

Síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST

Tratamiento farmacológico

de la angina inestable e infarto no Q

*Daniel Isaza Restrepo**

En el tratamiento farmacológico de la angina inestable los objetivos de la terapia antiisquémica van a estar dirigidos a aliviar el síntoma del paciente, estabilizarlo y evitar que evolucione hacia complicaciones isquémicas como son: el infarto agudo y la muerte. Para poder planificar una estrategia terapéutica adecuada para un grupo tan heterogéneo, debemos entonces inicialmente intentar hacer una clasificación basada en los riesgos que cada uno de los subgrupos conlleva y los clasifiquemos de acuerdo a si son de bajo riesgo, de riesgo intermedio o de alto riesgo, puesto que las conductas terapéuticas, farmacológicas e intervencionistas son totalmente diferentes para ellos.

Siguiendo esta idea de estratificación de riesgo entonces los pacientes con angina inestable que corresponden a un grupo de bajo riesgo son aquellos que vienen lentamente aumentando la frecuencia, severidad o la duración de sus episodios de angina estable previa; los pacientes en quienes la angina se comienza a presentar a umbrales menores de actividad; aquellos pacientes que han iniciado sus episodios de angina entre las últimas 2 semanas a los últimos 2 meses y aquellos pacientes que llegan con el cuadro clínico de angina y con electrocardiograma normal.

El subgrupo de riesgo intermedio lo conforman aquellos pacientes con su angina puede haber durado más de 20 minutos pero en el momento que los vemos la angina ya se ha resuelto o que ha cedido con el reposo o con la utilización de nitratos sublinguales; la angina nocturna; la angina que se acompaña electrocardiográficamente solamente con cambios en la onda T y no con supradesnivel o infradesnivel dinámico del ST; los pacientes que están en una angina clase funcional III ó IV de la Sociedad Canadiense de Cardiología en las últimas 2 semanas; los pacientes en cuyo electrocardiograma encontramos ondas Q patológicas que corresponde a un infarto previo o desviación del segmento ST que persiste aún en reposo y por último los pacientes de más de 70 años.

Los pacientes de mayor riesgo son aquellos que consultan con una angina que lleva más de 20 minutos y no ha cedido o que se acompaña de supradesnivel o infradesnivel dinámico del ST o de algún signo de disfunción ventricular (edema pulmonar, insuficiencia mitral, hipotensión, S3) y más recientemente se ha demostrado como marcador de alto riesgo los niveles elevados de troponina al ingreso y edad > 75 años.

Los pacientes estratificados en grupo de alto riesgo y riesgo intermedio, son candidatos a ser tratados en unidades de cuidado coronario las 48-72 horas iniciales, mientras que los pacientes con angina de bajo riesgo pueden salir del hospital pero deben ser evaluados mediante pruebas no invasivas dentro de las siguientes 72 horas.

El subgrupo de pacientes de alto riesgo y los pacientes de riesgo intermedio son tratados según dos estrategias. Una es el tratamiento invasivo temprano y otra el tratamiento conservador selectivo. Los estudios iniciales TIMI IIIb y Vanqwish no lograron demostrar que la estrategia invasiva temprana fuese mejor; sin embargo, actualmente con el advenimiento de nuevas terapias como son los antagonistas de glicoproteína IIb IIIa, stents y heparinas de bajo peso, estudios recientes como el TIMI 18 y FRISC II determinaron que el tratamiento intervencionista supera a la estrategia conservadora temprana en hospitales con altos volúmenes de procedimientos.

La estrategia invasiva consiste básicamente que dentro de las primeras 48 horas se practique una coronariografía y revascularización, sea una angioplastia. La estrategia conservadora selectiva consiste en estabilizar al paciente y reservar la utilización de la coronariografía en caso de antecedentes de revascularización previa, evidencia de insuficiencia cardíaca y/o fracción de eyección reducida, arritmias malignas, dolor recurrente o isquemia en prueba de provocación antes del egreso del hospital para determinar si hay isquemia residual o en quiénes el tratamiento médico farmacológico ha fallado.

En cuanto a las medidas generales de tratamiento los pacientes en riesgo intermedio o alto se hospitalizan en la unidad de cuidado coronario, guardan reposo en cama; la utilización de oxígeno está bien indicada en quienes tienen angina de alto riesgo así como ante evidencia de distress respiratorio o de hipoxemia. Los pacientes deben ser monitorizados electrocardiográficamente y si la utilización de los nitratos no les controla el dolor inicialmente se les debe aplicar sulfato de morfina en dosis de 2 a 5 miligramos endovenosos, repitiéndolo cada 5 a 30 minutos según sea necesario.

Todos los pacientes deben recibir como primera medicación la aspirina en dosis inicial de 160-324 mg y se continua en dosis entre 80 y 324 miligramos al día de mantenimiento. Recientemente el estudio CURE demostró mejores desenlaces en los pacientes con angina, cambios electrocardiográficos o marcadores positivos que reciben ASA y Clopidogrel 300 mg en bolo y 75 mg durante 1 año. En casos de intolerancia a la aspirina se utiliza el clopidogrel preferiblemente o la ticlopidina.

Concomitantemente con la aspirina debe administrarse nitratos, inicialmente por vía sublingual hasta 3 pastillas y si con esto no cede el episodio de angina se coloca infusión de nitroglicerina hasta obtener el alivio de la angina o los efectos secundarios como la cefalea impidan seguir incrementando las dosis o la tensión arterial sistólica descienda a 90 mmHg o la tensión arterial media baje un 30%, para el destete de la nitroglicerina endovenosa se puede utilizar el nitrato oral o tópico. La forma de evitar los fenómenos de tolerancia es administrando las dosis excéntricas de los nitratos orales. La utilidad de los nitratos está limitada al tratamiento del episodio de dolor.

Los pacientes que tienen angina de alto riesgo deben recibir betabloqueador por vía endovenosa mientras que los pacientes de riesgo intermedio o bajo por vía oral. Se puede utilizar cualquiera de los betabloqueadores como metoprolol, propanolol, esmolol atenolol,

carvedilol, etc. El objetivo cuando se da un betabloqueador es llevar la frecuencia cardíaca entre 50 y 60 latidos por minuto. Los metaanálisis han demostrado que los betabloqueadores reducen la progresión a infarto del miocardio en un 13%.

Los bloqueadores de canales de calcio se deben reservar solamente para los casos en los cuales con dosis máximas de nitratos y betabloqueadores persiste la angina o existe alguna contraindicación para utilizar nitratos y/o betabloqueadores. Su mejor indicación dentro de este escenario es en la *angina variante*. Los bloqueadores de canales de calcio reducen los síntomas pero no evitan el infarto ni reducen la mortalidad.

La heparina se indica en pacientes con angina de riesgo intermedio y de riesgo alto. Actualmente las recomendaciones de dosis para *heparina no fraccionada* está entre 60 a 80 UI/kg en bolo e infusión entre 12 a 18 UI/kg/hora. El objetivo terapéutico es llevar el PTT a 50-75 segundos. Los estudios han demostrado reducción en la progresión a muerte e infarto con la utilización de las heparinas. La duración de la terapia no debe ser inferior a 48 horas. La heparina no fraccionada tiene la limitación de no lograr buenos niveles de anticoagulación durante las primeras horas en un número elevado de pacientes por lo cual han surgido alternativas de tratamiento como las *heparinas de bajo peso molecular* que se empezaron a investigar con la dalteparina en el estudio FRISC que demostró un beneficio muy marcado a favor de ésta, posteriormente el estudio FRISC comparó la dalteparina con heparina no fraccionada resultando tan efectiva como ésta. Posteriormente la evidencia mostró que la enoxaparina en el estudio ESSENCE a 14 días redujo los eventos cardiovasculares de un 19.8% a un 16.6% con sangrado mayor que no difería en forma importante. El seguimiento a 1 año de este estudio y del TIMI 11B han mostrado el punto final favorable a los pacientes tratados con enoxaparina. El estudio TIMI 11B entre 3.900 pacientes demostraron que la utilización aguda de la enoxaparina disminuía los riesgos a 48 horas y a 14 días en forma significativa pero que continuar la enoxaparina durante un período de 43 días no adicionaba beneficios y en cambio sí incrementaba el sangrado, de tal forma que la recomendación es que se utilice exclusivamente durante la fase aguda del evento. El estudio FRAX.I.S con fraxiparina no logró demostrar superioridad comparada con heparina no fraccionada.

Dentro de este grupo de anticoagulantes antitrombóticos ha surgido otro subgrupo de antitrombóticos directos como son la hirudina y la bivalirudin como el OASIS 2 en 10.141 pacientes demostrando que a 7 días el evento final de infarto – muerte y necesidad de nuevos procedimientos de revascularización resultó a favor de la hirudina comparado con la heparina, lo cual sitúa a éstas como alternativa para los casos en que con heparina se presenta trombocitopenia.

Recientemente han surgido para el tratamiento de los síndromes isquémicos agudos los antiagregantes plaquetarios inhibidores de glicoproteína IIb IIIa. Los más estudiados en los ensayos PRISM-PLUS, TACTICS, PURSUIT, CAPTURE Y GUSTO IV son el tirofiban, el eptifibatide y el abciximab, los dos primeros combinados con heparina y aspirina reducen los puntos finales de infarto y muerte en pacientes con angina inestable. A la luz de la evidencia actual se puede afirmar que los inhibidores de glicoproteína IIb-IIIa entran a hacer parte del tratamiento estándar para todos los pacientes que tengan angina de riesgo

alto, pero debemos utilizarlos bajo una relación costos-efectividad lo más racional posible. Actualmente están perfectamente bien indicados cuando se utilizan en periprocedimientos intervencionistas en pacientes con angina inestable de alto riesgo e infarto no Q, con troponina positiva o con cambios dinámicos del ST en el electrocardiograma y en angina refractaria. Las contraindicaciones principales son alteraciones de la coagulación, trombocitopenia, uso de anticoagulantes orales o dextrano, ACV <2 años, cirugía reciente <4 semanas, coagulopatía conocida, trastornos plaquetarios o historia de trombocitopenia, conteo de plaquetas <150.000 células/mm³, historia de enfermedad cerebrovascular (hemorragia intracraneal, neoplasia intracraneal), malformación arteriovenosa o aneurismas), hipertensión severa o no controlada. (PAS >180 mmHg y PAD >110 mmHg), historia o síntomas o hallazgos sugestivos de disección aórtica, pericarditis aguda, trauma físico severo (< de 1 mes), retinopatía hemorrágicas. Se recomiendan recuentos de plaquetas a las 4 horas después de iniciada la infusión y control diario.

La trombolisis definitivamente no tiene indicación en pacientes con angina inestable y está reservada para los pacientes con supradesnivel del ST o con bloqueo de rama izquierda del haz His. Todo el tratamiento médico intensivo farmacológico de la angina inestable es muy efectivo y solamente se observan fallas en menos del 10-20% de los pacientes y no debemos considerar que hay una falla terapéutica al tratamiento farmacológico mientras no nos aseguremos que el paciente está recibiendo aspirina por lo menos 160 miligramos al día y Clopidogrel 75 mg, que está adecuadamente anticoagulado, que recibe por vía endovenosa una dosis terapéutica de nitroglicerina, que su frecuencia cardíaca está por debajo de 60 por minuto por betabloqueadores y que recibe inhibidores de GP IIb IIIa. Si cumple estos requisitos podemos entonces considerar que se trata de una angina refractaria y debe ser manejado con balón de contrapulsación intraaórtica y con coronariografía y posible revascularización de emergencia.

Por último debe considerarse en los pacientes con angina inestable el tratamiento de la dislipidemia ya que están demostrados los beneficios de las Estatinas inhibidoras de HMGCoA como lo mostró el estudio Miracle y no olvidar los resultados del estudio Hope en que los inhibidores de ECA protegieron a 5 años a los pacientes con historia de eventos ateroscleróticos.

* *Unidad de Cuidado Coronario, Fundación Clínica Shaio, Bogotá D.C.*

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Braunwald E., Mark D.B., *et al.* *Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline Number 10.* Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute Public Health Service; 1994. Publication 94-0602.
2. Antman E.M., Tanasijevic M.L., *et al.* *Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes.* New England J Med. 1996;335:1343-49.
3. Theroux P., Quimet H., McCans J, *et al.* *Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina.* N Engl J Med. 1988;319:1105-11.
4. The TIMI IIIB investigators. *Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in UA and NQWMI.* Circulation. 1994;89:1545-1556.
5. Theroux P., Waters D., *et al.* *Reactivation of UA after the discontinuation of heparin* N Engl J Med. 1992;327:141-5.
6. Antman E.M. *Hirudin in acute myocardial infarction: Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial.* Circulation. 1996;94:911-21.
7. Cohen M., Demers C., *et al.* *A comparison of LMWH with UH for unstable coronary artery disease.* N Engl J Med. 1997;337:447-452.
8. CAPRIE Steering Committee. *A randomized, blind, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE).* Lancet. 1996;348:1329-39.
9. The EPIC Investigators. *Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor.* N Engl J Med. 1994;330:956-61.
10. The EPILOG Investigators. *Platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor blockade and low-dose heparin during PCI.* N Engl J Med. 1997;336:1689-96.
11. Harrington R.A. *Design and methodology of the PURSUIT trial.* Am J Cardiol. 1997;80:34b-38b.
12. The PRISM Study Investigators. *A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for UA.* N Engl J Med. 1998;338:1498-1505.
13. The PRISM-PLUS Study Investigators. *Inhibition of the IIb/IIIa receptors with Tirofiban in UA and NQWMI.* N Engl J. 1998;338:1488-1497.

14. The RESTORE Investigators. *Effects of IIb/IIIa blockade with tirofiban in patients UA and NQWMI*. Circulation. 1997;96:1445-53.
15. The PURSUIT Trial investigators. *Inhibition of Platelets with Eptifibatide in ACS*. N Eng J Med 1998; 339:436-443
16. Antman E.M., Cohen M *et al*. *TIMI 11B - ESSENCE: Metaanalysis*. Circulation 1999; 100: 1602-1608.
17. Braunwald E., Antman E., *et al*. *ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non ST elevation myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 2000; 36:970-1062.
18. Bertrand M.E., Simoons M.L. *Acute coronary Syndromes: recommendations of the Task Force of the ESC*. Eur Heart J 2000; 21:1406-32.
19. GRACE Project. *A multinatinal registry*. Am Heart J 2001;141:190-9.