

Angina inestable

Algunos conceptos tradicionales y nuevas expectativas

La angina inestable es una de las expresiones clínicas más frecuentes de la enfermedad coronaria aguda. Incluye un grupo heterogéneo de pacientes con presentaciones clínicas diferentes, modalidades evolutivas especiales y pronóstico muy distinto. Las estrategias diagnósticas y terapéuticas que se han desarrollado en los últimos años, fruto de su mejor comprensión fisiopatológica y de estudios de intervención bien controlados, han permitido disminuir la morbimortalidad de esta afección, que en el período intrahospitalario ocasiona 1% de muerte, 3 a 5% de infarto no fatal y 10 al 20% de refractariedad anginosa. A ese respecto, el futuro continúa siendo promisorio, ya que se están desarrollando nuevas alternativas para mejorar aún más a esos pacientes.

La fisiopatogenia de la angina inestable es común a la de los eventos isquémicos agudos, donde una disfunción endotelial brinda el sustrato a un accidente de placa secundario a la disrupción o a múltiples erosiones endoteliales sobre una placa joven, rica en contenido lípido (colesterol y sus ésteres). A ello se agregan fenómenos plaquetarios muy enérgicos que provocan vasoespasmo e incremento de la actividad de la trombina, que a su vez consolida al trombo rojo que, al ocluir la luz del vaso, provoca el déficit de perfusión. Según la intensidad y duración de esta obstrucción en que la fibrinólisis endógena juega un rol importante, se provocará una angina inestable, o bien un infarto, o sea Q o no Q¹. De hecho, el "accidente de placa" parece ser un fenómeno frecuente y habitualmente asintomático. Así queda establecido el lento predominio del componente fibroso en las placas más voluminosas y evolucionadas, el que al agregarse a la proliferación subendotelial de células musculares lisas, estabiliza a la lesión aterosclerosa y la torna menos vulnerable a la disrupción².

El riesgo del "accidente de placa" depende más de su composición que de la severidad de la obstrucción que provoca. Hay determinantes intrínsecos y extrínsecos que afectan la vulnerabilidad de la placa. Entre los primeros, se cuentan su consistencia, el contenido de lípidos, el espesor de la capa fibrosa y los concomitantes procesos inflamatorios y reparadores. Entre los segundos, se han reconocido a la reactividad plaquetaria y al balance entre los sistemas fibrinolíticos y de la coagulación.

Hay muchos aspectos importantes que todavía siguen discutiéndose, tales como la trascendencia o no de la liberación del factor tisular del plasminógeno, y el rol del genotipo de los receptores AII², aunque es muy consistente el cuerpo de evidencias angiográficas, angioscópicas y bioquímicas que subrayan el papel de la disfunción endotelial y de los fenómenos trombóticos asociados. En toda forma, cabe destacar que la inestabilidad de la placa no es un fenómeno exclusivamente agudo de duración breve, como suponíamos tiempo atrás, sino subagudo, dinámico y evolutivo. Más aún, en pacientes que han sufrido una angina inestable hay evidencias de una activación del sistema hemostático que puede persistir por varios meses³.

Los progresos en el conocimiento de la fisiopatogenia y los recientes cambios terapéuticos, son los responsables de las diferentes clasificaciones clínicas de la angina inestable. Sin embargo, se impone reconocer que, pese a las variaciones en la nomenclatura, con gran frecuencia se emplean distintos nombres para definir a una misma entidad. En ese aspecto, la escuela cardiológica argentina ha realizado importantes contribuciones de permanente vigencia⁴. Aunque la clasificación de Braunwald está muy difundida⁵, corresponde señalar que las llamadas anginas inestables secundarias no son verdade-

ras anginas inestables sino episodios anginosos ajenos a la "actividad" de la placa aterosclerótica, ya que son provocados por déficit de perfusión coronaria de otra causa (hemorragias, arritmias, hipotensiones arteriales, etc) y no implican cambios ni modificaciones estructurales de la pared vascular. Asimismo, el angor postinfarto y la angina variante son formas clínicas muy puntuales y de sustrato específico, y que por tanto merecen una consideración diferente. En consecuencia, se hace más fácil y práctico si se reconocen: a) angina de reposo; b) angina de reciente comienzo con rápido deterioro de la capacidad funcional, ya que alcanza la clase III de la clasificación de la NYHA en menos de un mes; y c) angina progresiva, sea por aumento de la intensidad del angor y de su frecuencia, o bien por disminución de la respuesta al tratamiento habitual.

El pronóstico dependerá de los antecedentes coronarios del enfermo, de la forma clínica del nuevo evento isquémico y de su repercusión, de los cambios electrocardiográficos que ocasiona, de la asociación o no con insuficiencia cardíaca, y de la respuesta al tratamiento farmacológico. Hay algunos marcadores biológicos (p.e. la determinación cuantitativa de troponina T en las primeras 24 hs del evento isquémico) que se han mostrado útiles para diferenciar enfermos de distinta gravedad. La ergometría convencional en pacientes estables antes del alta, llega a discriminarlos con respecto a su reserva coronaria, y lo hace con sencillez y a bajo costo⁶. En enfermos similares pero que no pueden realizar esfuerzos físicos por diversas causas, el empleo del test de infusión endovenosa de dobutamina con control electrocardiográfico, puede representar una promisoriosa alternativa.

Sin embargo, ya desde las primeras horas del evento se hace posible la separación de los pacientes en dos grupos bien distintos en su respuesta al tratamiento convencional: el de aquellos que llegan a estabilizarse clínica y electrocardiográficamente, y el de los que persisten con angor y mala evolución electrocardiográfica. Estos últimos constituyen el grupo de pacientes refractarios, que requieren coronariografía de urgencia y, habitualmente, un tratamiento invasivo representado por la angioplastia o cirugía, dependiendo del número de vasos afectados³, la morfología de las lesiones², y las eventuales características clínicas¹. La decisión terapéutica a adoptar deberá ser consecuencia del consenso entre el cardiólogo clínico, el hemodinamista y el cirujano, los que actuarán de acuerdo a la experiencia del grupo de trabajo y a los resultados hasta entonces obtenidos. Y todo ello en el contexto de afrontar fenómenos dinámicos donde el proceso trombótico agregado al accidente de placa, imprime rápidos cambios morfológicos a las lesiones obstructivas. A la vez, está suficientemente comprobado que todos los procedimientos invasivos se asocian a mayor morbimortalidad en los casos crónicos.

En nuestra opinión, es innecesaria la distinción entre angina inestable recurrente, como se denomina a la que no remite frente al tratamiento inicial, y refractaria, cuando la inestabilidad persiste pese a la institución de un esquema farmacológico completo. Es que esas diferencias no llegan a justificar una modificación de la conducta a adoptar, ya que en ambos casos corresponde recurrir a la coronariografía orientada hacia una estrategia terapéutica invasiva. En cuanto a pacientes estabilizados, hay absoluto consenso en estratificar clínicamente el riesgo del enfermo, aunque si se diera un apremio isquémico, cabe recurrir a la ergometría para discriminar la necesidad o no de un estudio angiográfico⁷.

Sin embargo, hay algunos grupos cardiológicos importantes que insisten en estudiar con coronariografía a todos los pacientes y, en general, instituir tratamientos invasivos de acuerdo a las lesiones encontradas. Fundan su estrategia en que alrededor del 10% de los enfermos presentan lesión del tronco de la arteria coronaria izquierda, en tanto que en el 15-30% se detecta lesión proximal de tres vasos; en cambio, no se observan lesiones significativas en 5-10% de los pacientes. Esto implica una conducta inequívoca en casi el 50% de los casos. No obstante, la coronariografía no siempre estima adecuadamente el tamaño de las lesiones, puesto que la arterioesclerosis coronaria es un proceso parietal vascular, y lo que el estudio contrastado expresa son las modificaciones del diámetro arterial. Por otra parte, la gravedad morfológica de una lesión, a excepción de la del tronco de la coronaria izquierda, no siempre está relacionada con su repercusión funcional ni con su pronóstico.

Además, recientes estudios en la angina inestable (Registro del OASIS) e incluso en el infarto no Q (VANQWISH) han suministrado evidencias importantes a favor de una estrategia no tan invasiva en los enfermos menos graves⁸. En los últimos años, el tratamiento casi convencional incluye: internación en Unidad Coronaria, nitroglicerina endovenosa, aspirina, anticoagulación con heparina y betabloqueantes. La administración conjunta de aspirina y heparina mejora los resultados terapéuticos y disminuye el efecto rebote comprobado al suspender la heparina cuando ha sido administrada como único antitrombótico. Los objetivos de la investigación clínica se concentran hoy en las tres etapas esenciales de la "cascada isquémica": a) el accidente de placa; b) la aglutinación y agregación de plaquetas; y c) la consolidación del trombo rojo⁹. Aunque todavía se requieren mayores estudios, muchos de ellos en curso y algunos en etapa final, las publicaciones disponibles confirman que las heparinas de bajo peso molecular pueden aportar resultados iguales o superiores a los de la anticoagulación con heparina sódica. Parecería demostrada una reducción de la refractariedad, lo que sumado a la prescindencia de controles de coagulación y a la posibilidad del alta precoz en los enfermos menos graves, significaría una ventaja importante¹⁰⁻¹².

Cada vez se desarrollan más y mejores agentes antiplaquetarios. A su bajo costo, la aspirina agrega seguridad, eficacia y muy buenos resultados; sin embargo, su efecto antiagregante es relativamente débil, inhibiendo irreversiblemente la ciclo-oxigenasa intraplaquetaria y la producción de Tromboxano A₂; entre sus limitaciones, cabe mencionar que no inhibe los efectos del Tromboxano A₂ generado por vías alternativas, que no es potente depresor de la adhesión y secreción de las plaquetas, que sus efectos inhibitorios sobre la interacción de plaquetas con pared vascular pueden ser neutralizados por niveles elevados de catecolaminas, y que se observa variabilidad individual en la respuesta a su administración. Existen estudios que demuestran la utilidad de la ticlopidina, un inhibidor plaquetario de los receptores de ADP, ya que probarían su superioridad clínica con respecto a la aspirina, con la que podría integrar una asociación clínicamente ventajosa; sin embargo, algunos de sus efectos adversos (diarrea, rash cutáneo y sobre todo neutropenia) son limitantes importantes a largo plazo.

Un derivado thienopiridínico de semejanza bioquímica con la ticlopidina, es el clopidogrel, otro potente inhibidor de los receptores ADP en las plaquetas y que a su intensa acción antiagregante suma la carencia de efectos adversos, permitiendo prescindir de controles de hemostasia. Su inhibición de los receptores ADP provoca una modificación en la expresión morfológica de los receptores glicoproteicos IIb-IIIa en la membrana plaquetaria, impidiendo así su unión con el fibrinógeno y la integración del trombo. El clopidogrel ha demostrado mejorar aún más que la aspirina la evolución desfavorable de los enfermos con manifestaciones clínicas graves de arteroesclerosis crónica¹³. Dada la prevalencia de esos síndromes, el impacto epidemiológico del clopidogrel en la prevención secundaria dependerá de su costo y de la gravedad de la población tratada. Por otra parte, como su acción se ejerce por mecanismos diferentes a los de la aspirina, podría darse la posibilidad de efectos aditivos de eventual trascendencia terapéutica; es precisamente en base a esa hipótesis que está por iniciarse otro ensayo clínico, cuyos objetivos serían el análisis de los resultados de la asociación clopidogrel-aspirina en la angina inestable.

En cuanto a inhibidores directos de la trombina tales como hirulog e hirudina, que a diferencia de la heparina bloquean sus efectos plaquetarios y trombóticos independientemente de la antitrombina III, los ensayos han comprobado su efectividad pero no su seguridad, dada la tendencia a la aparición de hemorragias.

En cambio, se han registrado trascendentes progresos en el estudio tanto de los receptores IIb-IIIa, esenciales para la agregación plaquetaria y su unión con el fibrinógeno, como de sus inhibidores. La aparición de formas orales de los bloqueantes de los receptores IIb-IIIa ha aumentado el interés de su empleo, sea consecutivo a su administración endovenosa o en forma exclusiva¹⁴. Pese a las limitacio-

nes impuestas por su seguridad como agentes terapéuticos, existe un prudente optimismo que alienta numerosos estudios clínicos.

A la fecha se dispone de nueve trabajos que, en su conjunto, posibilitan un metaanálisis de más de treinta mil pacientes. Cinco de esos estudios fueron diseñados para investigar la reestenosis luego de procedimientos de revascularización coronaria, y cuatro en enfermos con angina inestable e infarto no Q^o. En la instancia aguda, los resultados son muy alentadores y persisten también en la evaluación alejada; no obstante, su efecto es a dosis-dependiente, es decir que a mayor dosis, más efecto antiplaquetario pero más hemorragia. Los estudios referidos al tirofiban en asociación con aspirina y heparina (PRISM, PRISM PLUS) adelantan resultados alentadores en el angor inestable, pero deberá esperarse a la publicación definitiva para poder someterlos a un cuidadoso análisis⁹.

Otros aspectos que han cobrado interés son, por ejemplo, el rol de los procesos inflamatorios agregados a los eventos isquémicos agudos¹⁵, reconocidos desde hace tiempo pero todavía motivo de controversia en cuanto a si desencadenan el accidente de placa o lo acompañan, y a si actúan en forma inespecífica o en asociación con agentes infecciosos tales como *Chlamidia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* o citomegalovirus. Es indudable que la inflamación de la placa puede llegar a ser factor relevante en la patogénesis de la angina inestable, ya que las citoquinas producidas por células inflamatorias son capaces de actuar sobre el endotelio, transformando sus propiedades de antiadhesivas y anticoagulantes a procoagulantes y proadhesivas; asimismo, pueden reducir la síntesis de matriz colágena y promover su degradación favoreciendo la vulnerabilidad de la placa y su disrupción. Finalmente, pueden provocar un aumento en la síntesis de endotelinas en macrófagos y células endoteliales, concomitantemente con vasoconstricción y aumento de la reactividad coronaria. Pese a hallazgos tan provocativos como interesantes, todavía no ha logrado precisarse si los fenómenos inflamatorio son los desencadenantes de la "cascada isquémica" o, en cambio, secundarios a un proceso infeccioso, o provocados por la disrupción endotelial y la fisura de la placa, o consecuencia de la hiperactividad del sistema de coagulación, o meras asociaciones mórbidas de la isquemia de reperusión. La relativamente reciente introducción de la angiogénesis por métodos farmacológicos, quirúrgicos y de ingeniería genética, permite suponer que no han de demorarse estudios clínicos controlados que consideren esa alternativa.

En síntesis, los conceptos nuevos que se han sumado a los tradicionales han enriquecido notablemente el conocimiento de la angina inestable, incorporando crecientes cambios en su abordaje y a la vez planteando nuevos interrogantes. No es aventurado esperar que los incesantes esfuerzos que a ese respecto se están desarrollando en la investigación clínica, lleguen a aportar novedades a corto plazo, y con ellas la posibilidad de mejorar todavía más a los presentes resultados terapéuticos.

José A. Martínez Martínez

División Unidad Coronaria, Hospital de Clínicas José de San Martín,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
2. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
3. Merlini PA, Bauer KA, Oltrono L, Ardissino D, Cattaneo M, Belli C, et al. Persistent activation of the coagulation system in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61-8.
4. Bertolasi C, Bruno A, Ramos A, Riccitelli M, Tronze J, Turri D. *Cardiología Clínica*. Buenos Aires: Editorial Intermédica; 1987, p 1611-2031.
5. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 401-4.
6. Lindal B, Andren B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L. Noninvasive risk stratification in unstable coronary artery disease. Exercise test and biochemical markers. *Am J Cardiol* 1997; 80 (5A): 40E-44E.

7. Consenso de cardiopatía isquémica. Sociedad Argentina de Cardiología. Comisión de Angina Inestable. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65 (Supl. II): 33-41.
8. Cody R. Results from late breaking trials sessions at ACC 97. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1-7.
9. Topol E. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy. Emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998; 97: 211-8.
10. FRISC Study Group Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-8.
11. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AGG, et al. For the FRIC Investigators. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 61-8.
12. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromell GJ, Goorman S, et al for the ESSENCE study Group. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
13. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
14. Vorchheimer DA, Fuster V. Oral platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists: the present challenge is safety. *Circulation* 1998; 97: 312-4.
15. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infections agent in atherosclerosis and restenosis. *Circulation* 1997; 96: 4095-113.

*Dreams, books, are each a world; and books, we know,
Are a substantial world, both pure and good:
Round these, with tendrils strong as flesh and blood,
Our pastime and our happiness will grow.*

Sueños, libros, ambos son un mundo; y los libros, sabemos
que son un mundo substancial, tan puro como bueno:
alrededor de ellos, tal ramas fuertes como carne y hueso,
nuestro pasatiempo y nuestra felicidad crecerán.

William Woodsworth (1770-1850)

Personal Talk