

Evolución hospitalaria y pronóstico actual de la angina inestable

Alessandro Sionis Green, Xavier Bosch, Faustino Miranda-Guardiola, Ignacio Anguera, Marta Sitges, Salvador Díez-Aja, Ginés Sanz y Amadeo Betriu

Institut de Malalties Cardiovasculars. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer. Departament de Medicina. Universitat de Barcelona.

Introducción y objetivos. El pronóstico de los pacientes con angina inestable ha mejorado en los últimos años, lo que ha conducido a una progresiva reducción de la estancia y el tratamiento hospitalarios. El objetivo de este estudio fue conocer el pronóstico actual de la angina inestable en una población no seleccionada seguida durante un período de 3 meses.

Pacientes y métodos. Se estudiaron 478 pacientes consecutivos con angina inestable, que fueron tratados siguiendo una pauta de tratamiento guiada por los síntomas y los resultados de una prueba de esfuerzo o de estrés farmacológico realizada antes del alta.

Resultados. La edad media fue de 66 ± 11 años, un 30% eran mujeres, un 35% tenían antecedentes de infarto, un 61% presentaban cambios isquémicos en el ECG de ingreso y un 16% tuvieron elevación de las CK-MB. Se practicó un ecocardiograma al 80% de los pacientes, prueba de esfuerzo al 62% y coronariografía al 51%, siendo revascularizados el 27%. Durante la hospitalización, la incidencia de mortalidad o infarto, angina refractaria o complicaciones isquémicas fue del 3,6%, 11% y 13%, respectivamente. Después del alta, la incidencia de estas complicaciones fue del 3,3%, 9% y 10% (NS respecto a la fase hospitalaria). Globalmente, desde el ingreso hasta los 3 meses de seguimiento un 4,2% de los pacientes fallecieron, un 7% fallecieron o tuvieron un infarto, un 20% presentó angina refractaria y un 26% tuvo alguna complicación isquémica.

Conclusiones. El pronóstico actual de la angina inestable durante la fase hospitalaria es relativamente bueno. Sin embargo, los pacientes dados de alta una vez estabilizados presentan una elevada incidencia de complicaciones isquémicas durante los primeros 3 meses de seguimiento, similar a la presentada durante la fase aguda por todos los pacientes.

Palabras clave: Angina inestable. Pronóstico. Tratamiento. Estudios de seguimiento.

In-Hospital Evolution and Current Prognosis of Unstable Angina

Introduction and purpose. The prognosis of patients with unstable angina has improved in recent years resulting in a progressive reduction in hospital stay and treatment. The aim of this study was to know the current prognosis of patients with unstable angina in a non-selected population followed for up to 3 months.

Patients and methods. 478 consecutive patients with unstable angina were studied. They were treated following a strict protocol and a management policy guided by symptoms and the results of an exercise test or a pharmacological stress test performed before hospital discharge.

Results. The mean age was 66 ± 11 years with 30% being females. Thirty-five percent had a prior history of myocardial infarction, 61% presented ischemic changes on the admission ECG, and 16% had elevation of the CK-MB plasma levels. An echocardiogram was performed in 80% of the patients, a stress test in 62%, coronary angiography in 51%, and a revascularization procedure in 27% of the patients. During hospitalization, the incidence of mortality or myocardial infarction, refractory angina or ischemic complications was of 3.6%, 11% and 13%, respectively. After hospital discharge and during a 3-month follow-up, the incidence of these complications was of 3.3%, 9% and 10% (NS compared to the in-hospital period). Overall, from the time of hospital admission to the 3-month follow-up, 4.2% of the patients died, 7% died or had an infarction, 20% had refractory angina, and 26% had some ischemic complication.

Conclusion. The in-hospital prognosis of unstable angina is currently good. However, patients discharged from hospital after stabilization, present an important number of ischemic complications during the following 3 months, similar to that presented by all patients during the acute phase.

Key words: Unstable angina. Prognosis. Treatment. Follow-up studies.

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1573-1582)

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1573-1582)

Correspondencia: Dr. X. Bosch.
Institut de Malalties Cardiovasculars. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: xbosch@medicina.ub.es

Recibido el 9 de marzo de 2000.

Aceptado para su publicación el 19 de junio de 2000.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con angina inestable (AI) constituyen un grupo heterogéneo, muy frecuente en la práctica clínica diaria, que incluye desde pacientes sin lesiones coronarias visibles en la coronariografía, hasta pa-

cientes con infarto (IAM) sin onda Q. Por ello, en el momento de establecer el diagnóstico, su pronóstico es incierto¹. En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de este síndrome, que han cambiado por completo su tratamiento. Como consecuencia de ello, el pronóstico ha mejorado notablemente²⁻¹⁶, hasta el punto de que la tendencia actual es la de considerar la AI como un síndrome de relativamente buen pronóstico, lo que ha conducido a una progresiva reducción de la estancia y el tratamiento intrahospitalarios. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados tienen importantes sesgos de selección de los pacientes, lo que dificulta la extrapolación de sus resultados a la población general y, por otro lado, no disponemos de información sobre el pronóstico general de estos pacientes en España.

Independientemente de la especial importancia que tiene la estratificación del riesgo en estos pacientes, para su correcto manejo es imprescindible conocer su pronóstico global con los medios actuales de diagnóstico y tratamiento, así como el momento de aparición de las complicaciones isquémicas, lo que puede tener importantes implicaciones clínicas de cara a realizar un tratamiento agresivo o conservador.

El objetivo de nuestro estudio fue, pues, conocer el pronóstico actual de los pacientes con angina inestable tratados de una forma inicialmente conservadora, en una población no seleccionada de pacientes ingresados a lo largo de un año.

PACIENTES Y MÉTODOS

Para la realización del estudio se siguió una política de tratamiento inicialmente conservadora en la que las indicaciones de revascularización se establecieron en función de la recurrencia de los síntomas y signos de isquemia durante la hospitalización o durante una prueba de esfuerzo realizada antes del alta. Tanto los criterios de inclusión como el tratamiento farmacológico, las exploraciones a realizar y las intervenciones fueron definidas *a priori* en un protocolo que se distribuyó en las distintas unidades del servicio de cardiología.

Criterios de inclusión

Se realizó un estudio prospectivo observacional en el período comprendido entre enero y diciembre de 1996. Fueron incluidos todos los pacientes atendidos en el servicio de urgencias de nuestro hospital, con el diagnóstico inicial de angina inestable, cierta o probable, o infarto sin onda Q, definido este último como angina prolongada sin elevación del segmento ST y con elevación de las CK-MB por encima del doble del valor máximo establecido como normal por el laboratorio de nuestro hospital.

Definiciones

Tratamiento médico óptimo

Todos los pacientes fueron manejados siguiendo un protocolo de tratamiento que incluía la administración inicial de heparina, aspirina, mononitrato de isosorbida y bloqueadores beta. En caso de contraindicación para el uso de aspirina o bloqueadores beta se pautó tratamiento con ticlopidina o antagonistas del calcio, respectivamente.

Las dosis de los fármacos se ajustaron rápidamente con el objetivo prioritario de obtener una frecuencia cardíaca inferior a 70 lat/min y una presión arterial sistólica (PAS) inferior a 130 mmHg dentro de las primeras 24 h del ingreso. El uso de nitroglicerina intravenosa en perfusión continua se administró a juicio del médico a cargo del paciente.

Isquemia refractaria

Se definió como isquemia refractaria al tratamiento médico a la recidiva del dolor con descenso o elevación transitoria del segmento ST mayor o igual a 1 mm, o inversión o pseudonormalización de las ondas T en, al menos, 2 derivaciones contiguas, en pacientes bajo tratamiento médico óptimo; el dolor tenía que presentar, además, una de las tres siguientes características: dolor anginoso prolongado (≥ 20 min), dos o más crisis de dolor en menos de 12 h o recidiva del dolor bajo tratamiento con nitroglicerina intravenosa (i.v.). También se consideró como isquemia refractaria la aparición de tres o más episodios anginosos, aunque no se observaran cambios electrocardiográficos, y el reingreso hospitalario por angina inestable dentro de los primeros 3 meses del episodio inicial².

Inestabilidad hemodinámica

Se definió como inestabilidad hemodinámica la aparición de hipotensión arterial (PAS inferior a 95 mmHg durante el dolor anginoso, sin relación con el tratamiento y que precisara de la administración de líquidos i.v. o fármacos simpaticomiméticos), edema agudo de pulmón, disnea con auscultación de tercer ruido cardíaco o crepitantes pulmonares, o la aparición de insuficiencia mitral durante el dolor.

Técnicas diagnósticas

El protocolo de estudio aconsejaba la realización de un ecocardiograma dentro de las primeras 72 h del ingreso con el fin de establecer la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y descartar la eventual presencia de valvulopatías y miocardiopatías. Para ello se utilizaron dos ecocardiógrafos Hewlett-Packard, mo-

delos SONOS 2500 y 5500. Las exploraciones realizadas fueron sistemáticamente revisadas por personal médico experto.

Se practicó una prueba de esfuerzo convencional o asociada a gammagrafía cardíaca de perfusión entre el tercer y el octavo días del ingreso a todos los pacientes clínicamente estables, siguiendo el protocolo de Bruce modificado. A los enfermos a los que no fue posible realizar una prueba de esfuerzo convencional, debido a una causa física o cardiológica (angina recurrente o insuficiencia cardíaca), se les practicó una prueba de estrés farmacológico con dipiridamol asociado a una gammagrafía cardíaca de perfusión.

Indicaciones de cateterismo y de revascularización

Como indicaciones de cateterismo urgente se consideraron la existencia de angina refractaria o inestabilidad hemodinámica. Las indicaciones de cateterismo electivo fueron la aparición en el ECG de signos de isquemia aguda persistente, la recurrencia del dolor anginoso con cambios electrocardiográficos durante la hospitalización sin llegar a cumplir la definición de angina refractaria, la aparición de signos de isquemia severa en la prueba de esfuerzo, la existencia de disfunción ventricular (fracción de eyección < 40%) y la imposibilidad de practicar una prueba de esfuerzo por causa cardíaca (angina recurrente o insuficiencia cardíaca).

Una prueba de esfuerzo se consideró como muy positiva, condicionando la indicación de cateterismo cardíaco, cuando se objetivó la aparición de signos de isquemia severa definidos por: angina o descenso del segmento ST a una carga inferior a 5 METS, descenso del segmento ST de más de 2 mm o en más de 4 derivaciones o persistente (más de 5 min en el postesfuerzo), o descenso de la PAS de más de 10 mmHg durante el esfuerzo. En los casos en que se realizó una gammagrafía de perfusión miocárdica, se consideró como indicación de coronariografía la aparición de un defecto de captación, reversible o no, en dos o más territorios vasculares, o sólo en un territorio si el área era extensa y existía una zona de hipoperfusión reversible.

La revascularización coronaria se planteó en aquellos pacientes en quienes se realizó una coronariografía por los motivos anteriormente mencionados y que presentaban una anatomía coronaria adecuada, realizándose de forma urgente en los casos de angina refractaria o con inestabilidad hemodinámica y de forma electiva en el resto.

En aquellos casos en que la indicación de cateterismo fue la disfunción ventricular, sólo se consideraron para revascularización los pacientes con enfermedad coronaria de 3 vasos o del tronco común de la coronaria izquierda.

Eventos isquémicos

Como objetivos finales del estudio se contabilizaron únicamente los eventos isquémicos espontáneos. La revascularización coronaria realizada de forma electiva fue considerada como un procedimiento terapéutico más. Por tanto, las variables valoradas como eventos isquémicos fueron la incidencia de muerte, infarto no mortal e isquemia refractaria al tratamiento médico.

El infarto, o el reinfarto en caso de IAM sin onda Q, se diagnosticó ante una elevación de la CK-MB de más de dos veces el límite máximo de la normalidad. El infarto se estimó como ya presente en el momento del ingreso cuando la elevación enzimática se verificó dentro de las primeras 12 h del ingreso. Pasado este tiempo, toda elevación enzimática se consideró como un infarto intrahospitalario. En caso de cirugía de revascularización se exigió una elevación de las CK-MB de más de cinco veces el límite máximo de la normalidad para el diagnóstico de IAM perioperatorio².

Seguimiento

Todos los pacientes fueron seguidos durante 3 meses mediante visita médica o por teléfono. En el caso de aparición de un posible evento isquémico se contactó personalmente con el paciente o su familia y se consultó la historia clínica. No se produjeron muertes súbitas extrahospitalarias y se consiguió obtener el seguimiento clínico a los 3 meses en todos los pacientes.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como media $\pm$ DE y las cualitativas como número y porcentaje. Las diferencias en la incidencia de eventos isquémicos se analizaron por medio de la prueba de la χ^2 , tras calcular los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características de la población

Se incluyeron en el estudio un total de 478 pacientes, 143 mujeres (30%) y 335 varones (70%), con una edad media de 66 ± 11 años. El 74% de los pacientes fue ingresado en una sala de hospitalización del servicio de cardiología, un 20% en la unidad coronaria y un 6% permaneció en el servicio de urgencias. En el momento del alta hospitalaria el diagnóstico final fue de AI en el 80% de los pacientes, IAM sin onda Q en el 7%, IAM con onda Q en el 1% y

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes

	Número	Porcentaje
Factores de riesgo cardiovascular		
Edad, media (DE)	66	11
Sexo: femenino	143	30
Hipertensión	261	55
Diabetes	132	28
Hipercolesterolemia	219	46
Fumadores	113	24
Historia familiar de CI	54	11
Antecedentes coronarios		
Angina	231	48
Infarto de miocardio	169	35
Angioplastia	47	10
Cirugía coronaria	62	13
Tratamiento previo		
Aspirina	280	59
Antianginosos		
1-2 fármacos	127	27
3 fármacos	101	21
Presentación clínica		
Clasificación de Braunwald		
Tipo I: angina progresiva de esfuerzo	67	14
Tipo II: angina de reposo subaguda	23	5
Tipo III: angina de reposo aguda	388	81
Angina prolongada	304	64
Angina postinfarto	17	3,6
ECG al ingreso		
Bloqueo de rama izquierda	25	5
Bloqueo de rama derecha	30	6
Fibrilación auricular	23	5
Descenso o elevación ST > 1 mm	215	45
Ondas T negativas	176	37
Cambios isquémicos ECG	293	61
Exploración física y análisis		
Signos de insuficiencia cardíaca	34	7
Elevación CK-MB	75	16

CI: cardiopatía isquémica.

dolor no coronario en el 12%. En un 3% de los casos la angina se consideró secundaria a otra enfermedad concomitante.

Es de destacar la alta prevalencia de factores de riesgo coronario, con un 55% de hipertensos, un 28% de diabéticos y un 22% de pacientes con vasculopatía periférica (tabla 1). Un total de 311 pacientes (65%) presentaban antecedentes personales de cardiopatía isquémica, 231 (48%) de angina y 169 (35%) de IAM. Un 23%, habían sido sometidos a procedimientos de revascularización, ya sea mediante cirugía (13%) o angioplastia (10%), y un 33% había ingresado previamente por un episodio de angina inestable, aunque sólo un 2,5% lo había hecho en el último mes. La mitad de los pacientes no tomaba ningún tipo de tratamiento antianginoso, mientras que un 27% se encontraba bajo tratamiento con uno o dos fármacos y un 21% bajo tratamiento triple.

Presentación clínica y electrocardiográfica

Un (81%) de los pacientes presentaban angina de tipo III según la clasificación de Braunwald (dolor en reposo en las 48 h previas al ingreso) y un 3,6% angina postinfarto, mientras que un 64% de los pacientes presentó angina prolongada de más de 20 min de duración (tabla 1).

En relación con las características del electrocardiograma en el momento del ingreso, realizado con o sin dolor, es de destacar que un 31% de los pacientes presentaba ondas Q de necrosis, 201 (42%) descenso del segmento ST mayor o igual a 1 mm, 14 (3%) elevación transitoria del segmento ST y 176 (37%) ondas T negativas. En conjunto, 293 pacientes (61%) presentaban signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica y 75 (16%) presentaron elevación de las CK-MB al ingreso.

Tratamiento en el momento del ingreso y procedimientos diagnósticos

Todos los pacientes recibieron tratamiento con antiagregantes plaquetarios, ya fuera aspirina (96%) o ticlopidina (12%). El tratamiento con heparina sódica i.v. en perfusión se administró en 431 pacientes (90%) siguiendo las recomendaciones del diseño del estudio. Por lo que se refiere a los fármacos antianginosos, el grupo más utilizado fue el de los nitratos orales, que se empleó en 405 pacientes (85%), seguido de los bloqueadores beta en 338 (71%) y los antagonistas del calcio en 263 (55%). En 105 pacientes (23%) se pautó tratamiento con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.

Se practicó un ecocardiograma a 383 pacientes (80%) y una prueba de esfuerzo a 213 (45%), asociándose esta última a gammagrafía cardíaca de perfusión en 49 casos (tabla 2). La razón más frecuente para no realizar la ergometría fue la recurrencia de la angina durante la hospitalización, seguida de la insuficiencia cardíaca y de la existencia de una minusvalía física. En 81 de estos dos últimos grupos de pacientes se realizó una prueba de estrés farmacológico con dipiridamol.

Se practicó una coronariografía a 237 pacientes (49%); a 24 (11%) de forma urgente y al resto de forma electiva. En 74 pacientes (17%) la indicación del cateterismo fue la positividad de la prueba de esfuerzo. En relación al vaso afectado, 12 enfermos (5%) presentaban una estenosis significativa en el tronco común, 149 (63%) en la arteria descendente anterior, 128 (54%) en la circunfleja y 137 (56%) en la coronaria derecha.

Eventos isquémicos

Durante la hospitalización

La estancia mediana fue de 9 días (percentiles 25, 75: 5, 13 días). Durante este tiempo, 104 pacientes

TABLA 2. Resultados de las pruebas realizadas durante la hospitalización

	Número	Porcentaje
Ecocardiografía (n = 383)		
FE media (DE)	52	14
FE < 40%	75	20
Pruebas de esfuerzo		
Ergometría (n = 213)		
Positiva	79	38
Muy positiva	42	20
Gammagrafía cardíaca* (n = 130)		
Positiva	66	51
Muy positiva	45	35
Coronariografía (n = 237)		
Sin lesiones significativas	36	15
Enfermedad de 1 vaso	61	26
Enfermedad de 2 vasos	57	24
Enfermedad de 3 vasos	83	35

*Realizado junto con prueba de esfuerzo (n = 49) o test de dipiridamol (n = 81). FE: fracción de eyección.

(22%) presentaron angina recurrente, 62 (13%) de ellos con cambios electrocardiográficos en forma de descenso del segmento ST o aparición de ondas T negativas, y 50 pacientes (11%) presentaron angina refractaria al tratamiento médico.

En 125 pacientes (26%) se practicó un procedimiento de revascularización, 70 pacientes (15%) fueron sometidos a angioplastia (51 de forma electiva y 19 de forma urgente) y 56 (12%) fueron intervenidos quirúrgicamente (42 de forma electiva y 14 como procedimiento urgente). En conjunto, 33 pacientes (7%) fueron intervenidos con carácter de urgencia.

Ocho pacientes (1,7%; IC del 95%, 0,8-3,2%) presentaron un infarto de miocardio no mortal, cuatro de forma espontánea y cuatro en el contexto de una intervención. Nueve pacientes (2%; IC del 95%, 0,9-3,4%) fallecieron; en cuatro casos la muerte sobrevino durante o inmediatamente después de una intervención de revascularización.

La incidencia de mortalidad o infarto fue globalmente del 3,6% (IC del 95%, 2,2-5,5%), la de mortalidad, IAM o angina refractaria del 13% (IC del 95%, 10-16%) y la de mortalidad, infarto o revascularización urgente del 10% (IC del 95%, 7,6-13%). Por último, la incidencia de complicaciones isquémicas o necesidad de revascularización durante el ingreso hospitalario fue del 31%.

Seguimiento

De los 469 pacientes que sobrevivieron a la fase aguda de la enfermedad, nueve (2%) fueron perdidos del seguimiento. De los 460 restantes, 439 enfermos (95%) fueron dados de alta en tratamiento con aspirina, 53 (11%) con ticlopidina y 49 (11%) con acenocu-

marol. Entre los fármacos antianginosos los más prescritos fueron los nitratos en 316 pacientes (69%), seguidos por los antagonistas del calcio en 244 (53%) y los bloqueadores beta en 238 (52%); 134 pacientes (29%) recibieron tratamiento con fármacos hipolipemiantes.

Durante el primer mes de seguimiento después del alta, un paciente falleció y otro tuvo un infarto. Un total de 14 pacientes (3,3%) reingresaron por causa cardíaca, 12 de ellos por angina inestable. En conjunto, desde el alta hospitalaria hasta los 3 meses siguientes, 11 pacientes (2,4%; IC del 95%, 1,3-4,1%) fallecieron y 64 (14%) reingresaron en el servicio de cardiología: 41 pacientes (9%; IC del 95%, 6,6-11,8%) con el diagnóstico de angina inestable y cuatro (0,9%; IC del 95%, 0,3-2,1%) con el de IAM. Trece enfermos (3%) precisaron un procedimiento de revascularización. La incidencia de muerte o IAM durante este período fue del 3,3% (IC del 95%, 1,9-5,2%) y la de muerte, infarto o angina inestable del 10% (IC del 95%, 7,5-13%). Por último, la incidencia de complicaciones isquémicas o necesidad de revascularización fue del 11% (IC del 95%, 8-14%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones isquémicas durante la hospitalización frente a las ocurridas desde el alta hospitalaria hasta los 3 meses de seguimiento (fig. 1).

Globalmente, desde el momento del ingreso hasta los 3 meses de seguimiento la mortalidad alcanzó el 4,2% (IC del 95%, 2,6-6,3%), el IAM no mortal el 2,5% (IC del 95%, 1,4-4,2%) y la isquemia refractaria el 20% (IC del 95%, 16,5-24%). La incidencia de eventos graves (muerte o infarto) fue del 6,7% (IC del 95%, 4,7-9,2%), y la de eventos isquémicos (muerte, infarto o angina refractaria) del 26% (IC del 95%, 22-30%). En total, 136 pacientes fueron sometidos a un procedimiento de revascularización, por lo que la incidencia de eventos isquémicos o necesidad de revascularización fue del 36% (IC del 95%, 32-41%) (fig. 2).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio pone de manifiesto que los pacientes ingresados con angina inestable y tratados con aspirina, heparina y una pauta de manejo inicialmente conservadora guiada por los síntomas o los resultados de una prueba de esfuerzo o de estrés farmacológico tienen un relativo buen pronóstico durante la hospitalización. Sin embargo, los enfermos dados de alta una vez estabilizados presentan un número importante de complicaciones isquémicas durante los primeros 3 meses de seguimiento, similar al presentado durante la fase aguda por todos los pacientes.

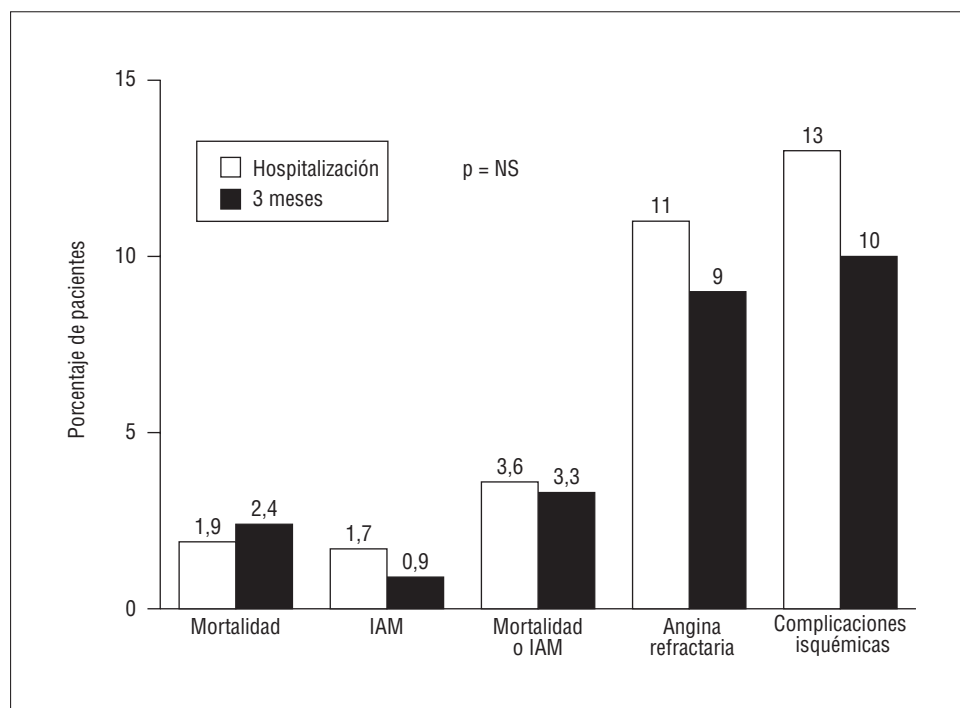


Fig. 1. Comparación de la frecuencia de aparición de complicaciones isquémicas durante la hospitalización con las ocurridas después del alta hospitalaria. IAM: infarto agudo de miocardio; complicaciones isquémicas: mortalidad, infarto o angina refractaria; para todas las comparaciones, $p = NS$.

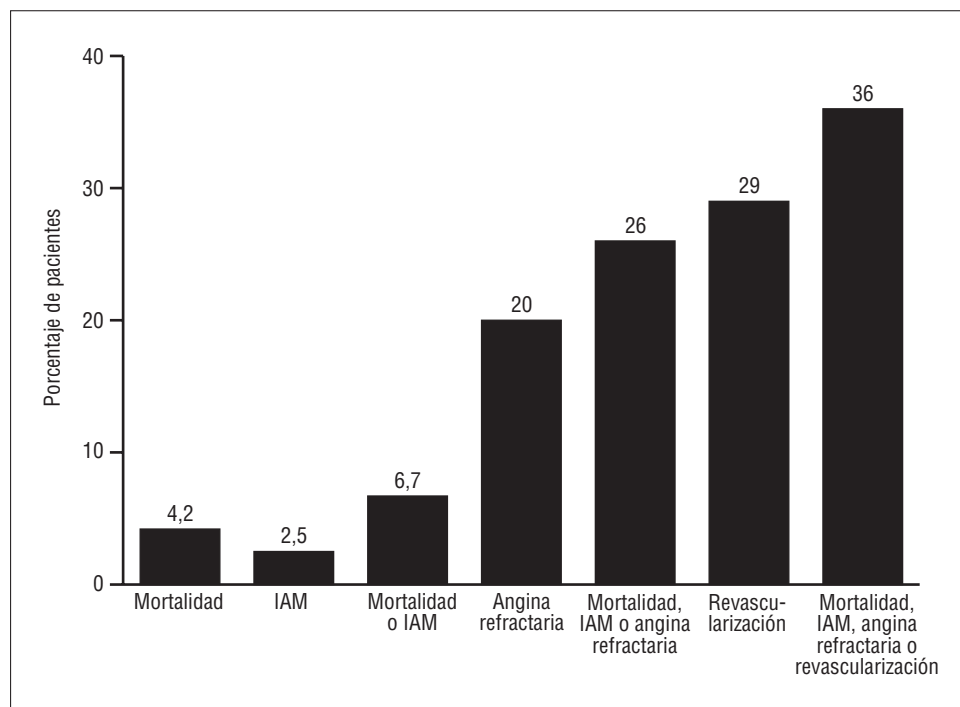


Fig. 2. Incidencia de complicaciones isquémicas desde el ingreso hasta los 3 meses de seguimiento. IAM: infarto agudo de miocardio.

Pronóstico actual de la angina inestable

La angina inestable es una entidad heterogénea con un pronóstico variable e incierto. En los estudios realizados sobre la historia natural de este síndrome hace más de 10 años, cuando no se administraba tratamiento antitrombótico ni antiagregante

plaquetario, la mortalidad hospitalaria era del orden del 5 al 10% y la de infarto de miocardio del 10%¹⁷. Posteriormente, con la demostración de la eficacia de los antiagregantes en la mejora del pronóstico de estos pacientes, las tasas descritas de mortalidad e infarto se redujeron a la mitad²⁻¹⁶ variando ampliamente desde menos de un 1% en los casos de angina

inicial¹⁸ a más del 20% en los casos de angina postinfarto^{19,20}.

Tres estudios han comparado el tratamiento intervencionista con el conservador en la angina inestable y el infarto sin onda Q^{2,3,21,22}. En relación con el grupo de tratamiento conservador de estos ensayos, la incidencia de complicaciones isquémicas y de reingresos hospitalarios es menor en nuestro estudio. Así, en el estudio TIMI IIIB³, la incidencia de mortalidad o infarto fue del 6,1% durante la hospitalización y del 10% a los 3 meses de seguimiento. Es de destacar que la población de este estudio era de mayor riesgo que la del nuestro por tener mayor prevalencia de infartos sin onda Q (30%) y de cambios electrocardiográficos en el momento del ingreso (74%). En el estudio VANQWISH²¹, la frecuencia de mortalidad o infarto a los 3 meses de seguimiento fue del 11%; sin embargo, en este ensayo sólo se incluyó a pacientes con infarto sin onda Q y sólo se estudiaron el 34% de todos los pacientes ingresados. Finalmente, en el estudio FRISC-II²², la incidencia de eventos cardiovasculares fue del 6,8% al mes y del 10% a los 3 meses. No obstante, la población de este estudio era de alto riesgo, pues como criterio de inclusión se exigía la presencia de descenso del segmento ST en el ECG de ingreso o elevación de la troponina I. Además, se siguió un tratamiento muy conservador realizándose coronariografía durante el ingreso sólo al 10% de los pacientes por lo que no es de extrañar que la frecuencia de reingresos alcanzara al 43% de los pacientes a los 3 meses de seguimiento.

Un sesgo común a estos estudios lo constituye el hecho de que, a diferencia del nuestro, la inclusión de los pacientes se realizara en cualquier momento de la hospitalización, con lo que, en bastantes casos, el episodio anginoso que motivó la inclusión no fue el del ingreso, sino otro posterior, siendo, pues, pacientes con angina refractaria. Esto se demuestra al observar cómo en el estudio TIMI IIIB² un 12% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con heparina no fraccionada en el momento de la inclusión.

En el lado opuesto, dos registros españoles han descrito resultados parecidos a los nuestros. En el estudio RESCATE¹⁴, la incidencia de mortalidad o infarto al mes fue del 4%. Aunque en este estudio se excluyeron los pacientes con infarto previo y a aquellos con infarto sin onda Q, la evolución de los enfermos fue similar a la de nuestro estudio, probablemente debido a que sólo se incluyó a pacientes con diagnóstico final de angina inestable evaluada por la presencia de cambios electrocardiográficos en el momento del ingreso o durante una prueba de esfuerzo realizada antes del alta hospitalaria. Por otro lado, en un extenso registro español de pacientes con angina inestable e infarto sin onda Q, el estudio PEPA, donde no se excluyó a los pacientes con infarto previo o con infarto sin onda Q y en el que el diagnóstico de angina inestable se realizó

en el momento del ingreso, la mortalidad al mes fue del 2% y la incidencia de mortalidad o infarto a los 3 meses fue del 6,9%¹⁶.

Es de destacar que, aunque en nuestro estudio la mortalidad hospitalaria fue del 1,9%, similar a la observada en otros estudios²⁻¹⁶, la incidencia de infarto fue del 2%, inferior a la reseñada en estos mismos estudios, aunque igual a la registrada en otros trabajos españoles^{14,16}. Esta discordancia en la incidencia hospitalaria de infartos puede ser debida a diferencias en la población estudiada o a la definición de infarto utilizada; sin embargo, es interesante observar que la mitad de los infartos ocurridos en nuestro estudio aparecieron durante el curso de un procedimiento de revascularización. Estudios recientes realizados con bloqueadores de las glucoproteínas IIb/IIIa durante el intervencionismo coronario han puesto de manifiesto la alta incidencia de pequeños infartos en el transcurso de la angioplastia coronaria²³. Es posible, pues, que la menor incidencia de infarto observada en nuestra serie se corresponda con una menor utilización de procedimientos de revascularización.

Incidencia de eventos después del alta hospitalaria

El resultado más llamativo de nuestro estudio fue observar que, una vez que los pacientes fueron dados de alta del hospital con el tratamiento que resultó eficaz durante la hospitalización, hubo una alta incidencia de complicaciones isquémicas durante los primeros 3 meses de seguimiento. De hecho, la incidencia de mortalidad, infarto o angina inestable fue prácticamente la misma a la observada durante la hospitalización. Esto ocurrió a pesar de que, desde su ingreso, los pacientes recibieron tratamiento médico óptimo, fueron clasificados en categorías de alto y bajo riesgo y se siguió una estrategia bien definida de manejo, indicando coronariografía y revascularización a todos los pacientes con signos o síntomas de isquemia espontánea o inducida a cargas bajas. De hecho, se hizo uso de un elevado número de procedimientos diagnósticos, practicándose un estudio ecocardiográfico al 80% de los pacientes, una prueba de esfuerzo o de estrés farmacológico al 62% y una coronariografía al 51% de los enfermos. La tasa de revascularización (27%), aunque menor que la practicada en los EE.UU., es parecida a la observada en estudios europeos^{9,10} y acorde con la demostración objetiva de isquemia recurrente.

Esta observación, por otro lado, suscita dos interesantes interrogantes; por un lado, sobre la eficacia de las pautas actuales de estratificación del riesgo en la angina inestable y, por otro, sobre la duración real del proceso de inestabilidad de la angina.

La alta incidencia de complicaciones isquémicas observadas durante el seguimiento tuvo lugar en pacien-

tes considerados como de bajo riesgo, ya sea porque los considerados de alto riesgo en las primeras 48 h fueron estabilizados y, la mayoría revascularizados, o porque permanecieron asintomáticos y realizaron una prueba de esfuerzo o de estrés farmacológico cuyo resultado fue considerado de bajo riesgo. Es interesante observar cómo en un estudio realizado en pacientes con angina inestable que fueron dados de alta tras realizar una prueba de esfuerzo negativa, la incidencia de mortalidad o infarto al año fue 6,1%²⁴, cifra parecida a la observada en nuestro estudio. En otro estudio en el que se siguió durante 13 ± 6 meses a 93 pacientes que realizaron una prueba de esfuerzo cuyo resultado fue considerado de bajo riesgo, la incidencia de mortalidad, infarto o angina inestable fue del 2, 6 y 19%, respectivamente²⁵. De manera reciente, Ferreirós et al²⁶ han descrito también el bajo valor pronóstico de la prueba de esfuerzo en pacientes estabilizados tras un episodio de angina inestable, señalando que, hoy día, nuevos marcadores, como la proteína C reactiva, son más eficaces en estratificar el pronóstico de estos pacientes.

Duración de la angina inestable y pasivación de la placa inestable

Nuestro estudio concuerda con otros que han observado una elevada incidencia de complicaciones isquémicas después del alta hospitalaria, especialmente durante los primeros 3 meses^{2,3,21,22}. La recurrencia de episodios isquémicos puede deberse a una curación incompleta del proceso y sugiere que la angina inestable no es un síndrome agudo que se autolimita en unas pocas horas o días. Esto sugiere también que podría tratarse de una exacerbación aguda de una enfermedad subyacente más persistente²⁷.

Por otro lado, la concienciación actual sobre la limitación de los recursos, la demostrada eficacia de los tratamientos actuales de la angina inestable y la mejora del pronóstico durante la hospitalización, han conducido a un progresivo acortamiento de los tiempos de hospitalización. Así, en los EE.UU. la estancia media de estos pacientes es de 4 días²⁸. Incluso entre los pacientes con angina de reposo y cambios electrocardiográficos que participaron en el estudio PURSUIT, cuyo protocolo aconsejaba la administración de eptifibatida durante 72 h, un 19% fueron dados de alta del hospital antes de este período²⁹.

Por el contrario, los resultados de nuestro estudio sugieren que un período de 2-4 días de tratamiento puede no ser suficiente para estabilizar la placa de aterosclerosis que ha inducido el síndrome de angina inestable, al menos en ciertos subgrupos de pacientes en los que la prueba de esfuerzo no sería eficaz, quizá por no detectar el grado de inflamación y actividad de las lesiones coronarias. Posiblemente sea la inestabilidad de la placa que ha sufrido la rotura el elemento que condi-

cional no sólo la forma de presentación de la angina inestable, sino también su evolución.

Características y limitaciones del estudio

En nuestro estudio se incluyeron todos los pacientes que ingresaron en el servicio de urgencias durante un año con el diagnóstico de angina inestable. Se trata, pues, de una población no seleccionada con una elevada edad media y alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, la alta prevalencia de antecedentes de cardiopatía isquémica y de revascularización coronaria no es habitual en hospitales pequeños, por lo que la población estudiada es representativa sólo de los pacientes con angina inestable ingresados en grandes hospitales.

Durante el estudio no se utilizó la determinación en plasma de las troponinas ni de la proteína C reactiva. Estos marcadores de lesión e inflamación han demostrado tener valor pronóstico en enfermos con angina inestable^{26,30} y ser útiles en la estratificación de los pacientes. No obstante, no se ha demostrado que su incorporación a la práctica clínica diaria disminuya la incidencia de eventos isquémicos. Por otro lado, el tratamiento antitrombótico utilizado no incluyó los bloqueadores de las glucoproteínas IIb/IIIa^{29,31}, fármacos de los que no se disponía en 1996, por lo que es posible que su utilización hubiera podido mejorar el pronóstico de los pacientes.

Por último, los resultados obtenidos se alcanzaron tras seguir una política de tratamiento inicialmente conservadora guiada por los síntomas y los resultados de una prueba de esfuerzo realizada antes del alta. A pesar de que en algunos estudios no se han observado diferencias de pronóstico entre los pacientes tratados de forma agresiva o conservadora^{2,21}, en el estudio FRISC II la incidencia de mortalidad o infarto disminuyó en un 22% y la de un nuevo episodio de angina inestable en un 50% entre los pacientes tratados en el momento del ingreso de forma invasiva²². Por tanto, los resultados de nuestro estudio se aplican sólo a los pacientes tratados de forma inicialmente conservadora.

Implicaciones clínicas

Aunque la incidencia de complicaciones graves haya disminuido considerablemente en los últimos 10 años entre los pacientes con angina inestable, una proporción no despreciable de éstos evoluciona hacia la muerte o el infarto de miocardio. Estas complicaciones no aparecen únicamente en la fase aguda de la enfermedad; de hecho, la fase de inestabilidad se prolonga durante un tiempo que, aunque no esté todavía definido con claridad, es de varias semanas. Por ello, la duración del tratamiento antitrombótico después de un episodio de inestabilidad debería ser suficiente-

mente prolongado para permitir su estabilización, evitando así la reactivación de la enfermedad. Además, en la angina inestable existe un marcado fenómeno de inflamación que parece persistir y que podría reactivar el síndrome induciendo una nueva rotura de la placa y la reactivación del proceso trombótico. Los nuevos tratamientos hoy día disponibles, como los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa^{29,31} y otros que pueden desarrollarse, deben analizarse en este contexto con el objetivo de lograr la estabilización de la placa inestable, prevenir su reactivación y la recurrencia del síndrome, y, en último término, la rápida progresión de la aterosclerosis observada en este síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

- Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy. *Circulation* 1994; 90: 613-622.
- The TIMI IIIB investigators. Effect of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556.
- Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GC et al. One-year results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 1643-1650.
- Thérout P, Ouimet H, McCans J, Latour J, Joly P, Levy G et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
- Thérout P, Waters D, Qiu S, McCans J, DeGuisse P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045-2048.
- The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low-dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-830.
- Holdright D, Patel D, Cunningham D, Thomas R, Hubbard W, Hendry G et al. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 39-45.
- Rizik DG, Healy S, Margulis A, Vandam D, Bakalyar D, Timmis G et al. A new clinical classification for hospital prognosis of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75: 993-997.
- FRISC Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-568.
- Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie GG et al. 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: 61-68.
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie A, Fromell GJ, Goodman S et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-452.
- Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L, for the TRIM Study Group. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 2578-2585.
- The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 775-82.
- Serés LI, Valle V, Marrugat J, Sanz G, Masiá R, Lupón J et al. Usefulness of hospital admission risk stratification for predicting nonfatal acute myocardial infarction or death six months later in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 84: 963-969.
- Bazzino O, Díaz R, Tajer C, Paviotti C, Mele E, Trivi M et al. Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. *Am Heart J* 1999; 137: 322-331.
- López de Sá E, López-Sendón JL, Bethencourt A, Bosch X, and the PEPA investigators. Prognostic value of ECG changes during chest pain in patients with unstable angina. Results of the Proyecto de Estudio de la Angina Inestable (PEPA). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: A79.
- Mulcahy R, Awadhi A, Buiteloir M, Tobin G, Jonson H, Contoy R. Natural history of unstable angina. *Am Heart J* 1985; 109: 753-758.
- Castaner A, Roig E, Serra A, De Flores T, Magriñá J, Azqueta M et al. Risk stratification and prognosis of patients with recent onset angina. *Eur Heart J* 1990; 11: 868-875.
- Bosch X, Thérout P, Pelletier GB, Sanz G, Roy D, Waters D. Clinical and angiographic features and prognostic significance of early postinfarction angina with and without electrocardiographic signs of transient ischemia. *Am J Med* 1991; 91: 493-501.
- Betriu A, Califf RM, Bosch X, Guerci A, Stebbins AL, Barbagelata NA et al. Recurrent ischemia after thrombolysis: importance of associated clinical findings. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 94-102.
- Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-1792.
- Frangin and fast revascularization during instability in coronary artery disease investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 708-715.
- Kong TQ Jr., Davidson CJ, Meyers SN, Tauke JT, Parker MA, Bonow RO. Prognosis implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA* 1997; 277: 461-466.
- Moreno R, López de Sá E, López-Sendón JL, Ortega A, Fernández MJ, Fernández-Bobadilla J et al. Prognosis of medically stabilized unstable angina pectoris with a negative exercise test. *Am J Cardiol* 1998; 82: 662-665.
- Castillo Moreno JA, Florenciano Sánchez R, Molina Laborda E, Jiménez Pascual M, García Urruticoechea P, Egea Beneyto S et al. Prueba de esfuerzo de bajo riesgo en pacientes con angina inestable: ¿implica un pronóstico favorable? *Rev Esp Cardiol* 2000; 53. En prensa.
- Ferreirós ER, Boissonnet CP, Pizarro R, García Merletti PF, Oberti P, Corsado G et al. Independent and combined prognostic value of C-reactive protein and the stress test in patients recovering from unstable angina. *Circulation* 1999; 100 (Supl 1): 371.
- Thérout J, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-1206.
- Every NR, Cannon CP, Granger C, Moliterno DJ, Aguirre FV, Talley JD et al. Influence of insurance type on the use of procedures medications and hospital outcome in patients with unstable angina: results from the GUARANTEE Registry. Global Unstable Angina Registry and Treatment Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 387-392.

29. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.
30. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, and the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651-1657.
31. 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: 1488-1497.