

Manejo del síndrome isquémico coronario agudo

• Dr. Marcos Ibarra Flores¹

La aterosclerosis es una enfermedad crónica, degenerativa y progresiva. La base anatomopatológica es la formación de placas de ateromas constituidas por células endoteliales, monocitos, macrófagos, y una cantidad variable de depósitos de colesterol, proteoglicanos, colágena y calcio. En un momento dado, esta placa puede sufrir disrupción o ruptura e iniciar un proceso de agregación plaquetaria y oclusión aguda del vaso por un trombo, desencadenando un evento isquémico agudo que puede culminar en un Infarto Agudo del Miocardio (IAM) en la zona comprometida (ver Figura 1).

En la mayoría de los casos se trata de una placa blanda, subtotal, con gran contenido de colesterol y células, y menor cantidad de calcio y colágena, como la que vemos en la imagen de ultrasonido (ver Figura 2). Esto es lo que se conoce como “placa caliente”, que se convierte en inestable y potencialmente muy peligrosa. En este artículo revisaremos algunas evidencias recientes que prometen mejorar los resultados del tratamiento y que han logrado impactar los lineamientos del ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association).¹

En una situación real los pacientes se presentan a la unidad de emergencias o en la oficina del médico con un dolor “preocupante” que inició en las últimas 24 a 72 horas; la primera responsabilidad del médico es definir si la molestia procede del corazón. El médico cuenta con las herramientas necesarias para definir si el paciente está cursando con un Síndrome Isquémico Coronario Agudo (SICA).

La semiología del dolor, el electrocardiograma (ECG), los marcadores de daño celular (enzimas cardíacas) son la piedra angular en la definición y estratificación del paciente con SICA. Si el paciente tiene elevación del segmento ST, lo más probable es que curse con un IAM (Infarto Agudo del Miocardio) transmural y requiera de un tratamiento de reperfusión (trombolíticos o angioplastia).

Si el dolor es sugestivo, pero el ECG y las enzimas son normales, el paciente puede ponerse en observación y si se cuenta con el recurso, realizarle un ecocardiograma en busca de alteraciones regionales de la contractilidad. Si el paciente tiene un eco normal, no hay recurrencia del dolor y las siguientes enzimas y ECG son normales, se puede estudiar como externo (o interno) con una prueba de reto isquémico para estratificar su riesgo. Si por el contrario, muestra datos de disfunción ventricular, inestabilidad hemodinámica o recurrencia del dolor deberá hospitalizarse y estudiarse en una estrategia invasiva temprana y revascularización como sea necesario.

Si desde el principio el paciente ha manifestado cambios en el ECG, marcadores de daño celular positivos y/o disfunción ventricular izquierda por clínica o ecocardiograma, debe manejarse como un SICA de alto riesgo en una estrategia invasiva temprana, de acuerdo a los recursos disponibles.

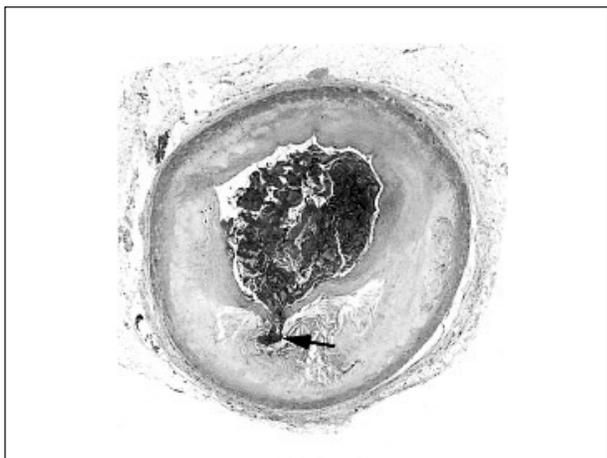
¿Estrategia conservadora o invasiva temprana?

Dos formas de enfrentar el manejo del SICA sin elevación del segmento ST-T han sido estudiadas. El abordaje conservador incluye manejo médico máximo seguido por la estratificación de riesgo (una vez que el paciente se estabiliza) vía prueba de esfuerzo antes del alta del hospital. Si el paciente muestra isquemia o tiene síntomas espontáneos recurrentes, se realiza una angiografía coronaria y revascularización como sea necesario.

La estrategia invasiva implica la realización de angiografía coronaria en todos los pacientes y revascularización consecuente si es necesario.² Muchos estudios han comparado ambas estrategias para determinar el mejor abordaje.³⁻¹³ Aunque los ensayos iniciales no mostraron algún beneficio con una estrategia invasiva sobre una conservadora,⁶ los recientes ensayos han evidenciado un claro beneficio de un abordaje invasivo temprano, quizás debido al uso más difundido de terapia antitrombótica más agresiva y de *stenting*.

¹ Cardiólogo Intervencionista del Instituto de Cardiología y Medicina Vascular del Tecnológico de Monterrey.

Figura 1. Arteria coronaria con ruptura de placa y oclusión trombótica
Cortesía del Dr. Álvaro Barbosa, Departamento de Patología
del Hospital San José Tec de Monterrey.



El estudio TACTICS³ ha sido diseñado específicamente para evaluar si el tirofiban tiene algún beneficio en el SICA-SEST (Síndrome Isquémico Coronario Agudo Sin Elevación del segmento ST) aun cuando el paciente no sea llevado a la sala de hemodinamia. A todos los pacientes se les midió troponina en sangre antes del ingreso al estudio, y entonces se siguió una estrategia invasiva o conservadora independientemente del resultado, y con seguimiento durante 6 meses. El punto final primario combinado de muerte, IAM no fatal e isquemia recurrente, mostró una RRR (Reducción del Riesgo Relativo) de 18% con significancia estadística para el grupo invasivo. Evidentemente, las curvas se separan prácticamente desde la primera semana y el beneficio se mantiene hasta los 6 meses, probablemente por el beneficio otorgado por el intervencionismo temprano. Sin embargo, al analizar los grupos por separado, cuando la troponina fue negativa al ingreso prácticamente no hubo diferencia en los resultados finales con cualquiera de las dos estrategias. No así cuando la troponina es positiva, donde se observa un contundente resultado favorable a una estrategia invasiva temprana con una diferencia porcentual absoluta de 10 puntos con $P < 0.001$ y una RRR de casi el 50%, lo cual apoya en forma más contundente el abordaje invasivo temprano en pacientes de alto riesgo.

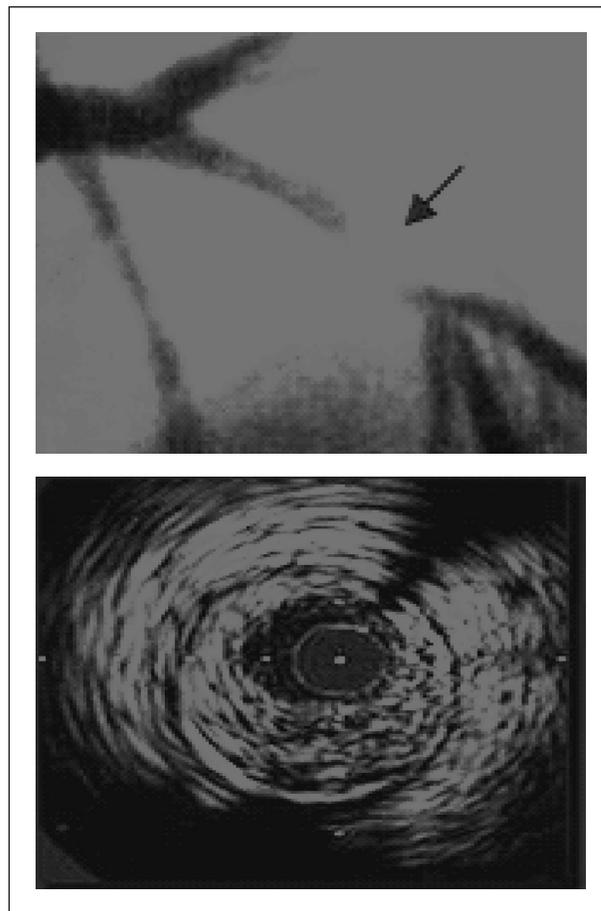
Otro de los estudios más contundentes fue el FRISC II,⁵ con el cual se evaluaron 1,810 pacientes con una estrategia conservadora o invasiva utilizando en ambos grupos enoxaparina. El estudio incluyó pacientes con riesgo intermedio y alto documentado por medio de troponina y proteína C reactiva. A los 4 meses se presentaron 86 pacientes (9.6%) con muerte, infarto

no fatal o angina refractaria en el grupo invasivo versus 133 (14.5%) en el grupo manejado conservadoramente con una P de 0.001. Recientemente, en el congreso pasado de la Sociedad Europea de Cardiología, Barcelona 2006, se presentó un seguimiento a 5 años de estos pacientes y se encontró una tasa de eventos en el grupo conservador de 24.5% comparado con 19.9% en el grupo invasivo con una $P = 0.009$.

¿Cuál inhibidor de glicoproteínas IIb/IIIa?

La agregación plaquetaria es un proceso que se lleva a cabo por la unión de puentes de fibrinógeno a otras plaquetas por las glicoproteínas IIb/IIIa. En la última década se han desarrollado fármacos que actúan ocupando el lugar del fibrinógeno, evitando la unión con otras plaquetas, y han sido llamados en forma genérica inhibidores de glicoproteínas IIb/IIIa (I gP IIb/IIIa). Se sabe que los I gP IIb/IIIa proveen una marcada protección en pacientes con SICA sometidos

Figura 2. Imagen por ultrasonido intravascular de estenosis coronaria (arriba) y con placa blanda (abajo).



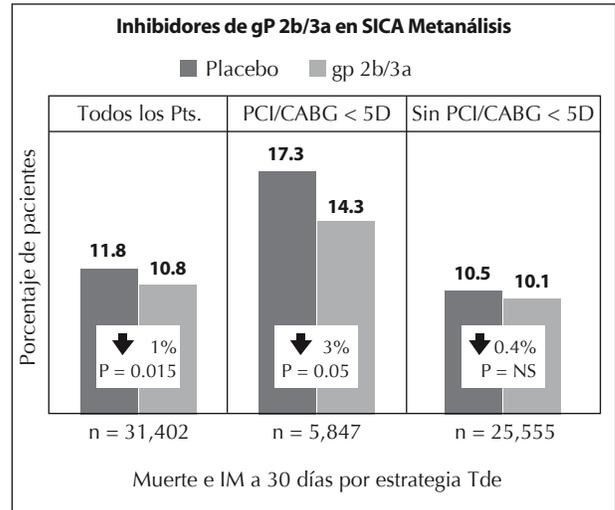
dos a una intervención temprana. En pacientes con SICA-SEST que reciben I gP IIb/IIIa y no son llevados a ACTP (Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea) durante la infusión de la droga, los datos no han sido contundentes. Debido a que la mayoría de los pacientes con SICA no tienen acceso a una ACTP inmediata, la utilización rutinaria de los I gP IIb/IIIa ha sido cuestionada.

Diferentes estudios han probado los beneficios de los I gP IIb/IIIa abciximab, tirofiban y eptifibatide en el capítulo de SICA con o sin intervencionismo de por medio. Los estudios que contemplan intervencionismo aunado a I gP IIb/IIIa como parte del manejo inicial (invasivo temprano) del SICA más conocidos son EPIC, CAPTURE, EPILOG, EPISTENT, PRISM-PLUS Y PURSUIT.⁷⁻¹² Todos ellos (excepto el PRISM-PLUS) mostraron un efecto benéfico, principalmente en los eventos de muerte e infarto recurrente a 30 días.

Sin embargo, cuando se analiza el subgrupo de pacientes que no son llevados a la sala de hemodinamia, las cosas no parecen favorecer en forma contundente el uso rutinario de los Igp 2b/3a. En un metanálisis realizado por Boersna (ver Figura 3) y publicado en Lancet de 2002, que incluyó más de 30,000 pacientes con SICA-SEST en los cuales se desalentó el uso rutinario de revascularización, hubo un resultado final muy similar con o sin Igp cuando los pacientes no fueron llevados a la sala de hemodinamia o cirugía en los primeros 5 días (es decir en la gran mayoría de los pacientes > de 25,000) en lo que respecta a muerte o reinfarcto a 30 días. En el grupo total apenas hay una mínima diferencia de un punto porcentual absoluto a favor de los Igp. La RRR en el grupo total fue apenas de 9% vs. 18% en el grupo llevado a intervencionismo. Por otro lado, se incrementa el riesgo de sangrado mayor (definido como el que pone en riesgo la vida o baja la hemoglobina más de 3 gr.) en un punto porcentual absoluto. Si se tratara a todos los pacientes con SICA-SEST con Igp, este punto porcentual anularía el efecto benéfico que fue también de un punto porcentual para el grupo total.

El estudio GUSTO IV analizó los efectos del abciximab en infusión por 24 y 48 horas en pacientes con SICA. El resultado final en el punto final combinado de muerte e IAM no fatal fue mayor en los pacientes con abciximab vs. placebo. Este efecto fue más acentuado en el grupo de 48 horas. Sin embargo, posteriormente en el estudio TARGET se comparó “cara a cara” los efectos del tirofiban vs. abciximab en 4,809 pacientes con SICA en una estrategia invasiva tem-

Figura 3. Metanálisis de 6 estudios controlados c/placebo, que involucran a 31,402 pacientes con SICA-SEST sin revascularización de rutina. Publicado en Lancet 2002;359:189.



prana. A los 6 meses se apreció una RRR en el punto final primario combinado de muerte, IAM no fatal y revascularización del vaso tratado de < 5% y sin significancia estadística a favor del abciximab. Este beneficio no tuvo ningún impacto en la mortalidad que fue de 1% a los 6 meses en ambos grupos.

Las moléculas pequeñas que inhiben a las gP IIb/IIIa, como el tirofiban y eptifibatide, han demostrado su eficacia en pacientes con SICA sin elevación del segmento ST-T. Los pacientes diabéticos en particular parecen beneficiarse aún más. De tal manera que se puede decir que estos I gP IIb/IIIa son de beneficio substancial en pacientes con SICA que son sometidos a intervencionismo tempranamente, principalmente en el grupo de alto riesgo. Son de beneficio modesto en pacientes que no son sometidos a intervención temprana y son de beneficio cuestionable en pacientes que no son candidatos a intervencionismo.

En pacientes que reciben colpidogrel agregado al tratamiento habitual se puede aplicar un inhibidor de gP IIb/IIIa cuando se planea una intervención temprana; sin embargo, no están justificados en pacientes de bajo riesgo y en quienes no se planea una intervención.

Terapia antiplaquetaria “dual”

En el estudio CURE¹³ se seleccionó a un sub-grupo de 2,658 pacientes sometidos a intervención temprana (durante la hospitalización) y que habían recibido clopidogrel los días anteriores. Los resultados fue-

ron alentadores, ya que la estrategia de aspirina más clopidogrel previo a la intervención fue benéfica en reducir los eventos cardiovasculares mayores comparado con el grupo que sólo recibió aspirina. Sin embargo, fue muy notorio que las curvas de eventos se empiezan a separar justo después de la intervención (día 10) alcanzando su máximo beneficio a los 30 días y persistiendo hasta los 12 meses.

El efecto que tiene la intervención en la estrategia de manejo del SICA es de gran impacto. Pero, cuando se analizan los eventos antes de la intervención hay una reducción significativa en los puntos combinados de IAM no fatal e isquemia refractaria en el grupo de clopidogrel vs. placebo. A 30 días y al final del estudio no hubo diferencias en cuanto a muerte, pero sí en los eventos de IAM no fatal y revascularización.

Algunos autores ponen en duda el beneficio clínico del clopidogrel rutinario en el SICA, ya que para evitar un evento hay que tratar a 66 pacientes y gastar una buena suma de dinero por 30 días o hasta un año, sin mostrar influencia en la mortalidad. Además, hay que restarle al beneficio el 1% de sangrado mayor y 1.5% de sangrado menor. Algunos médicos prefieren esperar (principalmente si se sigue una estrategia invasiva temprana) y administrar el clopidogrel en dosis de carga en la sala de hemodinamia, una vez que han visto las coronarias, ya que el 20% de los pacientes resultan candidatos a cirugía y tendrán que esperar 5-6 días para la intervención quirúrgica, si se ha administrado clopidogrel.

Heparina de bajo peso molecular

Sabemos que la combinación de Heparina No Fraccionada (HNF) y aspirina reduce la incidencia de eventos isquémicos recurrentes en pacientes con enfermedad coronaria inestable. La Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) ha surgido recientemente como una alternativa atractiva por su efecto anticoagulante más predecible, su fácil administración y que no requiere monitoreo. En el estudio ESSENCE se enroló a 3,171 pacientes con SICA-NSTEMI para recibir tratamiento convencional vs. enoxaparina a dosis de 1 mg/kg cada 12 horas, subcutáneo. El punto final primario combinado de muerte, IAM no fatal e isquemia recurrente a los 14 días fue significativamente menor en el grupo de enoxaparina vs. el grupo control (19.8% vs. 23.3%) con una RRR de 15%, lo cual se sostiene a los 30 días de seguimiento. Hubo una incidencia mayor de sangrado menor (18% vs. 14%) estadísticamente significativa.

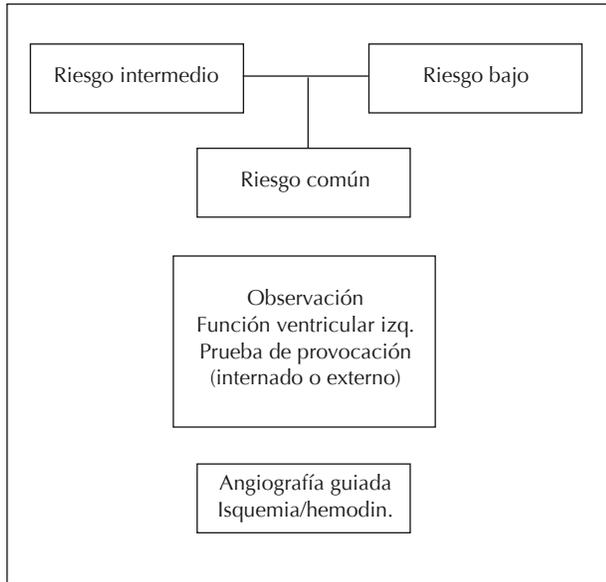
En un meta-análisis publicado recientemente se analizaron 4 estudios que utilizaron enoxaparina en SICA con diferentes estrategias de manejo (conservadora o invasiva), y básicamente podemos decir que los resultados favorecen a la enoxaparina sobre la HNF, principalmente (TIMI 11B, ESSENCE) cuando se utiliza un manejo conservador.

Más recientemente se publicó el estudio SYNERGY, en el cual se analizó los efectos de la enoxaparina en el paciente con SICA-SEST en una población de 9,978 pacientes aleatorizados a enoxaparina o HNF. De los pacientes sometidos a intervencionismo (4,687) la mitad se asignó a enoxaparina y la otra mitad a HNF. El punto final primario combinado de muerte por cualquier causa e IAM no fatal durante los primeros 30 días fue de 14% en el grupo de enoxaparina vs. 14.5% en el grupo de HNF. Tampoco hubo diferencias en eventos isquémicos recurrentes durante la intervención. Estos datos apoyan el criterio de no inferioridad de la enoxaparina sobre la HNF. Sin embargo, cuando se analizaron los efectos del *crossover* se observa que cuando se utilizan los dos tipos de heparina durante el seguimiento, ya sea antes o después de la aleatorización, la tasa de eventos aumenta (17.4% para el grupo de enoxaparina vs. 22% para el grupo de HNF), y cuando no reciben ningún tipo de heparina antes de la aleatorización y continúan con la misma droga que se les asignó tienen una condición más positiva (13.3% para el grupo de enoxaparina vs. 15.9% para el grupo de HNF). Los resultados sugieren que tanto la HNF como la enoxaparina pueden usarse con seguridad en el SICA y que cumple el criterio de no inferioridad. Su combinación durante la atención probablemente no es conveniente, pero no está contraindicado y puede considerarse seguro.

Inicio temprano de inhibidores de la hidroximetil-glutaryl coenzima-A

Recientemente se ha reconocido el beneficio de las estatinas durante la fase aguda del SICA-NSTEMI, independientemente de los niveles de LDL-C. Schwartz y cols. aleatorizaron a 3,086 pacientes con SICA sin elevación del segmento ST-T a 80 mg de atorvastatina o placebo dentro de las primeras 96 horas de hospitalización en el estudio MIRACL. A las 16 semanas de seguimiento, los pacientes asignados a atorvastatina tenían 16% de RRR en los puntos finales primarios de muerte, IAM no fatal, arresto cardiaco resucitado, o isquemia recurrente, cuando se comparó con el grupo placebo (14.8% vs. 17.4; $p=0.048$). Aun cuando el beneficio de la atorvastatina fue principalmente

Figura 4. Para definir los parámetros de riesgo alto



derivado de una reducción en la isquemia sintomática recurrente que requirió re-hospitalización y los resultados del ensayo fueron apenas estadísticamente significativos (p=0.048), MIRACL demostró la eficacia y seguridad de las estatinas en la fase temprana del SICA. El beneficio fue independiente del nivel de LDL-C.

Se cree que los beneficios de las estatinas no sólo se deben a su capacidad de disminuir los lípidos, sino también a sus “efectos pleiotrópicos” para mejorar la función endotelial, con aumento de la síntesis de óxido nítrico endotelial, inhibición de la activación plaquetaria, reducción de la adhesividad de los monocitos, reforzando los efectos anti-inflamatorios y anti-trombogénicos y mejorando el flujo sanguíneo anterogrado.

Conclusiones

El SICA es una serie de eventos coronarios que causan isquemia y es desencadenado por la formación de un trombo en una placa aterosclerosa rota. Las placas de alto riesgo (normalmente llamadas “placas vulnerables”) están sujetas a ruptura o erosión, con la formación de un trombo plaquetario que juega un papel crítico. La inflamación y trombosis están estrechamente relacionadas y juegan un papel importante en la patogénesis de la aterosclerosis y su manifestación clínica. En el SICA sin elevación del segmento ST-T, el tratamiento anti-trombótico (clopidogrel, heparina/HBPM, inhibidores de gP 2b/3a) y anti-inflamatorio

(inhibidores de HMCo-A) son la clave para un resultado exitoso.

En este artículo se discute el abordaje del paciente con SICA-SEST con énfasis en cuatro conceptos terapéuticos que pueden brindar un mejor resultado:

- Los potenciales beneficios de una estrategia invasiva temprana.
- La utilidad de los I gP IIb/IIIa, principalmente las moléculas pequeñas antes de la revascularización en pacientes de alto riesgo y/o síntomas recurrentes de isquemia.
- El inicio temprano de los Inhibidores de la HMG Co-A.
- Terapia anti-plaquetaria dual.

Recomendaciones

Para propósitos prácticos la clasificación de SICA de riesgo intermedio puede complicar las cosas con respecto a la interpretación del manejo a seguir, por lo que elegimos sólo dos categorías de riesgo, riesgo alto y riesgo habitual (ver Figura 4).

El riesgo alto (ver Figura 5) se define como:

- Dolor precordial sugestivo de isquemia aguda en reposo, de novo o recurrente de más de 20 minutos de duración y/o refractario al tratamiento habitual.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Desnivel del segmento ST-T de > 1 mm en 2 o más derivaciones contiguas.
- Manifestaciones Rx, clínicas o ecocardiográficas de disfunción ventricular.
- Marcadores de daño celular presentes.

Figura 5. En un sentido práctico el riesgo bajo y el intermedio se agruparon en “riesgo común”

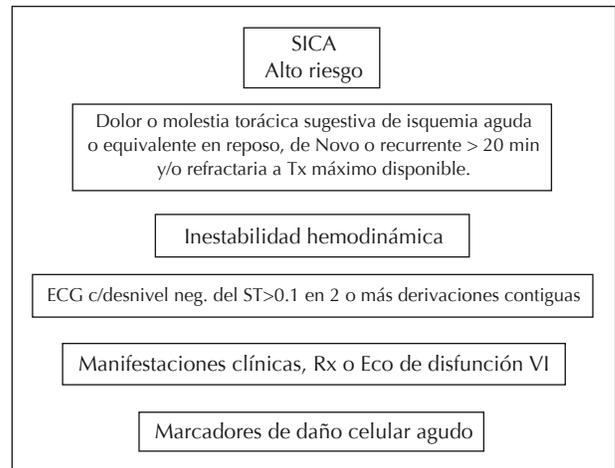
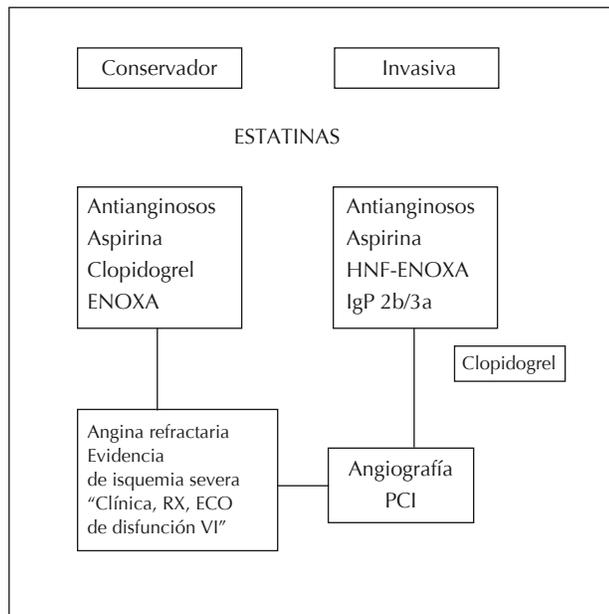


Figura 6. Algoritmo de manejo del paciente con SICA-SEST de alto riesgo



Si el paciente cae en la categoría de riesgo común se somete a observación, se evalúa su función ventricular y se le realiza una prueba de reto isquémico, como internado o externo. Finalmente, la angiografía será guiada por isquemia y/o alteraciones hemodinámicas. Si el paciente cumple los criterios de alto riesgo puede seguir un manejo conservador o invasivo temprano (ver Figura 6). El manejo conservador implica antianginosos, aspirina, clopidogrel y enoxaparina; la angiografía será realizada sólo en caso de angina refractaria, evidencia de isquemia severa o datos de disfunción ventricular. En la estrategia invasiva, además del tratamiento habitual, se inicia con I gP IIb/IIIa y cualquiera de las heparinas. Hay que recordar que el clopidogrel lo podemos iniciar en la sala de hemodinamia sin ningún problema. En todos los pacientes se realiza angiografía coronaria y revascularización como sea necesario, y se le inicia estatinas a dosis altas (atorvastatina 80 mg) en las primeras 24 horas.

Referencias bibliográficas:

1. Braunwald E. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*:2000;970-1062.
2. Ibarra FM y cols. Guías para el manejo del Síndrome Coronario Agudo. Lineamientos de manejo del paciente con cardiopatía isquémica del Hospital de Enfermedades Cardiovasculares y del Tórax 2003, IMSS, Monterrey N. L.

3. Cannon CP et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *TACTICS-TIMI 18. N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
4. Fox K A A et al. Randomized intervention trial of unstable angina (RITA) investigators: Interventional versus conservative treatment for patients with Unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: *Lancet* 2002;360:743-51.
5. Wallentin L et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive Randomised trial. *Lancet* 2000;356:9-16.
6. Antman EM et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischaemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100:1593-601.
7. The EPIC Investigators: Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:956-61.
8. CAPTURE Investigators: Randomized placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997;349:1429-35.
9. The EPILOG Investigators: Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:1689-96.
10. Topol EJ et al. EPISTENT investigators: Outcomes of 1 year and economic implications of platelet IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. *Lancet* 1999;354:2019-24.
11. The platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;338:1488-97.
12. The PURSUIT Trial investigators: Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998;339:436-43.
13. The CURE 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.

Correspondencia:
 Dr. Marcos Ibarra Flores
 Email: mibarra@hsj.com.mx