

En los pacientes con enfermedad coronaria y angina crónica estable se debe realizar angioplastia además del tratamiento médico óptimo

Agonista

JORGE BELARDI^{MTSAC}

“...pocas cosas generan más angustia a un médico que estar junto a un paciente que lo mira ansioso pidiéndole ayuda para aliviar el dolor que no puede calmar... el pesar que siente el médico sirve como un estímulo constante y urgente en la búsqueda de las causas que lo generan y de la manera en que éste puede ser aliviado”.

T. L. BRUNTON (1)

La angina de pecho, descrita por primera vez por Heberden (2) en 1768, es la manifestación clínica cardinal de la enfermedad coronaria y alrededor del 50% de los pacientes se presentan inicialmente con angina crónica estable (ACE). (3) No existía tratamiento efectivo hasta que Brunton, en 1867, introdujo el nitrato de amilo. (1) Las drogas para el tratamiento de la ACE estuvieron disponibles mucho más tarde; primero con los nitratos de acción prolongada y los betabloqueantes en los años sesenta, seguidos por los bloqueantes cálcicos una década después.

En lo que respecta a la revascularización miocárdica, el intervencionismo coronario percutáneo, si bien es una técnica más joven que la cirugía coronaria, ya cuenta con treinta años de experiencia.

Desde la primera angioplastia coronaria (ATC) realizada en 1977 por Andreas Gruentzig, (4) hemos asistido a grandes avances en este campo. Gracias al perfeccionamiento técnico, a la mayor experiencia global, a la aplicación universal del *stent* y a la disponibilidad reciente de los *stents* farmacológicos, se ha logrado reducir los resultados subóptimos inmediatos, la necesidad de cirugía coronaria de urgencia, las tasas de oclusión subaguda y de reestenosis, para alcanzar en la actualidad los mejores resultados de la historia.

Desde entonces, la expansión de esta técnica de revascularización ha sido enorme y continúa creciendo.

Es claro el papel de la ATC en los pacientes con síndromes coronarios agudos en la reducción de la incidencia de muerte e infarto; (5-8) sin embargo, en pacientes con ACE continúa siendo motivo de controversia.

¿QUÉ NOS DICE LA EVIDENCIA PRE-COURAGE?

“La ATC es más efectiva que el tratamiento médico (TM) en la reducción de eventos que afectan la calidad de vida (angina, capacidad de ejercicio); sin em-

bargo, no disminuye el riesgo de muerte o IAM en pacientes con ACE” (9) (Figura 1).

Esto surge de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que compararon TM *versus* ATC exclusivamente (AVERT, [10] RITA-2, [11] ACME [12]) y del análisis del grupo TM y ATC de los estudios llamados “híbridos” (MASS [13] y MASS-II [14]) que incluían un tercer grupo asignado a cirugía.

Estos ECA fueron iniciados a finales de los años ochenta, contexto histórico diferente del presente, no sólo por el menor éxito del procedimiento, sino también por una tasa variable de utilización de *stents*: en los estudios MASS y AVERT se realizó ATC con balón, mientras que en los estudios RITA-2 y MASS-II se utilizaron *stents* en el 9% y el 72%, respectivamente.

Fundamentalmente fueron realizados en una población de bajo riesgo global.

Clínicamente, la diferenciación más simple del curso evolutivo de la ACE se efectúa por el grado de restricción que impone la angina a las actividades diarias. La mayoría de los pacientes estaban en CF I-II, incluso el 20% de los pacientes del estudio RITA-2 eran asintomáticos.

Con respecto a los factores funcionales, sólo el estudio MASS II incluyó un 40% de pacientes con isquemia en las pruebas de esfuerzo.

Finalmente, desde el punto de vista anatómico, la función ventricular y el número de vasos enfermos son los predictores más poderosos de la sobrevida a largo plazo. La mayoría de los pacientes enrolados en estos estudios tenían función ventricular conservada; sólo el 6% de los pacientes del RITA-2 tenían disfunción sistólica ventricular.

Con respecto al número de vasos enfermos, el MASS-II y el RITA-2 fueron los únicos que incluyeron pacientes con enfermedad de tres vasos (58% y 7%, respectivamente).

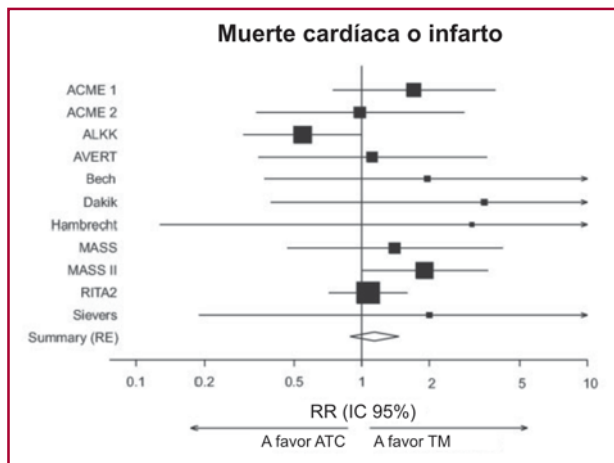


Fig. 1. Comparación de ATC versus TM en mortalidad cardíaca e infarto según metaanálisis de Kastritis y colaboradores. (9)

Estas características poblacionales se reflejan en una tasa de muerte cardíaca del 0,7%/año en la rama ATC y del 0,6%/año en el grupo TM en el RITA-2 y del 0,58%/año en el MASS para la rama TM.

EL PORQUÉ DE ESTOS RESULTADOS: LA IMPORTANCIA DE ESTRATIFICAR EL RIESGO

La ACE incluye una variada gama de pacientes, es responsable de una mortalidad anual del 0,5-4% (15) y su evolución comprende una continuidad fisiopatológica y clínica con un sentido general de avance unidireccional desde lo isquémico hasta lo necrótico. Los estadios parciales y el resultado final dependen de lo que le acontezca al miocardio y éste depende, en gran medida, de la evolución anatómica que sufren las arterias coronarias por la aterosclerosis.

Por ello, el pronóstico individual puede variar considerablemente, de ahí la importancia de realizar una estratificación de riesgo adecuada de los pacientes, fundamento pronóstico y razón de las estrategias terapéuticas.

Esto, obviamente, constituye un gran desafío clínico, ya que en el subgrupo de pacientes de bajo riesgo, definido por una mortalidad < 1%/año, este valor es poco modificable por las terapéuticas más agresivas, como por ejemplo las estrategias de revascularización, mientras que aquellos pacientes con indicadores de alto riesgo plantean la necesidad de reducir una mortalidad mayor y justifican la implementación de tratamientos más agresivos.

¿QUÉ APORTÓ EL ESTUDIO COURAGE?

El estudio COURAGE (16) generó mucha expectativa, no sólo por utilizar en forma sistemática *stents*, sino por implementar un TM óptimo en comparación con el de años anteriores. Evaluó el papel de la ATC más el TM agresivo versus TM solo en pacientes con

ACE en CF I-III, indicaciones para ATC clase I o IIa según las guías ACC/AHA, (17) lesión severa de por lo menos un vaso y evidencia objetiva de isquemia en pruebas funcionales.

Y concluyó que "... si bien la adición de la angioplastia al TM óptimo redujo la prevalencia de angina, no redujo las tasas de mortalidad, infarto no fatal u hospitalización por síndrome coronario agudo".

A priori parece una población de mayor riesgo que la de los estudios previos, pero, clínicamente, la edad media fue de 62 ± 5 años y el 78% estaban asintomáticos o en CF I-II (12%, 29,6% y 36,7%, respectivamente).

Desde el punto de vista anatómico, la fracción de eyección media fue del $62\% \pm 5\%$ y, globalmente, el 35% tenían enfermedad de 1 vaso, el 39% de 2 y el 25% de 3 vasos.

A pesar de ser un ensayo más actual, en el grupo ATC, de los 1.149 pacientes, ésta se realizó con éxito en 1.076 pacientes (93%); de ellos, el 94% recibió *stents*, representando en realidad el 87% del total de los pacientes del grupo, con un éxito clínico del 89%.

En ambas ramas, el TM logró un control exitoso de los factores de riesgo (TA < 130/85, LDL 60-85 mg/dl, HDL > 40 mg/dl y triglicéridos < 150 mg/dl, HbA1c < 7%, abandono del cigarrillo), con una alta tasa de adherencia, sumado a un plan de ejercicio intensivo.

No hubo diferencias en la mortalidad total entre el grupo ATC y TM a una media de seguimiento de 4,6 años (7,6% versus 8,3%, respectivamente). El 2,2% de las muertes del grupo TM se debieron a causas cardíacas, lo que implica una tasa de mortalidad cardíaca del 0,4%/año. En el peor de los escenarios, si sumáramos el 3,8% de las muertes de causa desconocida, seguiría siendo baja (0,7%/año) (Tabla 1).

Parecería que se comparó el mejor tratamiento médico con la peor angioplastia, dada por una baja tasa de éxito clínico, un 87% de uso de *stents* y un uso mínimo de *stents* farmacológicos.

Cabe agregar que el 9% y el 16% de los pacientes se perdieron del seguimiento al año y a los 2 años, respectivamente, y que el 30% de los pacientes del grupo TM se cruzó de rama, cuando por el diseño del estudio se esperaba que fuera el 6%, datos que dificultan un análisis correcto.

¿ESTOS ESTUDIOS SON APLICABLES A TODOS LOS PACIENTES CON ACE? PROBLEMAS DE LA EVIDENCIA

Si bien la evidencia es útil para guiar el tratamiento, posee limitaciones. Las poblaciones de los ECA son seleccionadas y en parte reflejan poco el mundo real, lo que los hacen aplicables sólo a las poblaciones evaluadas.

El estudio MASS II incluyó el 2,9% de los 20.769 pacientes evaluados, y el ACME sólo el 4%.

Al respecto, los autores del estudio COURAGE dicen: "... en el ACME fueron incluidos el 4% de los pacientes evaluados, lo que lleva a una preocupación

Tabla 1. Resultados mortalidad e infarto no fatal y mortalidad total y según las distintas causas. * No informan *hazard ratio* ni valor de p (16)

Resultados	N° de eventos		HR (IC 95%)	p	Riesgo acumulado a 4,6 años	
	ATC (n = 1.149)	TM (n = 1.138)			ATC (%)	TM (%)
Muerte e IAM no fatal	211	202	1,05 (0,87-1,27)	0,62	19	18,5
Mortalidad total	85	95	0,87 (0,65-1,16)	0,38	7,6	8,3
Cardíaca (*)	23	35			2	3
Otras *	45	51			3,9	4,5
Causa desconocida (*)	17	19			1,5	1,7

obvia acerca de la posibilidad de generalizar los resultados a la práctica diaria”. Sin embargo, el estudio COURAGE no fue la excepción, sólo el 6% de los pacientes evaluados fueron seleccionados (2.287 de 35.539 pacientes).

CONCLUSIÓN

Los ECA “históricos” y el “actual” COURAGE, con sus limitaciones, evaluaron el papel de la ATC y el TM en un subgrupo de pacientes con ACE de bajo riesgo. Para ellos, la ATC continúa siendo una estrategia terapéutica para mejorar la calidad de vida, objetivo para nada despreciable. El relativo buen pronóstico de este subgrupo de pacientes le dificulta a la ATC la demostración de beneficios en términos de mortalidad, de la misma manera que no se ha podido demostrar el beneficio pronóstico de la CRM en comparación con el TM en pacientes de bajo riesgo (mortalidad anual < 1%). (18)

En la actualidad es aceptable que todos los pacientes con ACE reciban TM y, según lo aprendido del estudio COURAGE, el más agresivo posible, enfocado desde el punto de vista de la prevención secundaria, sin pretender incluir a la ATC como parte de él, sino utilizarla como una estrategia de revascularización en pacientes en los que el riesgo, evaluado adecuadamente, ya sea por el número de vasos enfermos, monto isquémico, función ventricular o refractariedad de los síntomas, lo justifique.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brunton TL. On the use of amyl of nitrate in angina pectoris. *Lancet* 1867;2:97-8.
2. Heberden W. Some account of a disorder of the heart. *M Tr Roy Coll Physicians* 1768;2:59.
3. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972;29:154-63.
4. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-8.
5. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al; American College of Cardiology/American Heart Association

Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction— executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.

6. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
7. 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.
8. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-17.
9. Katrissis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non acute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-12.
10. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:70-6.
11. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997;350:461-8.
12. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992;326:10-6.
13. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600-5.
14. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743-51.
15. Brunelli C, Cristofani R, L'Abbate A. Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study OD1). *Eur Heart J* 1989;10:292-303.

16. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.

17. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Cardiology/American Heart Association/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. ACC/AHA/SCAI

2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006;113:156-75.

18. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.

Antagonista

JUAN GAGLIARDI^{MTSAC}

“Primum non nocere”

Una de las características principales de los pacientes con enfermedad coronaria y angina crónica estable es justamente el bajo riesgo que conlleva su estabilidad clínica. Cualquier intervención que implique un riesgo mayor del 1% al 3% por año de infarto y muerte que tienen estos pacientes no está justificada. El tratamiento agresivo inicial con angioplastia lleva implícito un riesgo de eventos periprocedimiento (infarto y muerte) y el éxito clínico dependerá de la experiencia y la habilidad del grupo tratante. En el estudio COURAGE, el éxito clínico fue del 89% con el 3% de infarto periprocedimiento (0,8% en el grupo tratamiento médico) y, en nuestro medio, el Registro CONAREC XIV (1) informa una tasa de fracaso del procedimiento y de eventos intrahospitalarios del 9%.

Uno de los objetivos principales del tratamiento de la angina crónica estable es disminuir la incidencia de eventos duros como la muerte o el infarto no fatal. Sin embargo, la revascularización sistemática con angioplastia coronaria no ha demostrado prevención de eventos, aun en pacientes muy sintomáticos.

Sólo la presencia de isquemia significativa demostrada por estudios complementarios o una mala calidad de vida determinada por una pobre clase funcional pueden justificar el intento de una revascularización. Obviamente, en la evaluación del riesgo y el eventual beneficio de la revascularización de los pacientes coronarios con angina crónica estable deberán tenerse en cuenta múltiples factores como la carga genética, la asociación de factores de riesgo, la edad del paciente, la antigüedad de la enfermedad, la presencia de arteriopatía periférica, los resultados de los estudios complementarios, la función ventricular izquierda, etc. (2)

De hecho, existen claras indicaciones de revascularización en los pacientes con angina crónica esta-

ble, como la enfermedad de tronco de la coronaria izquierda y 3 vasos, lesión proximal de la DA, la presencia de isquemia de alto riesgo, síntomas no controlables con la medicación habitual, etc., donde la revascularización ha demostrado que es claramente superior al tratamiento médico (3) si bien muchos de los trabajos que dieron origen a estas conclusiones son de los años setenta y ochenta.

Sin embargo, en la práctica, los pacientes estables representan el 36,3% de las ATC que se realizan en centros con residencia según datos del registro CONAREC XIV. El 55,2% de esos pacientes son totalmente asintomáticos y sólo el 53,9% tienen pruebas funcionales que justifican la revascularización (19,2% con criterios de alto riesgo).

El tratamiento médico ha progresado mucho y en la actualidad previene en gran medida la incidencia de muerte e infarto en pacientes anginosos. Así, la mortalidad actual por enfermedad coronaria sintomática y lesiones severas es, a los 5 años, la mitad de la de las series de la década de los setenta (15,8% en 1975 (3) *versus* 8,3% en 2005). (4)

Varios estudios que compararon ambas estrategias de tratamiento en pacientes coronarios estables fueron incluidos en el metaanálisis publicado por Kastritsis y colaboradores. (5)

Analizaron 11 estudios que incluyeron un total de 2.950 pacientes (1.476 en el grupo angioplastia y 1.474 en el grupo de tratamiento médico), predominantemente hombres, jóvenes (edad promedio 53 a 61 años), oligosintomáticos o asintomáticos y la mayoría tenía lesiones de 1 o 2 vasos con buena función ventricular. La proporción de pacientes diabéticos varió en los estudios del 0% al 30% y algunos incluyeron pacientes con historia de infarto reciente (menos de 3 meses). La cantidad de pacientes en el grupo angioplastia que recibió *stent* fue aumentando significativamente en los estudios más recientes.

Tabla 1. Angioplastia versus tratamiento médico conservador. Metaanálisis (modificado de cita [5])

Evento	PCI		TM		RR	IC 95%	p
	N° eventos	%	N° eventos	%			
Mortalidad total	95	6,44	101	6,86	0,94	0,72-1,24	0,68
Muerte CV o IM	126	8,54	109	7,39	1,17	0,88-1,57	0,28
IM no fatal	87	5,89	66	4,48	1,28	0,94-1,75	0,12
CRM	109	7,38	106	7,19	1,03	0,80-1,33	0,82
ATC	219	14,86	243	16,46	0,88	0,80-1,90	0,34

El metaanálisis confirma que la ATC no ofrece ningún beneficio en términos de muerte, infarto o necesidad de revascularización (Tabla 1).

Se observó una tendencia a mayor incidencia de infarto en la rama angioplastia, probablemente relacionada con el riesgo del procedimiento. El metaanálisis no muestra superioridad de la angioplastia, incluso cuando el análisis se limitó a los ensayos que utilizaron *stents*.

La disponibilidad de *stents* en el grupo angioplastia no marcó diferencias en ninguno de los puntos finales analizados: muerte: RR 0,89 (IC 95% 0,33-2,36), infarto: RR 1,32 (0,81-2,15), cirugía: RR 0,99 (0,35-2,77) y nueva angioplastia: RR: 1,42 (0,67-3,00).

En el grupo angioplastia se observó una reducción significativa en el riesgo de muerte (RR: 0,40 [0,17-0,95]; p = 0,037) y de angioplastia subsecuente (RR: 0,42 [0,20-0,91]; p = 0,029) sólo en los dos estudios que incluyeron exclusivamente pacientes con infarto reciente. (6, 7)

Por lo tanto, la intervención percutánea no disminuye la mortalidad ni el riesgo de infarto en el seguimiento de pacientes con enfermedad coronaria estable, excepto para aquellos con un infarto de miocardio reciente.

Esto se debe a que en el contexto de los síndromes coronarios agudos la ATC salva vidas al resolver las placas complicadas, pero no resuelve las pequeñas placas vulnerables, sobre las cuales el tratamiento médico intensivo y el manejo de los factores de riesgo coronario podrían tener un efecto muy favorable al reducir la vulnerabilidad.

El estudio COURAGE buscó determinar si la ATC más tratamiento médico óptimo reduce el riesgo de muerte e infarto en pacientes con enfermedad coronaria estable en comparación con el tratamiento médico óptimo solo.

Incluyó 2.287 pacientes (casi el total de los pacientes incluidos en el metaanálisis de 2005), el 12% asintomático, el 23% en CF III, el 35% en CF II y el 30% en CF I. El 95% de los pacientes tenía evidencia objetiva de isquemia y el resto tenía angina en CF III y estenosis severa en la CCG, por lo que no se les realizó prueba evocadora de isquemia. En los que se efectuó prueba evocadora, el 90% tenía uno (23%) o múltiples (66%) defectos reversibles.

El 35% tenía compromiso de la DA proximal y el 69%, lesión de 2-3 vasos. El 94% de los pacientes del grupo ATC recibió al menos un *stent* con un éxito clínico inicial (éxito angiográfico sin eventos intrahospitalarios) del 89%. Luego de una mediana de seguimiento de 4,6 años no se observaron diferencias en el punto final principal del estudio de muerte o infarto (19% en el grupo ATC versus 18,5% en el grupo tratamiento médico, HR 1,05 [0,87-1,27]; p = 0,62).

Tampoco hubo diferencias en la incidencia de muerte, infarto, *stroke*, hospitalización por síndrome coronario agudo analizados en forma individual. El grupo ATC tuvo una tasa de reintervenciones (ATC o CRM) del 21,1%, mientras que en los pacientes del grupo tratamiento médico fue del 32,6% (HR 0,60 [0,51-0,71]; p < 0,001).

Estos resultados fueron homogéneos en todos los subgrupos de riesgo analizados, por lo que una estrategia de tratamiento inicial con ATC agregada al tratamiento médico no redujo el punto final primario de muerte o IAM ni los eventos cardiovasculares mayores en comparación con el tratamiento médico óptimo.

Aunque el grado de alivio de la angina fue significativamente mayor en el grupo ATC (66% de pacientes libre de angina en el grupo ATC versus el 58% en el grupo tratamiento médico al final del primer año de seguimiento, p < 0,001), hubo una mejoría sustancial en ambos grupos y al final del seguimiento no hubo diferencias (74% versus 72%).

Cuando incluimos los resultados del estudio COURAGE en un metaanálisis, (8) sin aquellos estudios que reclutaron pacientes con infarto reciente, esta evidencia se hace más robusta, no existen diferencias en la mortalidad (RR 0,93, IC 95% 0,77-1,13), en el infarto no fatal (RR 1,09, IC 95% 0,91-1,31), en muerte o infarto no fatal (RR 1,03, IC 95% 0,90-1,19) y en cirugía de revascularización (RR 0,98, IC 95% 0,81-1,18). Sólo se observa una reducción en la necesidad de nueva angioplastia (RR 0,76, IC 95% 0,67-0,86), por lo que una estrategia de "espera en evolución" permitiría llegar a la revascularización solamente cuando aparezcan indicios de fracaso con los fármacos, como es el caso de la angina grave y refractaria a múltiples drogas. De esta manera, las evaluaciones clínicas y funcionales periódicas permitirían detectar

en qué momento se tornaría beneficiosa la revascularización.

Recientemente se publicó otro estudio que comparó ATC *versus* tratamiento médico (9) y demuestra que a los 5 años la revascularización de lesiones funcionalmente no significativas o no culpables no beneficia a estos pacientes en lo que respecta al pronóstico ni en lo relativo a los síntomas.

También los datos a 7 años del estudio RITA-2 (10) avalan el hecho de que la dilatación profiláctica de estenosis significativas, independientemente de que sean responsables de síntomas y/o isquemia, no reduce la progresión a la oclusión ni previene el infarto o mejora el pronóstico.

Los resultados a 5 años del estudio MASS II, (11) de publicación reciente, tampoco mostraron diferencias significativas en el punto final principal que fue mortalidad, infarto con onda Q o angina refractaria (32,7% en el grupo ATC y 36% en el grupo tratamiento médico). También resultó similar la necesidad de revascularización adicional en ambos grupos (32,2% en el grupo ATC *versus* 24,2%). La única diferencia fue un mayor alivio sintomático (libres de angina leve o moderada: 77% *versus* 55%).

Uno de los planteos que podrían hacerse es que en estos estudios no se utilizaron *stents* liberadores de drogas (salvo un pequeño porcentaje en el estudio COURAGE). Sin embargo, si bien su utilización ha demostrado que podría ser muy útil para reducir la necesidad de nueva revascularización, no han demostrado que reduzcan la incidencia de infarto o muerte en comparación con los *stents* convencionales. A ello debemos agregar últimamente la preocupación que genera la aparición de trombosis tardía. Si sumamos el hecho de que la utilización de *stents* liberadores de droga altera la vasomoción en las zonas adyacentes al *stent* (12-14) y que mediante la inhibición de la producción de citocinas, proteínas quimiotácticas y factores de crecimiento afecta negativamente la función y el desarrollo de la circulación colateral (15) (uno de los mecanismos naturales de protección de estos pacientes), su utilización no aportaría un beneficio adicional en términos de mejora del pronóstico.

Por otro lado, debemos tener en cuenta además que si bien el estudio COURAGE utilizó tratamiento óptimo, sólo aproximadamente el 40% de los pacientes alcanzó a realizar actividad física moderada.

Además del control estricto de todos los factores de riesgo coronario, de gran importancia para el control sintomático y para reducir la progresión –muchas veces silenciosa– de la aterosclerosis coronaria, el ejercicio programado ha demostrado que modifica favorablemente el perfil metabólico de los pacientes, tiene efectos beneficiosos sobre el estrés, la depresión y la personalidad y mejora notablemente la relación médico-paciente. También favorece el desarrollo de circulación colateral mediante la liberación de factores de crecimiento y es un estímulo para el incremento de las células progenitoras endoteliales circulantes. (16-18)

Cuando se comparan los efectos del entrenamiento físico programado *versus* la angioplastia con *stent* en pacientes estables con enfermedad de un vaso e isquemia documentada, (19) el ejercicio se asoció con mejor sobrevida libre de eventos (muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, cirugía de revascularización, angioplastia, infarto agudo de miocardio o empeoramiento de la angina que resultara en hospitalización) (88% *versus* 70%; $p = 0,023$), sobre todo a expensas de mayor necesidad de nueva revascularización y hospitalización por angina en los pacientes con el tratamiento agresivo inicial. También se observó un incremento significativo en la capacidad máxima de ejercicio y en el consumo máximo de O_2 y, fundamentalmente, una reducción de alrededor del 40% al 60% en los costos de tratamiento tanto en el basal como a 1 y 3 años. (20)

También a los 3 años el tratamiento médico es significativamente más económico que la ATC, aunque luego la diferencia se reduce (sólo levemente) debido a que un tercio de los pacientes del grupo tratamiento médico fue sometido a revascularización en el seguimiento y el 21% de los pacientes del grupo ATC tuvo que ser reintervenido.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la angina crónica estable tiene por objetivos prevenir el infarto agudo de miocardio (IAM) y la muerte y, como consecuencia de ello, incrementar la “cantidad” de vida. Asimismo, el tratamiento está dirigido a reducir los síntomas de angina y la presencia de isquemia, lo cual apunta a mejorar la “calidad” de vida.

La ATC no ha demostrado superioridad sobre el tratamiento médico para incrementar la “cantidad de vida” y ambos tratamientos disminuyen sustancialmente la prevalencia de angina de pecho, aun cuando existe una ligera diferencia significativa en la etapa inicial del seguimiento a favor de la ATC, que desaparece a los 5 años.

Los resultados del estudio COURAGE nos avalan para poder diferir, tal vez en forma indefinida, la necesidad de revascularización de los pacientes coronarios crónicos estables.

Obviamente, un tratamiento médico óptimo exige además de medidas higiénico-dietéticas, medicaciones y ejercicio, un compromiso especial por parte del médico tratante, tiempos de consulta necesarios y equipos de apoyo para el seguimiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eidelman G, Linetzki B, Barcelo J, Descalzo M, Bayol P, Gagliardi J y col. Encuesta sobre angioplastia coronaria en la República Argentina (CONAREC XIV). Fase intrahospitalaria, Resultados generales. *Rev Argent Cardiol* 2006;74(Supl 3):127.
2. Turri D. Enfermedad Coronaria Crónica. En: Bertolasi C. *Cardiología* 2000. Editorial Médica Panamericana. p. 2068.

3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
4. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
5. Katritsis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111:2906-12.
6. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, Glunz HG, Vohringer HF, Harmjanz D, et al; ALKK-Study Group. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation* 2003;108:1324-8.
7. Dakik HA, Kleiman NS, Farmer JA, He ZX, Wendt JA, Pratt CM, et al. Intensive medical therapy versus coronary angioplasty for suppression of myocardial ischemia in survivors of acute myocardial infarction: a prospective, randomized pilot study. *Circulation* 1998;98:2017-23.
8. Doval H, Tajer C. Comunicación personal.
9. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-11.
10. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, et al; Second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161-70.
11. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Soares P, Machado LA, Jatene FB, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;115:1082-9.
12. Togni M, Windecker S, Cocchia R, Wenaweser P, Cook S, Billinger M, et al. Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:231-6.
13. Togni M, Raber L, Cocchia R, Wenaweser P, Cook S, Windecker S, et al. Local vascular dysfunction after coronary paclitaxel-eluting stent implantation. *Int J Cardiol* 2007;120:212-20.
14. Hofma SH, van der Giessen WJ, van Dalen BM, Lemos PA, McFadden EP, Sianos G, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:166-70.
15. Meier P, Zbinden R, Togni M, Wenaweser P, Windecker S, Meier B, et al. Coronary collateral function long after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:15-20.
16. Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jurgens K, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004;109:220-6.
17. Rehman J, Li J, Parvathaneni L, Karlsson G, Panchal VR, Temm CJ, et al. Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte/macrophage-derived angiogenic cells. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2314-8.
18. Gagliardi J, Bermejo E, Galán V, Marino J, Lazzari M, Bertolasi C. Evaluación de los Niveles Plasmáticos de Células Progenitoras Endoteliales en Pacientes con Enfermedad Coronaria Crónica. *Rev Argent Cardiol* 2006;74(Supl 3):134.
19. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371-8.
20. Weintraub WS. www.theheart.org - ACC Sessions 2007.

RÉPLICA DEL AGONISTA

"Bona diagnosis, bona curatio"

El Dr. Gagliardi concluye "Los resultados del estudio COURAGE nos avalan para poder diferir, tal vez en forma indefinida, la necesidad de revascularización de los pacientes coronarios estables".

Los pacientes con ACE, como se expuso previamente, tienen un pronóstico variable dado que bajo este término se incluye una gama muy variada de pacientes en cuanto al riesgo de presentar eventos a futuro.

La ATC continúa siendo una opción de tratamiento probado para aquellos pacientes que continúan con síntomas a pesar del tratamiento médico o para aquellos que no lo toleran por efectos adversos, y como dijo el Dr. Gagliardi, en contraposición con su conclusión, está probado en los pacientes con enfermedad de TCI, tres vasos y deterioro severo del ventrículo izquierdo.

El mensaje más importante que se desprende del estudio COURAGE no debería ser el sensacionalista y globalizador de la "no utilización de la ATC en pacientes con ACE", sino el de la importancia de la estratificación del riesgo en éstos. Cada paciente constituye un universo individual, y sobre la base de una buena relación médico-paciente y en un accionar artesanal, no por ello apartado de la evidencia, se debe implementar una estrategia de tratamiento acorde con el riesgo.

El estudio COURAGE incluyó sólo el 6% de los pacientes evaluados; debemos concentrarnos en el 94% de los pacientes restantes que fueron excluidos, la gran mayoría por tener claras indicaciones de revascularización. Y para aquellos pacientes con bajo riesgo, la realización de angioplastia en centros con alta tasa de éxito clínico y tasas bajas de complicaciones posteriores, alivia la angina y mejora la calidad de vida, acto médico para nada despreciable.

Dr. Jorge Belardi

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

No estoy de acuerdo con el Dr. Belardi cuando dice "Parecería que se comparó el mejor tratamiento médico con la peor angioplastia, dada por una baja tasa de éxito clínico, un 87% de uso de stents y un uso mínimo de stents farmacológicos". El estudio COURAGE incluyó pacientes entre junio de 1999 y enero de 2004, utilizando el mejor tratamiento disponible en ese momento, tanto para la rama angioplastia como para el tratamiento médico.

De los pacientes tratados con ATC, el 94% recibió al menos un *stent* (similar al 96,8% de los pacientes estables del Registro CONAREC XIV de 2005). En 27 pacientes, la ATC no pudo realizarse al no poder cruzar la lesión, lo que implica una limitación de la ATC y tal vez un déficit en la evaluación previa. En 46 pa-

cientes, la ATC no se realizó ya sea por negativa del paciente (a lo mejor por premonición) o anatomía no adecuada en la reevaluación. Por lo tanto, ya sea en la evaluación de intención de tratar o al evaluar a los pacientes efectivamente tratados, la ATC utilizada fue la mejor disponible en ese momento.

Si bien los estudios clínicos aleatorizados incluyen sólo el 4% a 10% de los pacientes evaluados, en muchas ocasiones el mensaje que brindan es para aplicar sus conclusiones al universo de los pacien-

tes con esa patología. Incluso las indicaciones actuales de la angioplastia surgen de este tipo de estudios.

De los estudios clínicos aleatorizados surge la mejor evidencia y de su combinación con los recursos disponibles y las preferencias del paciente y su entorno tendremos las mejores opciones terapéuticas para el paciente individual.

Dr. Juan Gagliardi