias en nuestro país.

Un tema siempre difícil de abordar en un medio tan complejo y falto de equidad como el nuestro es el costo de las estrategias invasivas iniciales, que implican inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa, cateterismo, angioplastia y colocación de *stents* (todos cotizados en miles de dólares), que a mi juicio no resistirían un análisis de costo-beneficio comunitario para la situación actual de nuestro país, en el que el valor del salario medio es de 130 dólares y la consulta médica cardiológica del sistema no supera los 3 a 5 dólares.

3. Si se van a aplicar estrategias invasivas, ¿tiene sentido diferir la conducta luego de un período de "enfriamiento" o es mejor actuar de inmediato?

No existe información suficiente para responder esta pregunta, y sería deseable que esta posibilidad pueda evaluarse en ensayos controlados de proyección comunitaria.

Como resumen final, tanto la caracterización del riesgo (troponina), como el tratamiento invasivo y conservador han tenido avances en los últimos años. La selección de conductas puede estratificarse de acuerdo con el riesgo inicial o evolutivo, la disponibilidad de recursos y la excelencia de los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tajer C, Mauro V, Charask A. Tratamiento de la angina inestable. En: Doval H, Tajer C: Evidencias en Cardiología III. Ediciones GEDIC; 2003.
2. Investigadores ESMUCICA. Estudio multicéntrico de cirugía cardíaca. Pacientes coronarios. Rev Argent Cardiol 1999;67:605-16.
3. Belardi J, Tajer C. ¿Todos los pacientes con angina inestable deben ser estudiados con coronariografía? Rev Argent Cardiol 2000; 68:415-7.
4. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al; TACTICS (Treat Angina with Agravastat 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.
5. 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.
6. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502.
7. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000;284:835-42.
8. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, Jiresova E, Dvorak J, Polasek R, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study. Eur Heart J 2002;23:230-8.
9. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehili 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.
10. Scull GS, Martin JS, Weaver WD, Every NR. Early angiography versus conservative treatment in patients with non-ST elevation acute myocardial infarction: MITI Investigators. Myocardial Infarction Triage and Intervention. J Am Coll Cardiol 2000;35:895-902.
11. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined. A Consensus Document. JACC 2000;959-69.
12. Graven T, Kruger O, Bronstad G. Epidemiological consequences of introducing new biochemical markers for detection of acute myocardial infarction. Scand Cardiovasc J 2001;35:233-7.
13. Tajer C, Doval H, Mauro V, Charask A, Hirschson Prado A, Gagliardi J y col. Estrategias invasivas comparadas con estrategias

conservadoras en la angina inestable y el infarto sin elevación del ST al ingreso. Metaanálisis. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:347-61.

14. 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.

15. Pérez de Arenaza D, Bakhai A, Flather M. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1573 (carta).

16. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42.

17. Charask A, Mauro V, Tajer C y col. ¿Riesgo al ingreso o evolutivo? Necesidad de una nueva lectura clínica. Consejo de Emergencias y

Área de Investigación. Encuesta SAC 2000. XXIX Congreso Argentino de Cardiología 2002.

18. 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.

19. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-37.

20. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. "PRAGUE" Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial- PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.