

Capítulo 9

TRATAMIENTO DE LA ANGINA CRÓNICA ESTABLE

Juan Gagliardi y Hernán C. Doval

INTRODUCCIÓN

Definición. La angina de pecho estable se define por un patrón sintomático que ha permanecido invariable durante, al menos, los últimos tres meses.

Etiología. La aterosclerosis coronaria es, por lejos, la causa más común de la angina crónica estable. Se definen como hemodinámicamente significativas a las lesiones coronarias que obstruyen un 70% o más el lumen de las arterias epicárdicas principales, o al menos el 50% del tronco común coronario izquierdo. Las placas ateroscleróticas características de la angina estable son las denominadas "duras", compuestas por un alto contenido fibrótico y una baja concentración de lípidos y de elementos inflamatorios. Sin embargo, coexisten con un número aún mayor de lesiones no significativas y con un contenido variable de lípidos y material fibroso.

Clasificación y presentación clínica. Una de las clasificaciones más difundidas es la de la New York Heart Association (NYHA) que divide a la angina en cuatro grados, según la restricción que genera en la capacidad física (Tabla 1).

Tabla 1	
Clasificación de la angina estable de la NYHA	
Clase funcional	Características clínicas
Grado I	No existe restricción en la vida ordinaria. La angina de pecho ocurre ante cualquier actividad física superior a la habitual.
Grado II	Angina ante esfuerzos habituales de la vida ordinaria.
Grado III	Angina que aparece ante esfuerzos mínimos.
Grado IV	Angina en reposo. Generalmente acompaña a crisis anginosas en CF III (la mayoría de estos pacientes son definidos como anginosos estables de grados III-IV).

Existe una variante clínica no contemplada en la clasificación americana: algunos pacientes presentan el síntoma ante magnitudes variables de esfuerzo. Esto se ha denominado angina de "umbral variable".

Pronóstico. La angina crónica estable es la manifestación inicial de la enfermedad coronaria en aproximadamente el 50% de los pacientes. Sin embargo es una entidad que tiene, en general, buen pronóstico: las cifras de mortalidad oscilan entre el 0,5 y el 4% por año, según el riesgo. El pronóstico dependerá fundamentalmente de la clase funcional y la magnitud de la isquemia, el número de vasos comprometidos y el deterioro de la función ventricular. La presencia de factores de riesgo como la mayor edad, el sexo femenino y la diabetes también han sido determinantes de peor pronóstico en la evolución.

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

Deben controlarse estrictamente todos los factores de riesgo coronario, hecho que tiene gran importancia para el control sintomático y para reducir la progresión -muchas veces silenciosa- de la aterosclerosis coronaria.

Puntos finales. Incidencia de muerte de cualquier causa o cardiovascular, infarto de miocardio fatal y no fatal. Muchos estudios incluyen la reaparición de la angina de pecho, el tiempo libre de síntomas y/o la presencia de defectos extensos de perfusión en los estudios con cámara gamma. La necesidad de una nueva revascu-

larización, como punto final, ha surgido a partir los estudios que compararon diferentes métodos de revascularización.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Tratamiento antiplaquetario. Aspirina.

Los pacientes con angina crónica estable deben recibir dosis diarias pequeñas de aspirina, excepto en el caso en que exista alguna contraindicación clara.

Beneficios.

En los casi 20.000 pacientes que habían presentado un IAM en la revisión del *Antiplatelets Trialists' Collaboration* (1), la aspirina produjo una reducción en la mortalidad total del 12%, una disminución del 28% en la incidencia de un nuevo IAM y descendió un 33% la posibilidad de un accidente cerebrovascular (ACV) no fatal. Las dosis bajas de aspirina (75 a 325 mg/día) resultaron tan efectivas como las dosis altas (1200 mg/día), pero con menos efectos colaterales gastrointestinales.

El único ECR prospectivo y doble ciego en la angina crónica estable diagnosticada clínicamente fue el SAPAT—*Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial*— (2). Se asignaron al azar 2.035 pacientes de ambos sexos, de 30 a 80 años de edad, a recibir 75 mg/día de aspirina o placebo. Al cabo de un seguimiento de 50 meses, la aspirina redujo la incidencia del evento primario de IAM o muerte súbita un 34% (IC 95% 24% a 49%; $p=0,003$) y un 32% la incidencia de eventos vasculares secundarios.

Otras drogas antiagregantes plaquetarias no han superado el efecto de la aspirina. La ticlopidina, en dosis de 250 mg cada 12 hs, puede reducir eventos coronarios y periféricos y puede utilizarse en caso de contraindicaciones para la aspirina. Sin embargo, la posibilidad de producir neutropenia y pancitopenia limitan su uso (3). El clopidogrel, de estructura parecida a la ticlopidina, tiene resultados similares con una menor tasa de eventos adversos (4,5), aunque restan ECR prospectivos que avalen su uso a largo plazo en la angina crónica.

Beta-bloqueantes.

Los pacientes con angina crónica deben iniciar el tratamiento β -bloqueante con drogas sin actividad agonista, a menos que presenten contraindicaciones para su empleo (bradiarritmias significativas, hipotensión arterial, asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica clínicamente relevante, etc.). En caso de insuficiencia cardíaca descompensada los pacientes deberían comenzar con dosis muy bajas, e incrementos graduales cada dos semanas.

Beneficios.

El metaanálisis de los estudios que incluyeron en conjunto más de 35.000 pacientes después de un IAM (6) mostró que, durante un seguimiento de 2 a 3 años, los β -bloqueantes redujeron algo más de un 20% la mortalidad de cualquier causa y un 34% la muerte súbita, siendo mayor el beneficio en los pacientes de mayor riesgo (7,8,9,10,11) (ver **Tabla 1** del capítulo de prevención secundaria).

El efecto de los β -bloqueantes sobre el pronóstico de la angina estable no ha sido estudiado en grandes ECR, por lo que las recomendaciones se basan en que es razonable el beneficio aún en los pacientes estables sin IAM previo.

En un registro observacional de 2.430 pacientes consecutivos con IAM en un condado del Reino Unido (12), los pacientes que estaban tomando β -bloqueantes previamente al infarto, luego de ajustar por otros factores predictivos, presentaron una reducción de la mortalidad de un 50% a los 28 días con respecto de aquellos que no los venían recibiendo.

El beneficio con el empleo de los β -bloqueantes parece ser un efecto de clase, o sea que no depende de un

fármaco específico. Una excepción la constituyen aquellos con actividad agonista que no han demostrado disminuir la mortalidad, de modo tal que su uso no está recomendado.

El tratamiento con β -bloqueantes por vía oral se puede comenzar dentro de los 5 días del IAM, debe continuar como mínimo 2 ó 3 años y ser seguido a largo plazo si son bien tolerados.

Conclusión.

Por estas evidencias y por su potente efecto anti-ischémico, los pacientes con angina crónica deben iniciar el tratamiento con drogas β -bloqueantes sin actividad agonista, a menos que presenten contraindicaciones bien definidas.

Nitratos.

Si bien la utilidad de los nitratos en el control de los síntomas es indudable, no encontramos ECR a largo plazo que hayan demostrado beneficios sobre la mortalidad en la angina crónica estable.

Beneficios.

Los nitratos, en sus diferentes formas de presentación, son ampliamente utilizados en los pacientes con angina crónica estable para producir alivio de los síntomas y reducir el monto isquémico.

Sin embargo, no hay ECR prospectivos que hayan examinado sus efectos sobre la mortalidad y la incidencia de eventos isquémicos en este tipo de pacientes.

Bloqueantes cálcicos.

La evidencia indica que no pueden ser recomendados como drogas de primera elección para el tratamiento de la angina de pecho. Se admiten como drogas anti-ischémicas de segunda o tercera elección si no se obtiene respuesta satisfactoria o hay contraindicaciones claras para el uso de los β -bloqueantes. Los bloqueantes cálcicos son de primera elección en la angina vasoespástica. Debido a sus efectos colaterales, no existe acuerdo general respecto de la seguridad con el empleo crónico de estas drogas.

Beneficios.

El tratamiento con dihidropiridinas de acción corta como la nifedipina (13,14,15,16) tiende a aumentar la mortalidad y el re-infarto; el verapamilo (17,18) no ha demostrado reducir la mortalidad ni el re-infarto, y el diltiazem (19) tiene un efecto neutro: aumenta los eventos cardíacos (muerte o IAM no fatal) en pacientes con insuficiencia cardíaca clínica o fracción de eyección <40% y disminuye su incidencia en los pacientes con función ventricular izquierda conservada (ver **Tabla 2** del capítulo de prevención secundaria). En el período post-infarto el diltiazem ha demostrado disminuir la incidencia de re-infarto sólo en la etapa temprana; en el seguimiento alejado, los pacientes medicados con diltiazem tuvieron una incidencia del re-infarto tardío similar a la presentada por los pacientes que recibían placebo.

Recientemente, el estudio ACTION (20) evaluó los beneficios de la nifedipina GITS 60 mg vs. placebo en 7.665 pacientes con angina crónica estable. Con un seguimiento promedio de 4,9 años se evaluó como punto final primario la incidencia de muerte, infarto, angina refractaria, nueva insuficiencia cardíaca, ACV discapacitante o revascularización periférica. No hubo diferencias significativas en la incidencia del punto final primario (4,6 por 100 pac/año para el grupo nifedipina vs. 4,75 por 100 pac/año del grupo placebo) (HR 0,97; IC95% 0,88 a 1,07; $p=0,54$). Sólo se observó una diferencia significativa en la tasa de muerte y cualquier evento cardiovascular o procedimiento (9,32 por 100 pac/año vs. 10,5 por 100 pac/año HR 0,89 (IC 95% 0,83 a 0,95; $p=0,0012$), atribuida fundamentalmente a una reducción en la necesidad de coronariografía e intervenciones en los pacientes asignados a nifedipina. No hubo diferencias en la incidencia de infarto de miocardio. Por lo tanto el agregado de nifedipina GITS al tratamiento convencional de la ACE no tiene efecto sobre la sobrevida libre de eventos cardiovasculares mayores aunque puede ser usada en forma segura y podría disminuir la necesidad de cinecoronariografía e intervención.

Daños.

Entre los efectos colaterales más frecuentes figuran: taquicardia refleja, hipotensión arterial, trastornos de la conducción auriculoventricular, además de la acción inotrópica negativa. Por lo tanto, deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad del sistema de conducción.

Conclusión.

Sobre la base de esta evidencia, debe evitarse la utilización preventiva y rutinaria de los antagonistas cálcicos en la enfermedad coronaria.

Tratamiento anti-isquémico en la angina crónica:**¿Beta-bloqueantes o antagonistas cálcicos? Evidencias.**

Heidenreich y col. (21) realizaron un metaanálisis comparando la eficacia relativa y la seguridad del tratamiento antianginoso con β -bloqueantes, antagonistas del calcio y nitratos de acción prolongada en estudios randomizados, paralelos o cruzados, en pacientes con angina crónica estable. Solamente se examinaron ensayos controlados que habían comparado directamente 2 ó 3 de las drogas antianginosas mayores. Observaron que, en comparación con los bloqueantes cálcicos, los β -bloqueantes se asociaron con una incidencia similar de muerte o IAM: OR 0,97 (IC 95% 0,67 a 1,38; $p=0,79$). Con el empleo de β -bloqueantes los pacientes tuvieron significativamente menos episodios de angina por semana, en comparación con los antagonistas cálcicos: OR: 0,31 (IC 95% 0,00 a 0,62; $p=0,05$). También se observaron menos efectos adversos (OR: 0,72; IC 95% 0,60 a 0,86; $p<0,001$). Las diferencias de efectos adversos entre β -bloqueantes y bloqueantes cálcicos fue más marcada cuando se comparó con nifedipina (OR: 0,60; IC 95% 0,47 a 0,77). Muy pocos ensayos analizaron comparativamente nitratos de acción prolongada con bloqueantes cálcicos o con β -bloqueantes como para extraer conclusiones firmes respecto de la eficacia relativa de los primeros. Del análisis combinado de los ECR surgió que los β -bloqueantes produjeron resultados similares pero con menores efectos adversos que los antagonistas del calcio.

Comentarios.

Estos datos avalan la utilización de los β -bloqueantes como drogas de primera elección en el tratamiento de la angina estable, tal como figura en varios consensos y recomendaciones. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos de mayor escala y a más largo plazo para establecer si existen diferencias pronósticas (en cuanto a muerte o IAM) en estos pacientes.

Tratamiento con agentes hipolipemiantes. Estatinas.

La mayor parte de los pacientes con angina estable tiene niveles plasmáticos de colesterol LDL >125 mg/dl, que implicarían la necesidad de iniciar tratamiento con estatinas. Contamos con evidencia contundente que las estatinas disminuyen aproximadamente un 25% la mortalidad por cualquier causa en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria. De manera similar, reducen la mortalidad coronaria, el infarto de miocardio no fatal, la presentación de angina inestable y la necesidad de procedimientos de revascularización con angioplastia o cirugía (para más detalles, le sugerimos remitirse al capítulo de "Prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares").

Beneficios.

Tres grandes ECR con estatinas en la prevención secundaria han demostrado una dramática reducción de los eventos cardiovasculares. Si bien el CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) (22) se realizó sólo en pacientes en el período post-IAM, el 4S —*Scandinavian Simvastatin Survival Study*— (23) ingresó también pacientes con angina crónica con y sin el antecedente de infarto de miocardio, y el LIPID (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study*) (24) incorporó también pacientes con angina inestable. Más reciente-

mente el estudio *TNT* (*Treating to New Targets*) (25) con atorvastatina incluyó sólo pacientes con enfermedad coronaria estable.

En el ensayo *CARE*, luego de un seguimiento promedio de 5 años, la utilización de 40 mg/día de pravastatina produjo una reducción del 24% en la mortalidad coronaria o el IAM no fatal. Se observó además una tendencia no significativa ($p=0,1$) a un 10% de disminución de la mortalidad por cualquier causa.

El *4S* incluyó 4.444 pacientes que fueron asignados al azar a recibir una dosis media de 27 mg/día de simvastatina o placebo. Al cabo de un seguimiento promedio de 5,3 años se observó una disminución de la mortalidad total en un 30%, que se atribuyó fundamentalmente al 42% de reducción de los eventos coronarios fatales. Además, los eventos coronarios mayores disminuyeron un 34%.

El *LIPID*, con 9.014 pacientes y 6,1 años de seguimiento, mostró que la pravastatina, en una dosis de 40 mg/día, disminuyó significativamente la mortalidad total un 22% (IC 95%: 13% a 31%), la mortalidad por enfermedad coronaria 24% (IC 95%: 12% a 35%), el IAM fatal y no fatal 29% (IC 95%: 18% a 38%) y la revascularización coronaria 20% (IC 95%: 10% a 28%).

El *TNT* fue un ensayo doble ciego de atorvastatina 10 mg u 80 mg/día en 10.001 pacientes con enfermedad coronaria estable con un seguimiento promedio de 4,9 años. El LDL-colesterol se redujo a un promedio de 77 mg/dl con 80 mg y a 101 mg/dl con 10 mg/día. El punto final primario (muerte por enfermedad coronaria, resucitación cardiopulmonar exitosa, infarto no fatal no relacionado con procedimientos y ACV fatal y no fatal) fue un 22% menor en los pacientes que recibieron 80 mg (8,7% vs. 10,9%; HR: 0,78 (IC 95% 0,69 a 0,89; $p<0,001$). También fue significativa la reducción en los puntos finales considerados en forma individual como infarto no fatal (4,9% vs 6,2% HR 0,78 (IC 95% 0,66 a 0,93; $p<0,004$), ACV (2,3% vs. 3,1%; HR 0,75 (IC 95% 0,59 a 0,96), hospitalización por insuficiencia cardíaca (2,4% vs. 3,3%; HR 0,74 (IC 95% 0,59 a 0,94)). No hubo diferencias en la incidencia de muerte por causa coronaria (2,0% vs. 2,5%). En los pacientes que recibieron 80 mg/día de atorvastatina se observó un incremento significativo y persistente de las enzimas hepáticas (más de 3 veces el valor normal) comparado con el grupo control (1,2% vs. 0,2%; $p<0,001$)

Otro estudio (26) evaluó los efectos de una reducción intensiva (con o sin vitaminas antioxidantes) frente a una reducción moderada de los niveles de colesterol sobre la isquemia miocárdica en 300 pacientes con enfermedad coronaria estable, ergometría positiva y presencia de isquemia en el holter de 48 horas. Los pacientes fueron tratados durante 1 año con atorvastatina hasta lograr un nivel de LDL < 80 mg/dl, otro grupo hasta lograr los mismos niveles pero con el agregado de vitaminas antioxidantes (C y E) y un tercer grupo hasta lograr un nivel de LDL < 130 mg/dl.

Todos los pacientes disminuyeron significativamente la cantidad y duración de los episodios de isquemia en el Holter, sin diferencias entre los grupos. También mejoró la duración del ejercicio en la ergometría hasta el umbral de ST en los 3 grupos, pero no hubo diferencias en el tiempo total de ejercicio y la magnitud del ST máximo. El número de eventos clínicos fue muy bajo por lo que no se pueden sacar conclusiones al respecto. Por lo tanto, los 3 grupos se beneficiaron con la reducción de los niveles de LDL, pero la intensidad de la reducción en este caso, no agrega beneficio al tratamiento habitual de estos pacientes.

Comentarios.

En base a la evidencia disponible, creemos que las estatinas deben ser utilizadas casi siempre en los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria conocida.

Antibióticos.

No existe evidencia actual que avale su utilización en pacientes con angina crónica estable ni como prevención secundaria.

Dos grandes estudios se han publicado recientemente con la utilización de antibióticos para la prevención secundaria en pacientes con enfermedad coronaria crónica.

El estudio *WIZARD* (27) fue diseñado para establecer el efecto del tratamiento con azitromicina durante 12 semanas sobre los eventos coronarios en pacientes estables con infarto previo y evidencia de exposición a *Clamidia Pneumoniae*. Fueron incluidos 7.747 pacientes con títulos elevados de anticuerpos Ig G (títulos \geq 1:16) y luego de una mediana de seguimiento de 14 meses no hubo diferencias significativas en el punto final primario de mortalidad por cualquier causa, reinfarto no fatal, revascularización coronaria u hospitalización por angina (azitromicina 14% vs. placebo 15%; RRR 7%; IC 95% 5% a +17%; $p=0,23$). Tampoco hubo diferencias en ninguno de los componentes de punto final primario analizados en forma individual y no se detectó asociación alguna con los títulos de anticuerpos.

El estudio *ACES (Azithromycin and Coronary Events Study)* (28) en pacientes con enfermedad coronaria estable incluyó 4.012 pacientes randomizados a recibir 600 mg de azitromicina 1 vez por semana durante 1 año vs. placebo con un seguimiento a 4 años. Más del 50% de los pacientes tenían infarto previo y cerca del 90% habían sido revascularizados. No hubo diferencias en el punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto revascularización u hospitalización por angina inestable (22,3% en el grupo azitromicina vs. 22,4% en el grupo placebo, RR= 1). Tampoco hubo diferencias en ninguno de los puntos finales considerados en forma individual: muerte CV: 3,2% vs. 3,7%; infarto: 6,8% vs. 6,5%; revascularización 19% vs. 18,4%; hospitalización por angina inestable: 2,5% vs. 2,7%.

No se detectaron diferencias en los títulos de anticuerpos entre los pacientes que tuvieron eventos comparados con los que no lo tuvieron.

Estos resultados confirman los de estudios con menor número de pacientes (29,30,31) y son consistentes con la falta de beneficio observada con el uso de antibióticos en prevención secundaria en pacientes con síndromes isquémicos agudos (32,33,34) por lo que la hipótesis del mecanismo infeccioso no sería crucial en la desestabilización de la placa aterosclerótica de pacientes con antecedentes coronarios.

Inhibidores de la Enzima Convertidora

En pacientes con enfermedad coronaria estable y función ventricular izquierda conservada, el agregado de IECA al tratamiento habitual no demostró beneficios.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) han demostrado ser efectivos en reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y muerte en pacientes con disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca. También reducen las complicaciones ateroscleróticas en pacientes asintomáticos con enfermedad vascular.

En el estudio *PEACE* (35) se evaluó el efecto de un IECA, el trandolapril, en pacientes con enfermedad coronaria estable y función ventricular izquierda normal o levemente reducida. Se incluyeron 8.290 pacientes randomizados a recibir trandolapril 4 mg/día (4.158 pts.) o placebo, con un seguimiento de 4,8 años.

El punto final primario de muerte cardiovascular, infarto o revascularización coronaria fue similar en ambos grupos (21,9% en el grupo tratado vs. 22,5% en el grupo placebo (HR 0,95; IC95% 0,88 a 1,06; $p=0,43$). Por lo tanto en estos pacientes con función ventricular izquierda conservada el agregado de IECA al tratamiento habitual no demostró beneficios en términos de muerte, infarto o necesidad de revascularización.

Estos resultados difieren de los logrados en los estudios *HOPE* y *EUROPA* (ver capítulo: Prevención Secundaria) y ello sería debido a que la población incluida en este estudio fue de menor riesgo, con un tratamiento más intensivo de los factores de riesgo y una tasa de revascularización previa mucho mayor, de forma tal que la tasa anualizada de mortalidad por cualquier causa fue de 1,6% similar a la de la población general.

Para el tratamiento farmacológico de la angina estable, la American Heart Association y el American College of Cardiology publicaron en forma conjunta las siguientes recomendaciones que transcribimos a continuación (modificadas de referencia (36)):

1. Aspirina en ausencia de contraindicaciones.

2. β -bloqueantes como tratamiento inicial en pacientes con infarto o sin infarto previo.
3. Antagonistas del calcio o nitratos de acción prolongada cuando los β -bloqueantes están contraindicados, o cuando el tratamiento con β -bloqueantes tiene efectos colaterales inaceptables.
4. Antagonistas del calcio o nitratos de acción prolongada en combinación con β -bloqueantes cuando el tratamiento inicial con éstos no ha sido exitoso.
5. Nitroglicerina sublingual o en spray para alivio inmediato de la angina.
6. Hipolipemiantes en pacientes con enfermedad coronaria y colesterol LDL >130mg/dl (objetivo: colesterol LDL <100 mg/dl).

NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS

Angiogénesis

Una de las nuevas alternativas terapéuticas en estudio para los pacientes con angina crónica estable es el estímulo de la angiogénesis y el desarrollo de circulación colateral mediante la terapia génica.

Varios estudios preclínicos se han desarrollado evaluando diferentes estímulos angiogénicos con FGF (Fibroblastic Growth Factor - Factor de crecimiento fibroblástico) y VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor - Factor de Crecimiento Endotelial Vascular).

El estudio *FIRST* (FGF Initiating Revascularization Trial) (37) comparó la eficacia de FGF-2 recombinante en una sola inyección intracoronaria de diferentes dosis versus placebo a 90 y 180 días, en pacientes considerados candidatos subóptimos para la revascularización. Si bien el tratamiento fue seguro y bien tolerado, no se observaron beneficios en la capacidad de ejercicio comparado con placebo. Hubo una reducción en la frecuencia de episodios anginosos a 90 días, más significativa en los pacientes más sintomáticos, pero esa diferencia desapareció a los 180 días por una continua mejoría observada en el grupo placebo.

El *AGENT* (*Angiogenic Gene Therapy Trial*) (38) fue un estudio diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de una inyección intracoronaria de adenovirus conteniendo un gen de factor de crecimiento fibroblástico humano (Ad5-FGF4) en pacientes con angina crónica estable en clase funcional II-III. El estudio demostró la seguridad de varias dosis del vector y una tendencia no significativa a cierto beneficio antiisquémico evaluado por incremento en el tiempo total de ejercicio y el tiempo hasta la aparición de la angina, aunque estos no fueron los puntos finales principales del estudio.

Entre los estudios que utilizaron VEGF, el estudio *VIVA* (39) fue el primer ECR realizado para evaluar su efecto antiisquémico en la angiogénesis terapéutica. El punto final primario fue la mejoría en el tiempo de ejercicio en la prueba ergométrica entre el basal y los 60 días. El uso de VEGF recombinante intracoronario e intravenoso en pacientes con isquemia miocárdica crónica no revascularizables por las técnicas habituales, tuvo resultado negativo (placebo +48 segundos, baja dosis +30 segundos, dosis alta +30 segundos). En el estudio *KAT* (*Kuopio Angiogenesis Trial*) (40) los pacientes fueron tratados con angioplastia con stent seguido de una infusión intracoronaria de un adenovirus conteniendo un gen de VEGF, un plásmido con VEGF o control con ringer lactato. Fueron seguidos durante 6 meses observando una mejoría significativa en la perfusión miocárdica por SPECT en los pacientes tratados con el adenovirus, sin diferencias en la incidencia de reestenosis (el punto final principal del estudio). La capacidad funcional y de ejercicio mostraron una tendencia no significativa a mejorar en los grupos tratados.

Más recientemente el *Euroinjet One Trial* (41) utilizó la terapia génica intracoronaria con un plásmido con gen de VEGF sin observar mejoría en los defectos de perfusión evaluados por SPECT, a pesar de una mejoría en los trastornos de motilidad.

Es evidente que los resultados de los estudios con terapia génica y estímulo de la angiogénesis aún no han brindado resultados concluyentes. Se necesitan más estudios, con un seguimiento más prolongado, una

selección de pacientes más homogénea que permita comparar los resultados de los diferentes estudios y tal vez métodos de medición más precisos para evaluar el desarrollo de circulación colateral efectiva.

Nuevos Agentes Farmacológicos:

Uno de los nuevos agentes terapéuticos en desarrollo para el tratamiento sintomático y antiisquémico de la angina crónica estable es el ivabradine, que ha sido evaluado en un ensayo clínico randomizado (42).

Esta nueva clase de agentes bradicardizantes selectivos, actúan específicamente sobre el nódulo sinusal reduciendo la frecuencia cardíaca en reposo y durante el ejercicio, con la consiguiente mejora en la perfusión diastólica y disminución del consumo miocárdico de oxígeno.

Este estudio incluyó 360 pacientes durante 3 meses, randomizados a recibir 2 dosis de ivabradine (5 o 10 mg 2 veces al día) versus placebo, demostró un incremento en el tiempo de ejercicio hasta la aparición del ST - 1 mm de más de 40 segundos (370 ± 120 seg. a 416 ± 155 seg., $p < 0,005$) y en el tiempo hasta la angina limitante (430 ± 125 a 471 ± 148 seg., $p < 0,05$) en los pacientes que recibieron 10 mg 2 veces al día. También se observó un incremento en otros parámetros ergométricos como el tiempo hasta el inicio de la angina, el doble producto y el trabajo total realizado. Estos resultados fueron dosis-dependientes y deberán ser confirmados en estudios a largo plazo.

Moduladores metabólicos

Otro enfoque del tratamiento de los pacientes coronarios crónicos es la modulación metabólica con ranolazina o trimetazidina que han demostrado mejoría sintomática y en la capacidad de ejercicio sin afcción hemodinámica.

Un tipo de nuevos agentes farmacológicos en desarrollo son aquellos que intervienen en la cascada metabólica de la isquemia miocárdica como la ranolazina que inhibe parcialmente la oxidación de los ácidos grasos elevados durante la isquemia, en favor de una oxidación de carbohidratos más eficiente, de forma tal que el uso del oxígeno disponible sea preferentemente utilizado en la glucólisis minimizando la acumulación de lactato y la subsecuente acidosis tisular.

El estudio *MARISA* (*Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina*) (43) evaluó el efecto de 3 dosis de ranolazina (500, 100 y 1500 mg 2 veces por día) versus placebo en un ensayo cruzado de 4 periodos consecutivos, sobre los parámetros ergométricos y la sobrevida al año de 191 pacientes con angina crónica estable que pudieron discontinuar su medicación antianginosa.

Se observó un incremento significativo, dosis dependiente, en la duración total del ejercicio, así como en los tiempos al umbral del ST y de dolor. Un total de 143 pacientes participaron en el estudio abierto de seguimiento al año con una mortalidad de 3,7% que aunque es menor que la observada en controles históricos debe ser confirmada en estudios prospectivos, randomizados y controlados.

Otro estudio del mismo grupo, el *CARISA* (*Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina*) (44) evaluó 823 pacientes crónicos con angina e isquemia a baja carga a pesar del uso de dosis habituales de atenolol, amlodipina o diltiazem. Estos pacientes fueron randomizados a recibir placebo o 1 de 2 dosis de ranolazina (750 o 1.000 mg cada 12 horas). El tiempo total de ejercicio se incrementó 115,6 segundos en el grupo ranolazina versus 91,7 segundos en el grupo placebo ($p=0,01$). También se incrementaron los tiempos hasta la aparición de la angina (142,1 vs. 114,3 seg.) y el ST (145,6 vs. 125,1 seg.). La sobrevida de estos pacientes en el seguimiento con tratamiento abierto a 1 y 2 años fue de 98,4% y 95,9% respectivamente. Por lo tanto, si bien son necesarios estudios randomizados doble ciego con el seguimiento adecuado para evaluar sus efectos sobre la sobrevida y otros eventos duros, la ranolazina podría ser efectiva en el control de los síntomas y mejoría de la capacidad funcional de pacientes anginosos crónicos estables que reciben el tratamiento médico habitual.

Otro de los agentes con efecto metabólico es la trimetazidina. Un metaanálisis (45) de 12 estudios clínicos

randomizados y controlados que utilizaron trimetazidina como monoterapia o en combinación con otras drogas antianginosas, demostró que reduce el número de episodios semanales de angina (OR 0,39; IC95% 0,08 a 0,7; $p < 0,05$) y mejora el tiempo de ejercicio hasta el umbral de ST en la ergometría (OR 0,23; IC95% 0,09 a 0,37; $p < 0,01$).

Otro estudio de publicación reciente (46) confirma estos resultados a 12 semanas con incremento en la duración del ejercicio: 417 a 506 seg. en el grupo trimetazidina versus 435 a 458 seg. en el grupo placebo; en el tiempo al infradesnivel del ST de 1 mm: 389 a 479 seg. versus 411 a 428 seg. así como en el tiempo hasta la aparición de la angina. Al no tener efectos hemodinámicos, no se observaron cambios en el doble producto. También se constató una disminución en el número de episodios de angina por semana y en los requerimientos de nitratos sublinguales.

PROCEDIMIENTOS DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA

Cirugía de revascularización frente al tratamiento médico.

La cirugía de revascularización miocárdica está indicada en pacientes con angina crónica estable cuando ésta es refractaria al tratamiento médico, se demuestra enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda o se presenta enfermedad proximal de los tres vasos epicárdicos principales, sobre todo ante el compromiso proximal de la arteria descendente anterior y más aún si existe cierto grado de disfunción ventricular izquierda.

Beneficios.

Los datos disponibles respecto del tratamiento quirúrgico de la enfermedad coronaria para el manejo de la práctica clínica están basados principalmente en tres estudios de hace más de 20 años: el ECSS (*European Coronary Surgery Study*) (47,48), el VACS (*Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group*) (49) y el CASS (*Coronary Artery Surgery Study*) (50,51,52).

El VACS fue el primer estudio cooperativo aleatorizado a gran escala: comenzó en 1.970 y se incluyeron 686 hombres con angina estable de más de 6 meses de evolución —aproximadamente el 95% tenía angina en grados II-III. El 14% de los pacientes tenía enfermedad severa (definida en este estudio como estenosis $> 50\%$ del lumen coronario) de 1 vaso, el 34% lesión de 2 vasos y el 52% tenía compromiso de 3 vasos. Sólo el 15% de los pacientes presentaba una fracción de eyección $< 35\%$.

El ECSS comenzó en 1.973 e incluyó, hasta 1.976, 768 pacientes varones con enfermedad de múltiples vasos y angina crónica estable. Todos los pacientes tenían fracción de eyección $> 50\%$. En el CASS, realizado entre los años 1.974 y 1.979, se compararon ambas opciones de tratamiento en 780 pacientes con coronariopatía crónica confirmada, asintomáticos o con angina estable. Los criterios de inclusión eran edad < 65 años, angor estable en clases funcionales I-II, obstrucción significativa de 1 ó más vasos (estenosis $> 70\%$), fracción de eyección $> 35\%$, ausencia de compromiso del tronco de la coronaria izquierda y condiciones adecuadas para la cirugía. En los 3 estudios los pacientes incluidos fueron principalmente hombres y menores de 65 años (Tabla 2).

Con el objetivo de realizar una observación conjunta de todos los estudios, Yusuf y col. (53) efectuaron un metaanálisis de 7 trabajos randomizados que habían comparado el tratamiento quirúrgico frente al tratamiento médico. Este análisis incluyó 2.649 pacientes de los cuales 2.233 (84%) provenían de los ensayos VACS, ECSS y CASS. De la población incluida el 20% tenía una fracción de eyección anormal ($< 50\%$), el 50,6% tenía enfermedad de 3 vasos y el 6,6% enfermedad de tronco de la coronaria izquierda. La edad promedio fue 50,8 años y el 96,8% eran hombres. El 50% recibió β -bloqueantes y sólo el 3% de los pacientes recibió drogas antiplaquetarias.

En comparación con el tratamiento médico, la cirugía de bypass redujo significativamente la mortalidad global a los 5, 7 y 10 años, aún cuando el 40% de los pacientes del grupo médico fue derivado a cirugía duran-

te el seguimiento a 10 años. El beneficio de la cirugía fue proporcional al número de arterias comprometidas: fue significativo para enfermedad de 3 vasos y de tronco coronario izquierdo (RR 0,58; $p < 0,001$ y RR 0,32; $p = 0,004$, respectivamente) y en el grupo con compromiso proximal de la arteria descendente anterior, aún

Tabla 2			
Tratamiento médico versus cirugía.			
Características clínicas, hallazgos angiográficos y resultados quirúrgicos.			
Estudio	VACS (n=686)	ECSS (n=768)	CASS (n=780)
Período	1970-1974	1973-1976	1974-1979
Edad (años)	Sin límite	<65	<65
Clínica de la angina	Angina estable >6 meses	Angina estable CF I-III	Angina estable CF I-II o IAM >3 semanas
Lesiones coronarias	≥1 vaso	≥2 vasos	≥1 vaso
Fracción de eyección	>25-30%	>50%	>35%
Puentes por paciente	1,9	1,9 en 2 vasos 2,4 en 3 vasos	2,7
Mortalidad operatoria	5,8%	3,3%	1,4%

VACS: Veterans Administration (Coronary artery bypass surgery) Cooperative Study Group.

ECSS: European Coronary Surgery Study. **CASS:** Coronary Artery Surgery Study.

IAM: infarto agudo de miocardio. **CF:** clase funcional.

con solamente enfermedad de 1 ó 2 vasos. El beneficio absoluto fue mayor para el grupo con fracción de eyección anormal debido a que el riesgo basal de muerte en esta población era el doble. También se observó un mayor beneficio en el grupo de pacientes con evidencia de isquemia miocárdica en los estudios complementarios (Tabla 3).

Tabla 3				
Tratamiento médico versus cirugía. Metaanálisis del seguimiento a cinco años (53)				
	Mortalidad (TM)	OR	IC 95%	Valor de p
Enfermedad de 3 vasos	17,6	0,5	80,42 - 0,80	<0,001
Enfermedad de tronco	36,5	0,3	20,15 - 0,70	0,004
Compromiso de DA	18,3	0,58	0,43 - 0,77	0,001
Disfunción sistólica	25,2	0,59	0,39 - 0,91	0,02
Evidencia de isquemia	16,8	0,52	0,52 - 0,72	<0,001
Angina CF III-IV	22,4	0,57	0,40 - 0,81	0,001

Tronco: tronco de la coronaria izquierda. **DA:** arteria descendente anterior. **TM:** tratamiento médico.

En contraste, en los pacientes con enfermedad de 1 solo vaso (que no incluía la lesión proximal de la descendente anterior) y con función ventricular normal, la cirugía de bypass no demostró beneficio con respecto a mortalidad. En este metaanálisis no pudo demostrarse beneficio de la cirugía de bypass aortocoronario en la prevención del IAM.

Como conclusión, se pudo establecer que el beneficio absoluto de la cirugía es mayor para el grupo de alto riesgo para tratamiento médico (mortalidad a 5 años >20%) y que depende de la severidad de la enfermedad coronaria, la disfunción ventricular izquierda y la isquemia miocárdica.

Limitaciones de la evidencia.

La relevancia de estos trabajos para la práctica clínica ha sido cuestionada. Existen limitaciones determinadas por el tamaño relativamente pequeño de las muestras, la escasa inclusión de mujeres (sólo 3,2%), la

inclusión de pacientes mayoritariamente jóvenes y el hecho de haber sido realizados hace más de 20 años. En el mismo sentido cabe mencionar que, mayoritariamente, los individuos incluidos en estos trabajos tenían función sistólica conservada.

En las últimas 2 décadas hubo grandes avances tanto en el tratamiento quirúrgico como en el médico que podrían modificar los resultados de estos estudios como, por ejemplo, la utilización de la arteria mamaria interna y otros conductos arteriales para la revascularización, la cirugía sin bomba, el empleo masivo de los antiagregantes plaquetarios y la incorporación de los hipolipemiantes, que han demostrado ser beneficiosos a largo plazo.

Angioplastia coronaria frente al tratamiento médico.

Sólo se indica la angioplastia transluminal coronaria ante la presencia de síntomas refractarios al tratamiento médico. No existe evidencia para que la mera presencia de isquemia que comprometa un territorio extenso tenga indicación de angioplastia. Los procedimientos intervencionistas de revascularización no están indicados ante la sola presencia de lesiones estenóticas en la anatomía coronaria, salvo que se presenten síntomas o isquemia miocárdica significativa.

Beneficios.

A pesar de que la angioplastia transluminal coronaria fue introducida en 1.979, se disponen de pocos trabajos randomizados que la hayan comparado con el tratamiento médico, todos con una característica en común: el bajo riesgo global de las poblaciones incluidas.

El estudio *ACME (A comparison of Angioplasty with Medical therapy in the treatment of single vessel coronary artery disease)* (54) incluyó 212 pacientes con enfermedad estable de un solo vaso coronario y tuvo como objetivo comparar el efecto de la angioplastia coronaria (n=105) frente al tratamiento médico (n=107) sobre la evolución clínica de la angina y la tolerancia al esfuerzo. El tratamiento médico buscaba lograr la desaparición de la angina con hasta 3 drogas (bloqueantes, nitratos y antagonistas cálcicos). Al cabo de 6 meses de seguimiento, el 64% de los pacientes asignados a angioplastia estuvieron libres de angina, en comparación con el 47% de los pacientes asignados a tratamiento médico (p<0,02). El grupo angioplastia, si bien presentó una mejoría en el tiempo de ejercicio (2,1 minutos más vs. 0,5 minutos más y un menor uso de drogas antianginosas), tuvo mayor número de complicaciones cardiovasculares (7 cirugías frente a ninguna en el grupo de tratamiento médico) por lo que el éxito de la angioplastia coronaria quedó atenuado por este hecho. No hubo diferencias en la incidencia de IAM. En una publicación posterior (55), con seguimiento a 60 meses y que incluyó los pacientes con lesión de 2 vasos, los resultados fueron similares para ambos grupos. EL *MASS (The Medicine, Angioplasty or Surgery Study)* (56) fue un ECR cuyo objetivo principal fue comparar la eficacia del tratamiento médico, la angioplastia coronaria y la cirugía de bypass mamario-coronario en 214 pacientes con angina estable con lesión severa única de la arteria descendente anterior proximal y función ventricular izquierda normal. Los pacientes no debían tener oclusiones totales ni infarto previo. El seguimiento promedio fue de 3,5 años.

Al comparar las ramas de tratamiento médico y angioplastia coronaria se observó que la incidencia del punto final combinado (muerte cardíaca, IAM o angina recurrente) fue, respectivamente, 17% y 24%. En el grupo médico la incidencia de IAM fue 2,7% y de angina refractaria que requirió revascularización fue del 11%. En el grupo angioplastia coronaria la incidencia de estos eventos fue 2,7 y 37,5%, respectivamente. Al momento de finalizar el seguimiento promedio de 42 meses, la proporción de pacientes asintomáticos fue del 82% en los que fueron asignados a angioplastia coronaria y del 32% para el grupo de tratamiento médico. La diferencia al final de este período se explica por el hecho de que los pacientes asignados a angioplastia requirieron más reintervenciones que los del grupo médico. Cuando alcanzaron los 5 años de seguimiento (57) sólo el 25,8% de los pacientes del grupo de tratamiento médico estaba asintomático respecto de un 64,7% de los pacientes del grupo angioplastia. Si bien no hubo diferencias significativas en la mortalidad car-

diovascular los pacientes del grupo angioplastia tuvieron una mayor incidencia de eventos, definidos por nueva revascularización, infarto de miocardio y muerte (sobrevida acumulada libre de eventos 63,9% para los pacientes del grupo angioplastia y 88,9% para los pacientes del grupo tratamiento médico).

El MASS II (58) con igual diseño incorporó 611 pacientes con enfermedad de múltiples vasos, isquemia documentada ya sea por estudio de esfuerzo o angina CF II-III. Al comparar las ramas de tratamiento médico y tratamiento con angioplastia, no se demostraron diferencias significativas en mortalidad al año (1,5% para el grupo de tratamiento médico versus 4,5% de los pacientes incluidos en el grupo angioplastia) o infarto (5,0% versus 8,3%), y los pacientes del grupo tratamiento médico requirieron menos revascularización en el seguimiento (7,9% versus 12,2%).

La supervivencia libre de eventos (muerte cardiovascular, infarto o angina refractaria que requiere revascularización) fue significativamente mejor en el grupo de tratamiento médico (89%) versus 76% del grupo angioplastia, a expensas fundamentalmente de una mayor necesidad de nueva revascularización.

En el RITA-2 (*Randomised Intervention Trial of Angina-2*) (59) se incluyeron 1.018 pacientes con angor estable que fueron asignados al azar a tratamiento médico (n=514) o a angioplastia transluminal coronaria (n=504). El punto final primario del estudio fue la incidencia de IAM no fatal o muerte y el seguimiento promedio fue de 2,7 años, con un mínimo de 6 meses. Solamente fueron incluidos pacientes en quienes se había controlado farmacológicamente la angina de pecho. Del total de individuos que participaron, el 53% tenía angina CF II o mayor, el 40% enfermedad de 2 ó más vasos y sólo el 6% tenía deterioro de la función ventricular izquierda. El éxito primario de la angioplastia fue del 92% en los pacientes con enfermedad de 1 vaso, 86% en los pacientes con enfermedad de 2 vasos y 90% en los portadores de lesiones severas en los 3 vasos epicárdicos mayores. La mortalidad de esta población fue del 0,7% por año, lo que expresa su bajo riesgo global. El punto final combinado (IAM no fatal o muerte) ocurrió en el 6,3% de los pacientes del grupo angioplastia y en el 3,3% de los asignados a tratamiento médico (p=0,02). Si bien la angina de pecho y la duración del tiempo de ejercicio mejoraron en ambos grupos, la mejoría fue mayor en el grupo angioplastia coronaria, sobre todo en los pacientes con angina más grave. En el grupo tratado con angioplastia la incidencia de IAM fue 4,1% (30% de ellos relacionados con el procedimiento) y en el grupo con tratamiento médico fue 1,9%. La mortalidad fue similar en ambos grupos. El 25% de los pacientes con tratamiento médico requirió revascularización mediante angioplastia durante el seguimiento y un 5,8% fue derivado a cirugía de bypass. Por otro lado, el 20% de los pacientes con angioplastia coronaria necesitó nuevas intervenciones y el 7,9% fue derivado a cirugía.

Otros estudios han hecho hincapié en un tratamiento médico más agresivo como el AVERT (60) con un tratamiento hipolipemiante más intenso o el estudio de Hambrecht y col. (61) con ejercicio programado.

En el estudio AVERT (*Atorvastatin versus Revascularization Treatment study*) se incluyeron 341 pacientes con angina crónica estable, con enfermedad de 1 ó 2 vasos, función sistólica normal, asintomáticos o en clase funcional I-II, y fueron randomizados a recibir altas dosis de atorvastatina (80 mg) o angioplastia coronaria. El período de seguimiento fue de 18 meses y el punto final del estudio fue el desarrollo de eventos isquémicos (muerte, IAM no fatal, ACV, necesidad de cirugía de bypass o de angioplastia coronaria, u hospitalización por angina de pecho). La incidencia de eventos isquémicos fue menor en el grupo atorvastatina (13 vs. 21%), diferencia que no alcanzó la significación estadística*.

Por otro lado, si se consideraran sólo los eventos mayores, las diferencias fueron aún menores: 12% en el grupo atorvastatina y 16% en el grupo angioplastia. Cabe mencionar que el 70% de los pacientes del grupo angioplastia recibió tratamiento hipolipemiante. En conclusión, se reafirma que el tratamiento agresivo sistemático en pacientes de bajo riesgo no otorga beneficios significativos en términos de morbimortalidad. Hambrecht y cols. llevaron a cabo un estudio randomizado para comparar los efectos del entrenamiento fisi-

* El valor de p comunicado fue de 0,048, pero de los análisis interinos surgió que debía ser <0,045 para alcanzar significación estadística.

co programado versus la angioplastia con stent en 101 pacientes estables con enfermedad de 1 vaso e isquemia documentada. El ejercicio programado se asoció con una mayor sobrevida libre de eventos (muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular, cirugía de revascularización, angioplastia, infarto agudo de miocardio o empeoramiento de la angina que resultara en hospitalización), 88% en el grupo de ejercicio versus 70% en el grupo angioplastia, $p=0,023$. Esto fue fundamentalmente a expensas de una mayor necesidad de nueva revascularización y hospitalización por angina en los pacientes con el tratamiento agresivo inicial. Un metaanálisis reciente (62) analizó 11 estudios (considerando el ACME por un lado con los pacientes con lesión de 1 vaso y por otro los que tenían lesión de 2 vasos). Se incluyeron 2.950 pacientes (1.476 en el grupo angioplastia y 1.474 en el grupo de tratamiento médico). Fueron predominantemente hombres, jóvenes (edad promedio de 53 a 61 años) y la mayoría tenía buena función ventricular. La proporción de pacientes diabéticos varió en los estudios de 0 a 30%. Se observó también una importante variación en la inclusión de pacientes con infarto previo y el estudio ALKK (63) y el de Dakik y col. (64) sólo incluyeron pacientes con his-

Evento	Angioplastia		Tratamiento médico		RR	IC 95%	p
	Nº eventos	%	Nº eventos	%			
Mortalidad total	95	6,44	101	6,86	0,94	0,72 - 1,24	0,68
Muerte CV o IAM	126	8,54	109	7,39	1,17	0,88 - 1,57	0,28
IAM no fatal	87	5,89	66	4,48	1,28	0,94 - 1,75	0,12
Cirugía de revascularización miocárdica	109	7,38	106	7,19	1,03	0,80 - 1,33	0,82
Angioplastia	219	14,86	243	16,46	0,88	0,80 - 1,90	0,34

toria de infarto reciente (menos de 3 meses). La cantidad de pacientes en el grupo angioplastia que recibió stent fue aumentando significativamente en los estudios más recientes. No hubo diferencias en términos de muerte, infarto o necesidad de revascularización al comparar las 2 estrategias de tratamiento (tabla 4).

Se observó una tendencia a una mayor incidencia de infarto en la rama de angioplastia, probablemente relacionada con el riesgo del procedimiento. La disponibilidad de stents en el grupo angioplastia no marcó diferencias en ninguno de los puntos finales analizados: muerte: RR 0,89 (IC 95%: 0,33 a 2,36); infarto: RR 1,32 (0,81 a 2,15); cirugía: RR 0,99 (0,35 a 2,77) y nueva angioplastia: RR 1,42 (0,67 a 3,00).

En el grupo angioplastia, se observó una reducción significativa en el riesgo de muerte (RR 0,40 IC95% 0,17 a 0,95; $p=0,037$) y de angioplastia subsecuente (RR 0,42 IC95% 0,20 a 0,91; $p=0,029$) en los 2 estudios que incluyeron exclusivamente pacientes con infarto reciente (63, 64).

Por lo tanto la intervención percutánea no disminuye la mortalidad ni el riesgo de infarto en el seguimiento de pacientes con enfermedad coronaria estable, excepto para aquellos con un infarto de miocardio reciente. El metaanálisis no muestra superioridad de la angioplastia incluso cuando el análisis se limitó a los ensayos que utilizaron stents. Si bien ninguno de los estudios utilizó stents con drogas, los datos disponibles hacen suponer que sólo beneficiarían en la necesidad de nueva revascularización, mientras que el riesgo de muerte o infarto no se afectarían por su uso.

Por otro lado el tratamiento médico también ha progresado y sólo 1 ensayo hizo hincapié en el ejercicio físico programado y otro en el tratamiento hipolipemiante intensivo, lo que hace suponer que de optimizarse aún más el tratamiento médico, se obtendrían aún mejores resultados en los pacientes con tratamiento conservador.

Una estrategia de "espera en evolución" permitiría llegar a la revascularización solamente cuando aparezcan indicios de fracaso con los fármacos, como es el caso de la angina grave y refractaria a múltiples drogas. De esta manera, creemos que las evaluaciones clínicas y funcionales periódicas permitirían detectar en qué momento se tornaría beneficiosa la revascularización.

ANGIOPLASTIA CORONARIA FRENTE A LA CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN.

Angioplastia frente a cirugía en la enfermedad de un vaso.

Tanto la cirugía de revascularización como la angioplastia coronaria han demostrado ser altamente efectivas para mejorar la sintomatología en estos pacientes. Sin embargo, no se han detectado diferencias en cuanto a la incidencia de infarto de miocardio o muerte. La angioplastia coronaria se asoció con una mayor necesidad de repetición de procedimientos.

Beneficios.

En los pacientes con enfermedad significativa de 1 vaso coronario las evidencias provienen de 3 ECR que compararon la estrategia de angioplastia frente a la cirugía de bypass y que incluyeron, en total, solamente 732 pacientes.

El estudio "Suizo" (Goy JJ y col.) (65) incluyó 134 pacientes con compromiso único de la descendente anterior proximal que fueron randomizados a angioplastia o a cirugía con puente mamario; el seguimiento promedio fue de 2,5 años. No hubo diferencias en el punto final combinado de muerte o IAM (4,5% en el grupo cirugía versus 11,7% en el grupo angioplastia; $p=0,21$), como así tampoco en la duración del ejercicio. Sólo se registró una muerte en el grupo quirúrgico lo que habla del bajo riesgo de la población incluida. La única diferencia observada fue una mayor tasa de nueva revascularización en el grupo angioplastia coronaria (34%) debida a la reestenosis.

Debido a que las complicaciones y eventos luego de la cirugía son de aparición más tardía se realizó un seguimiento a 5 años de estos pacientes (68). En ese lapso no se registraron diferencias en la mortalidad total (angioplastia 9% versus cirugía 2%) registrándose 1 solo muerto de causa cardiovascular en cada grupo. La incidencia de infarto de miocardio fue significativamente superior en el grupo angioplastia coronaria (15 vs. 4% del grupo cirugía; $p=0,0001$). Sin embargo, la incidencia de infarto tipo Q fue similar en ambos grupos por lo que la diferencia se estableció a expensas de infartos no Q periprocedimiento. Como consecuencia, el punto final combinado de infarto o muerte fue más frecuente en el grupo asignado a angioplastia (16% versus 6%; $p=0,0004$, RR 2,6 (1,1-5,4)). La mayor tasa de nueva revascularización se mantuvo significativamente más alta en el grupo angioplastia (38%).

El otro ECR prospectivo fue el RITA (*Randomized Intervention Treatment of Angina*) (67) que incluyó 1.011 pacientes, de los cuales el 45% tenía enfermedad de 1 solo vaso. En este trabajo tampoco hubo diferencias en la tasa de muerte o IAM en el seguimiento a 2,5 años (16 en el grupo cirugía y 24 entre los asignados a angioplastia). Aquí también se observó que el grupo angioplastia coronaria tuvo una mayor necesidad de nueva revascularización (30% frente a 11%; $p=0,01$).

El estudio brasileño MASS (*The Medicine, Angioplasty or Surgery Study*) (56) que, como vimos más arriba, tenía 3 ramas de tratamiento —cirugía de bypass, angioplastia coronaria o tratamiento médico—, incluyó 214 pacientes con enfermedad única de la descendente anterior en su porción proximal. No hubo diferencias en la tasa de muerte o IAM entre los 3 grupos. Las 2 técnicas de revascularización se asociaron con mejoría sintomática y menor inducción de isquemia durante el esfuerzo. Aquí también se observó una mayor necesidad de nueva revascularización en el grupo angioplastia (21 pacientes, 29%). Al finalizar el seguimiento de 3 años el 98% de los pacientes asignados a cirugía y el 82% de los pacientes del grupo angioplastia estaban asintomáticos. Luego de 5 años de seguimiento (57) los porcentajes fueron 72,7% y 64,7% respectivamente. Pocock y col. (68) realizaron un metaanálisis de los 732 pacientes con enfermedad de 1 vaso. La incidencia de IAM o muerte de causa cardiovascular fue ligeramente superior en el grupo angioplastia coronaria (7,2%) frente al 4,5% registrado en el grupo sometido a cirugía; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observaron diferencias en la incidencia de muerte de cualquier causa: angioplastia coronaria 3,7% vs. cirugía de bypass 3,1%; OR 1,13 (IC 95% 0,50 a 2,26). La incidencia de muerte de cualquier causa o IAM fue superior en los pacientes del grupo angioplastia coronaria (10,1% vs. 6,1%, OR 1,71 ;IC 95%

1,01 a 2,90; $p < 0,05$), a expensas de una mayor tasa de IAM. Si bien fue baja para ambos grupos, la tasa de angina grado II o mayor fue superior en el grupo angioplastia al cabo del primer año de seguimiento, pero fue similar en el análisis realizado a los 3 años. La necesidad de nueva revascularización fue el evento que marcó la gran diferencia entre ambos tratamientos (Tabla 5).

Tabla 5				
Angioplastia versus cirugía en enfermedad de un vaso. Metaanálisis				
	Angioplastia coronaria (n=374)	Cirugía de bypass (n=358)	p	OR (IC 95%)
Muerte cardíaca o IAM (%)	7,2	4,5	ns	--
Muerte global (%)	3,7	3,1	ns	--
Muerte global o IAM (%)	10,1	6,1	<0,05	1,71 (1,01 a 2,90)
Angina CF \geq II (%)	14,6	6,5	<0,01	2,5 (1,5 a 4,3)
Angina CF \geq II a 3 años (%)	15,4	12,5	ns	--
Nueva revascularización (%)	30,5	3,6	<0,001	11,6 (6 a 22)

ns: diferencia no significativa

Comentarios.

Tanto la cirugía de bypass como la angioplastia coronaria son altamente efectivas para mejorar los síntomas en pacientes con enfermedad de un solo vaso. Ninguno de los procedimientos se asoció con una reducción de muerte o IAM cuando fueron comparados. Sin embargo, la angioplastia coronaria se asoció con una mayor probabilidad de repetir el procedimiento. El escaso número de pacientes incluidos en estos estudios hace que no pueda descartarse que existan diferencias entre ambos tratamientos.

Angioplastia frente a cirugía en la enfermedad de múltiples vasos.

No se han observado diferencias significativas en la incidencia de infarto de miocardio o de muerte, excepto en los pacientes diabéticos que tendrían mayor beneficio con la cirugía de revascularización. Los pacientes sometidos a angioplastia coronaria tienen mayor necesidad de reintervenciones por reestenosis. En general se indica angioplastia coronaria a los pacientes de bajo riesgo y cirugía de revascularización a los pacientes de mayor riesgo.

Los avances tecnológicos de la angioplastia coronaria permitieron ampliar su utilización en la enfermedad coronaria extendida a más de un vaso. Varios ECR han comparado la angioplastia con la cirugía de bypass en la enfermedad de múltiples vasos (56,67,69-77) (Tabla 6). Casi todos ellos excluyeron la obstrucción significativa del tronco de la coronaria izquierda y a los pacientes con revascularización previa. La mayoría de los pacientes tenía función ventricular izquierda conservada.

Los puntos finales no fueron siempre similares pero la mayoría incluyó los siguientes: mortalidad total y cardíaca y la incidencia de IAM no fatal —relacionados con el procedimiento y en la etapa hospitalaria—. En el seguimiento se analizaron la incidencia de muerte, IAM no fatal, la clase funcional de la angina y la necesidad de una nueva revascularización.

Beneficios.

Ningún trabajo, excepto el *BARI*, tuvo poder estadístico para detectar o excluir diferencias en la mortalidad. Un metaanálisis (68) realizado antes de que se presentaran los resultados del *BARI* incluyó 3.371 pacientes, de los cuales 1.661 habían sido asignados a cirugía y 1.710 a angioplastia coronaria. El seguimiento promedio fue de 2,7 años. La mortalidad en los grupos cirugía y angioplastia fue similar (4,4 y 4,6%, respectivamente). Tampoco hubo diferencias en el evento final combinado de muerte o IAM no fatal (7,6% para el grupo

Tabla 6**Estudios randomizados de angioplastia versus cirugía en la enfermedad coronaria de múltiples vasos. Características de la población incluida.**

	BARI	CABRI	EAST	ERACI	GABI	MASS	RITA	SUIZO	TOULOUSE	ERACI II	ARTS
Pacientes (n)	25.200	?	5.118	1.409	8.981	?	17.237	?	?	2.759	nd
Randomizados (%)	1.829 (7,3)	1.054	392 (7,7)	127 (9,0)	359 (4,0)	214	1.011 (4,8)	142	152	450	1.205
Seguimiento (años)	10	5 a 10	3	3	1	3,5	5	2,5	3	1	1
Punto final	Mortalidad o	Mortalidad, IAM no fatal, angina	Combinado: muerte, IAM y defectos extensos en el tallo	Combinado: muerte, IAM nueva revascularización o angina	Ausencia de angina	Combinado: muerte, IAM o angina refractaria	Combinado: muerte o IAM	Muerte o IAM	nd	Combinado, muerte, IAM, ACV, nueva revascularización	Combinado muerte, ACV, IAM no fatal, nueva revascularización
Edad (media en años)	61	61	62	57	59	56	57	56	nd	62	61
FEy (%)	58	63	61	61	nd	75	nd	nd	nd	Nd	60
Angina CF III o IV (%)	nd	65	80	nd	65	nd	60	89	nd	91,	1 n
Art. mamaria (%)	82	nd	90	77	37	100	74	100	nd	88,5	93
Infarto previo (%)	nd	41	41	32	47	nd	43	0	n	21	8 4

FEy.: Fracción de eyección ventricular izquierda. Art. Mamaria: utilización de arteria mamaria interna para bypass aortocoronario. IAM: Infarto agudo de miocardio.

cirugía vs. 7,9% para los asignados a angioplastia). La única diferencia observada fue el mayor requerimiento de nueva revascularización dentro del primer año de seguimiento en el grupo angioplastia coronaria en comparación con el grupo cirugía de bypass (33,7% vs. 3,3%; $p < 0,0001$).

Los resultados del BARI fueron semejantes a los de los otros estudios. En el seguimiento a 5,4 años no se observaron diferencias en la mortalidad hospitalaria (10,7% y 13,7% para angioplastia y cirugía de bypass, respectivamente) ni en el evento combinado de muerte cardíaca o IAM (78). En el BARI se observó una mayor mortalidad cardíaca acumulada al final del seguimiento en los pacientes asignados a angioplastia coronaria (8,0% frente a 4,9% en el grupo cirugía; $p = 0,022$) principalmente a expensas de una mayor incidencia de complicaciones de la angioplastia relacionadas con la derivación a cirugía de urgencia. La menor mortalidad del grupo quirúrgico estuvo en parte compensada por una mayor incidencia de IAM perioperatorio, similar a lo observado en otros estudios, entre los que se destacan el EAST (72) y el GABI (74) (Tabla 7).

Tabla 7**Estudios randomizados de angioplastia versus cirugía en la enfermedad coronaria de múltiples vasos. Incidencia de infarto peri-procedimiento.**

	BARI	GABI	EAST
Angioplastia coronaria	2,1%	2,3%	3,0%
Cirugía de bypass	4,6%	8,1%	10,3%

Una diferencia semejante se halló en el estudio ARTS (Arterial Revascularization Therapies Study Group) (77), que mostró que un 61% de los pacientes sometidos a cirugía presentó valores anormalmente elevados de CPK-MB en las primeras horas postintervención, comparado con sólo el 31% de los pacientes del grupo angioplastia con stent.

En un análisis retrospectivo se observó, en el grupo de pacientes con diabetes, una diferencia significativa en la mortalidad a favor de la cirugía. En el BARI la mortalidad a 5 años en los pacientes diabéticos del grupo cirugía de bypass fue 19,4% frente al 34,5% en el grupo angioplastia coronaria ($p = 0,003$) (70).

Realizamos un metaanálisis actualizado con los datos del *BARI*, del *ARTS* y del *ERACI II* –estudio que comentaremos más adelante. La mortalidad total fue de 6,2% para el grupo angioplastia y 6,17% para el grupo cirugía, OR 1,01 (IC 95% 0,83 a 1,23) (Tabla 8). Los resultados para el punto final combinado de muerte o infarto tampoco mostraron diferencias: 13,8% para angioplastia coronaria vs. 13,4% para cirugía de bypass, OR 1,05 (IC 95% 0,89 a 1,23) (Tabla 9).

Tabla 8				
Estudios randomizados de angioplastia versus cirugía en la enfermedad coronaria de múltiples vasos. Mortalidad total.				
	Angioplastia (%)	Cirugía (%)	OR	IC 95%
BARI	13,	10,1	1,14	0,87 - 1,50
CABRI	3,8	2,7	3 1,4	0,73 - 2,81
EAST	7,1	6,2	1,15	0,52 - 2,55
ERACI	4,7	4,7	1,02	0,20 - 5,20
GABI	2,2	5,1	0,44	0,15 - 1,32
MASS	1,4	1,4	0,97	0,06 - 15,70
RITA	3,1	3,6	0,87	0,44 - 1,72
"Suizo"	4,4	1,5	2,7	0,37 - 19,60
"Toulouse"	6,6	9,2	0,7	0,22 - 2,26
ERACI II	3,1	7,6	0,42	0,18 - 0,94
ARTS	2,5	2,8	0,88	0,44 - 1,79
Total	6,20 (214/3.450)	6,17 (210/3.405)	1,01	0,83 - 1,23

Tabla 9				
Estudios randomizados de angioplastia versus cirugía en la enfermedad coronaria de múltiples vasos. Incidencia de muerte o infarto de miocardio.				
	Angioplastia (%)	Cirugía (%)	OR	IC 95%
BARI	21,	13,6	1,11	0,89 - 1,40
CABRI	6,5	6,2	4 1,0	0,63 - 1,71
EAST	21,7	25,7	0,8	0,50 - 1,27
ERACI	14,3	12,5	1,17	0,42 - 3,22
GABI	6	12,4	0,47	0,23 - 0,95
MASS	4,2	2,8	1,47	0,25 - 8,68
RITA	9,8	8,6	1,16	0,76 - 1,77
"Suizo"	16,2	4,5	3,43	1,14 - 10,35
"Toulouse"	7,9	7,9	1	0,31 - 3,24
Total	13,8 (192/2.625)	13,4 (176/2.575)	1,05	0,89 - 1,23

La única diferencia persistió en cuanto a la necesidad de una nueva revascularización (Tabla 10). Posteriormente se publicó el seguimiento a 7 años del *BARI* (79) con una sobrevida de 84,4% para la cirugía y 80,9% para la angioplastia ($p=0,0425$), siendo esta mejor sobrevida para la cirugía a expensas de una muy significativa diferencia entre los pacientes diabéticos tratados (76,4% para la cirugía y 55,7% para angioplastia; $p=0,0011$). Resultados similares se obtuvieron a 10 años de seguimiento (mortalidad 43,9% en el grupo cirugía versus 55,9% en el grupo angioplastia ($p=0,012$)) (80). No se encontraron diferencias en la sobrevida entre los pacientes no diabéticos. A su vez, entre los pacientes diabéticos sometidos a cirugía, el beneficio parece haber estado sobre todo en los que recibieron al menos un puente de arteria mamaria interna. Al tér-

Tabla 10				
Estudios randomizados de angioplastia versus cirugía en la enfermedad coronaria de múltiples vasos. Necesidad de re-intervención.				
	Angioplastia (%)	Cirugía (%)	OR	IC 95%
BARI	53,	79	8,58	7,04 - 10,46
CABRI	30,1	3,5	9	6,4 - 12,1
EAST	54,1	12,8	6,28	4,13 - 9,55
ERACI	31,7	3,1	7,26	2,91 - 18,14
GABI	50	5,1	9,29	5,86 - 14,73
MASS	40,3	0	11,72	5,20 - 26,42
RITA	37,1	3,9	7,5	5,53 - 10,16
"Suizo"	42,6	3,1	9,13	4,10 - 20,32
ERACI II	16,8	4,8	3,43	1,89 - 6,21
ARTS	21,0	3,8	4,88	3,46 - 6,88
Total	38,1	6,10	6,88	6,11 - 7,74
	(1286/3374)		(203/3329)	

mino de los 7 años se mantuvo la diferencia en la necesidad de nueva revascularización para la angioplastia (59,7 versus 13,1% de la cirugía; $p < 0,001$). Por su parte, entre los pacientes asignados a angioplastia coronaria, la necesidad de una nueva revascularización fue significativamente mayor entre los diabéticos respecto de los no diabéticos: 69,9% versus 57,8%; $p = 0,0078$. Simultáneamente se publicó el seguimiento a 8 años del estudio *EAST* (81) que no halló diferencias en la supervivencia (79,3% para el grupo angioplastia y 82,7% para el grupo cirugía; $p = 0,40$) y en el análisis de subgrupos se encontró una tendencia no significativa a una mejor supervivencia con cirugía para los pacientes con lesión proximal de la arteria descendente anterior (cirugía 85,6% vs. angioplastia 79,6%; $p = 0,16$) y para los pacientes con diabetes (cirugía 75,5% vs. 60,1% para el grupo angioplastia; $p = 0,23$). Estos resultados han generado una controversia respecto que la cirugía sería la mejor estrategia de revascularización en los pacientes diabéticos con enfermedad de múltiples vasos, si bien estos datos surgen de análisis retrospectivos de subgrupos.

Un estudio prospectivo de pacientes diabéticos, con enfermedad de múltiples vasos (82), luego de ajustar las diferencias clínicas basales, mostró que los pacientes tratados con angioplastia tuvieron una mortalidad significativamente mayor que la de los pacientes sometidos a cirugía: RR 1,49; IC 95% 1,02 a 2,17; $p = 0,037$.

En el año 2001 se publicó el *ERACI II (Estudio Randomizado Argentino Angioplastia versus Cirugía)* (76) con 450 pacientes con enfermedad de múltiples vasos; los pacientes angioplastiados recibieron, como mínimo, un stent (promedio: 1,4 stents/paciente). El punto final primario fue la incidencia del evento combinado muerte, IAM no fatal o necesidad de nueva revascularización. En el seguimiento inicial a 30 días se observó un beneficio con la angioplastia en cuanto a la reducción del evento final combinado (3,6% vs. 11,9% para angioplastia coronaria y cirugía de bypass, respectivamente; $p = 0,002$). Este resultado ocurrió a expensas de una reducción de la muerte (0,9% vs. 5,7%; $p = 0,012$) y del desarrollo de IAM tipo Q (0,9% vs. 5,7%; $p = 0,012$). A 6 meses de seguimiento, la incidencia de muerte o IAM continuó siendo menor en el grupo angioplastia (4,5% frente a 13,3%; $p = 0,007$). En la evolución a 6 meses, sin embargo, la necesidad de una nueva revascularización fue significativamente mayor en estos pacientes (13,7% vs. 4,8% en el grupo quirúrgico; $p = 0,005$). En el seguimiento a 1 año ($18,5 \pm 6$ meses) la supervivencia fue 96,7% para el grupo stent vs. 92,5% para el grupo cirugía ($p < 0,017$). También fue mejor la supervivencia libre de infarto (97,7% vs. 93,4%; $p < 0,017$) aunque la necesidad de una nueva revascularización fue significativamente mayor en grupo stent (16,8% vs. 4,8%; $p < 0,002$), por lo que la supervivencia libre de evento combinado (punto final primario) fue similar en ambos grupos. Cabe destacar que en este estudio, las principales diferencias en la incidencia de muerte o infarto no fatal ocurrieron dentro de los primeros 30 días de evolución siendo luego paralela la evolución de las curvas de eventos.

Por otro lado, en el estudio *GABI-II* (83), una mayor utilización de stents no modificó significativamente los resultados en comparación con el estudio original. Aunque se observó una menor tasa de nueva revascularización en el grupo angioplastia respecto del *GABI-I*, fue significativamente más alta que la de los asignados a cirugía. El estudio *ARTS* tomó en cuenta la evolución de las técnicas de revascularización, tanto el implante de stents durante la angioplastia como la incorporación de los conductos arteriales en la cirugía de revascularización. Este estudio fue diseñado no sólo para evaluar un punto final combinado de eventos cardiovasculares y eventos cerebrovasculares a 1 año sino también los costos hospitalarios y la relación costo-beneficio de ambos procedimientos. Se incluyeron 1.205 pacientes a cirugía de bypass o angioplastia con stent (2,3 stents/paciente): no se observaron diferencias en la mortalidad (2,5% en el grupo stent y 2,8% en los asignados a cirugía) y, al igual que en los estudios previos, no se comunicaron diferencias significativas en la supervivencia libre de eventos (muerte, cualquier tipo de ACV e infarto no fatal): 90,7% en el grupo stent versus 91,2% en el grupo cirugía, RR 1,07; IC 95% 0,75 a 1,52). La mortalidad de los pacientes diabéticos a 1 año fue de 3,1% para el grupo cirugía y 6,4% para el grupo stent. Sin embargo, el 21% de los pacientes asignados a angioplastia tuvo que ser sometido a una nueva revascularización contra sólo un 3,8% de los pacientes del grupo cirugía (RR 5,52; IC 95% 3,59 a 8,49). A pesar de esta necesidad de repetir la revascularización, los autores comunicaron menores costos globales a 12 meses para el grupo de angioplastia con stent. Fueron predictores independientes de eventos — análisis multivariado de Cox— la elevación de la CPK-MB para el grupo cirugía y la diabetes para el grupo stent (lo que confirmaría que la cirugía es la mejor opción para estos pacientes).

El seguimiento a 3 años de estos pacientes (84) mostró similares tasas de supervivencia libre de infarto no fatal y ACV (87,2% para el grupo stent y 88,4% para el grupo cirugía). Sin embargo, la tasa de nueva revascularización continuó siendo elevada para los pacientes tratados inicialmente con stents (26,7% versus 6,6% de los pacientes tratados con cirugía (RR 4,03; IC 95% 2,91 a 5,60; $p < 0,0001$).

En el análisis multivariado, la diabetes resultó un predictor independiente de riesgo a 3 años (OR 1,81; IC 95% 1,28 a 2,57; $p = 0,0009$) junto con la presión máxima a la cual se implantó el stent (OR 0,92; IC 95% 0,87 a 0,97; $p = 0,002$), mientras que la revascularización de la arteria descendente anterior fue el mejor predictor de supervivencia libre de eventos a 3 años en los pacientes del grupo cirugía (OR 0,55; IC 95% 0,35 a 0,84; $p = 0,006$). El estudio *ARTS II* (85) incluyó 607 pacientes tratados con stents con drogas (sirolimus) comparando sus resultados al año con los pacientes del grupo cirugía del estudio inicial. Se observó una significativa mayor supervivencia libre de muerte, evento cerebrovascular o infarto no fatal (96,9% versus 92% del grupo cirugía, $p < 0,001$) e incluso mejor que los pacientes del grupo angioplastia con stent del estudio *ARTS* que tuvieron un 90,7%. Sin embargo, no hubo diferencias significativas al considerar el punto final primario (supervivencia libre de muerte de cualquier causa, eventos cerebrovasculares, infarto Q y no Q o nueva revascularización) 89,5% versus 88,5% del grupo cirugía y 73,7% del grupo previo de angioplastia.

La utilización de stents con drogas permitió una reducción en la tasa de reintervención, comparando con el grupo angioplastia del estudio *ARTS* (10,4% versus 26,5%), similar a la observada en el grupo cirugía (11,6%). Estos resultados requieren confirmación con estudios prospectivos y randomizados,

Los resultados del estudio *SoS (Stent or Surgery)* (86) que incluyó 500 pacientes en la rama quirúrgica y 488 que fueron sometidos a angioplastia con stent, tampoco mostraron diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular (0,6% versus 1,6%) y la mortalidad total a 1 año fue 0,8% para la cirugía y 2,5% para el grupo stent, $p = 0,038$, con un exceso de mortalidad por cáncer en el grupo stent. También aquí la necesidad de nueva revascularización fue significativamente mayor para el grupo stent (20,3% versus 5,8%).

El desarrollo de las técnicas de revascularización llevó a comparar el implante de stents con la cirugía sin bomba en pacientes con angina estable o inestable (clase I o II de la clasificación de Braunwald) y/o isquemia documentada, independientemente de la extensión de la enfermedad coronaria (87). Fueron incluidos 280 pacientes de los cuales 138 fueron asignados al grupo stents y 142 a cirugía sin bomba. El punto final primario del estudio fue: supervivencia libre de muerte de cualquier causa, ACV, infarto agudo miocárdico y nueva revascularización.

Los pacientes del grupo angioplastia recibieron un promedio de 1,44 stents por paciente y todos los pacientes

del grupo cirugía recibieron al menos un puente arterial. No hubo diferencias en la supervivencia libre de eventos (85,5% en el grupo stents versus 91,5% en el grupo cirugía sin bomba; RR 0,93; IC 95% 0,86 a 1,02; $p=0,46$).

En el grupo stents, 17 pacientes (12,3%) requirieron al menos una nueva revascularización y 5 (3,5%) en el grupo cirugía (RR 3,50; IC 95% 1,33 a 9,22) y la supervivencia libre de angina fue 78,3% versus 87% ($p=0,06$). Si bien no se observaron diferencias en la incidencia de eventos y a pesar de una mayor necesidad de reintervención, la estancia hospitalaria fue más breve (1,4 vs. 5,8 días; $p<0,01$) y los costos globales más bajos en el grupo stents.

La rama cirugía del estudio *MASS II* (58) que como mencionamos, incluyó pacientes con enfermedad de múltiples vasos, tuvo una supervivencia del 96% mientras que la del grupo angioplastia fue del 95,6%. La incidencia de infarto no fatal fue de 2% para el grupo quirúrgico y 8,3% para el grupo angioplastia (RR 0,24; IC 95% 0,08 a 0,69). La necesidad de reintervención fue del 0,5% para el grupo quirúrgico y del 12,2% para los pacientes tratados inicialmente con angioplastia ($p=0,00015$) y ambos métodos tuvieron tasas similares de reducción de los síntomas de angina.

El metaanálisis de 13 trabajos publicados (88) incluyó un total de 7.964 pacientes, de los cuales 2.764 en 4 ensayos recibieron stents en el tratamiento inicial con angioplastia. En este estudio se realizaron análisis a 1, 3, 5 y 8 años de seguimiento y se realizó además un análisis del grupo de pacientes diabéticos incluidos, cuya proporción varió en los ensayos analizados del 6 al 25%.

No hubo diferencias significativas entre las dos estrategias de revascularización en cuanto a muerte y muerte cardiovascular excepto para el análisis a 5 años donde se observó una reducción de riesgo absoluto (RRA) a favor de la cirugía de 1,9% (IC 95% 0,33 a 3,4%) para muerte y 2,0% (IC 95% 0,29 a 3,7%) para muerte cardíaca ($p=0,02$).

Ni la angioplastia ni la cirugía redujeron el riesgo de infarto no fatal. El riesgo de reintervención fue significativamente mayor luego de la angioplastia en todos los tiempos de seguimiento analizados (RRA 24% al año a 38% a 8 años; $p<0,001$) con la mayor diferencia observada en el primer año. Esta diferencia hace que el riesgo del punto final combinado de muerte, infarto no fatal y reintervención fuera siempre superior para el grupo angioplastia (aumento de riesgo absoluto (ARA) 26% en 1 año a 31% en 5 años; $p < 0,001$).

Al analizar la influencia de los stents, se observó una tendencia a menor mortalidad a 3 años a favor de la cirugía en los era pre-stent (RRA 1,1%; IC 95% -0,1 a 2,3%; $p=0,08$), que no se observó en los ensayos con stents.

A 3 años, la angioplastia con stent produjo una reducción significativa en el infarto no fatal (RRA 2,9% ; IC 95% 0,6% a 5,1%; $p=0,01$) y a pesar de persistir una mayor necesidad de reintervención, ésta fue un 50% menor respecto de los ensayos con angioplastia sin stent. En los estudios sin stents no hubo diferencias en mortalidad o infarto no fatal a 1 y 3 años.

Para los pacientes con enfermedad de múltiples vasos, el riesgo de muerte fue menor con la cirugía (RRA 2,3%; IC 95% 0,29 a 4,3%; $p=0,025$) a 5 años y 3,4% (IC 95% 0,32 a 6,4%; $p=0,03$) a 8 años. También fue menor el riesgo de muerte cardiovascular a 5 años (RRA 2,4%; IC 95% 0,44 a 4,3%; $p=0,016$). La angioplastia tuvo menos riesgo de infarto no fatal a 3 años (RRA 3,3%; IC 95% 5,5 a 1,1%; $p=0,004$).

Para los pacientes con enfermedad única de la arteria descendente anterior proximal el riesgo de muerte fue menor con la cirugía a los 5 años (RRA 5,6%; IC 95% 0,19 a 11%; $p=0,042$). No hubo diferencias en mortalidad a 3 años, en la incidencia de muerte cardiovascular o en infarto no fatal a 3 y 5 años.

El análisis combinado de los 4 ensayos que incluyeron subgrupos de pacientes diabéticos mostró que a 4 años la cirugía fue superior a la angioplastia en prevenir la muerte (RRA 8,6%; IC 95% 2,2 a 15%; $p<0,01$) pero luego de 6,5 años esa diferencia perdió significación estadística (RRA 3,9%; IC 95% -17 a 25%; $p=0,71$). Para los pacientes no diabéticos no hubo diferencias en la supervivencia a 4 o 6,5 años.

Por lo tanto la cirugía se asoció con menor mortalidad, angina y necesidad de revascularización a 5 años. En los pacientes con enfermedad de múltiples vasos la cirugía tiene mejor supervivencia a 5 y 8 años y para los diabéticos a 4 años. La incorporación de los stents redujo la necesidad de nueva revascularización a la mitad en los pacientes tratados inicialmente con angioplastia.

Comentarios.

Los individuos incluidos fueron altamente seleccionados y los resultados no pueden ser extrapolados a otros subgrupos de pacientes. Como ejemplo, sólo el 5,2% de los 91.730 pacientes evaluados en nueve ensayos clínicos pudieron ser asignados a los grupos de estudio. Casi dos tercios de los pacientes fueron excluidos por razones angiográficas, entre las que se destacaron: enfermedad del tronco coronario izquierdo, enfermedad coronaria difusa, presencia de 2 ó más oclusiones totales, lesiones no aptas para la dilatación con balón, incapacidad de realizar revascularización completa o presencia de deterioro severo de la función ventricular. Nuevamente, estos resultados requieren una confirmación prospectiva ya que, en general, cuando se analizan los pacientes "randomizables no randomizados" se observa en éstos una mayor incidencia de diabetes y la preferencia a la derivación a cirugía. De este modo, estos estudios están limitados por la inclusión de pacientes de bajo riesgo y además por la falta de un grupo control con tratamiento médico, ya que en este grupo de bajo riesgo la cirugía no ha demostrado ofrecer mayor beneficio que el tratamiento con medicación anti-ischémica. Vale también mencionar que en el *EAST*, por ejemplo, la preferencia de los médicos de cabecera por un tratamiento determinado llevó a que sólo se randomizara el 3% de los pacientes elegibles.

Conclusión.

Podemos decir que en estos trabajos, con más de 7.500 pacientes con enfermedad de múltiples vasos, no se observaron diferencias entre la angioplastia coronaria y la cirugía de bypass en la incidencia de muerte o IAM no fatal, excepto en los pacientes diabéticos en los que la cirugía brindó mayor beneficio. En general se indica angioplastia coronaria a los pacientes de bajo riesgo y cirugía de revascularización a los pacientes de mayor riesgo.

Revascularización transmiocárdica con láser

Una de las alternativas terapéuticas para los pacientes con angina crónica grave (CF III-IV) refractarios al tratamiento médico y descartados de los procedimientos clásicos de revascularización miocárdica (CRM o ATC), ha sido la introducción de la revascularización transmiocárdica con láser (RTML).

Desde la década del 50 se ha postulado la creación de canales intramiocárdicos que desde el endocardio podrían favorecer la llegada de sangre oxigenada al miocardio isquémico.

Desarrollada a partir de 1.988 con la introducción del láser (89) (ya sea de CO₂ u holmium) y luego de algunos estudios observacionales pequeños, esta técnica ha dado lugar a la realización de ensayos clínicos randomizados con la hipótesis que mejoraría la perfusión a partir de angiogénesis. Sin embargo, en virtud de los resultados obtenidos, en los cuales no se ha podido demostrar una mejoría consistente en la perfusión, se han postulado también a la denervación, la producción de infartos en las zonas isquémicas e incluso el efecto placebo como mecanismos de la mejoría sintomática obtenida.

En 5 ensayos la RTML quirúrgica se realizó a través de una toracotomía lateral provocando pequeños canales (entre 10 y 50 canales) en la pared libre del ventrículo izquierdo desde el epicardio al endocardio en la zona isquémica. Un estudio fue realizado adaptando esta técnica a la terapéutica endovascular por catéteres haciéndola menos invasiva.

Los criterios de inclusión fueron más o menos uniformes: pacientes con angina en CF III-IV, fracción de eyección de 30% o mayor y defectos de perfusión reversibles. Los puntos finales fueron fundamentalmente el cambio en la clase funcional y la mejoría en los tiempos de ejercicio.

Frazier y col. (90) randomizaron 192 pacientes, cerca del 80% en CF IV y con una mortalidad perioperatoria del 3% demostraron una reducción en la severidad de la angina de pecho en el 72% de los pacientes sometidos a RTML y sólo del 13% en los pacientes que no fueron cruzados al tratamiento invasivo ($p < 0,001$). Este fue el único estudio en el que refieren una mejoría del 20% en la perfusión miocárdica (media de 1,4 segmentos) a 12 meses. Debe aclararse que el 59% de los pacientes del grupo tratamiento médico se cruzó a RTML por angina inestable refractaria.

Allen y col. (91) reportaron que un 76% de los pacientes sometidos a RTML mejoraron 2 o más grados su CF versus sólo un 32% de los pacientes con tratamiento médico ($p < 0,001$). El estudio de Schofield y col. (92) y el estudio Noruego (93) resultaron negativos ya que si bien se observó alguna mejoría sintomática (25% a 39% de los pacientes a 12 meses) no hubo diferencias en los parámetros ergométricos considerados como puntos finales primarios.

El estudio *ATLANTIC* (94) y el estudio *PACIFIC* (95) (realizado por vía percutánea) fueron los únicos que mostraron una mejoría significativa en la tolerancia al ejercicio además de la mejoría sintomática. Ninguno de los trabajos demostró mejoría en la sobrevida y desde entonces no se han publicado nuevos estudios controlados con esta alternativa terapéutica ni estudios con seguimiento a largo plazo que avalen su indicación.

En resumen esta técnica parece ser un instrumento paliativo a corto plazo (con una mortalidad perioperatoria del 3 a 5%) para el tratamiento sintomático de pacientes con angina crónica estable y grave, no revascularizables por las técnicas habituales.

Contrapulsación externa mejorada

Otra alternativa no farmacológica en evaluación para el tratamiento de los pacientes con angina crónica estable es la contrapulsación externa mejorada (CPEM). Esta técnica aplica aire comprimido sobre 3 series de manguitos ubicados en ambos miembros inferiores sincronizados con el ciclo cardíaco. En protodiástole se aplica presión en forma secuencial desde el extremo inferior de ambas piernas favoreciendo un aumento en la presión arterial y el flujo retrógrado aórtico durante la diástole con la consiguiente mejora en la perfusión coronaria. Al final de la diástole, el desinflado rápido de los manguitos determina una reducción de la impedancia aórtica.

Un solo estudio prospectivo, randomizado y controlado con el objetivo de establecer su eficacia y seguridad fue publicado. Arora y col. (96) incluyeron 139 pacientes con ACE y enfermedad coronaria documentada aleatorizados a recibir CPEM activa durante 35 horas (sesiones de 1 hora) durante un periodo de 4 a 7 semanas o CPEM inactiva. Observaron un incremento en el tiempo de ejercicio hasta el infradesnivel del ST de 1 mm (337 ± 18 a 379 ± 18 , $p < 0,002$; $p = 0,01$ entre grupos) y en aquellos pacientes que cumplieron 34 sesiones o más de tratamiento una reducción significativa en la frecuencia de angina ($p < 0,05$).

Si bien otros registros publicados posteriormente avalan en parte estos resultados, uno de ellos con hasta 2 años de seguimiento (97, 98, 99) se requieren ensayos clínicos adicionales para recomendar este tipo de tratamiento.

Bibliografía

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trial of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-88.
2. Jull-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B y col. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) group. *Lancet* 1992;340:1421-24.
3. Ticlopidine. *Lancet* 1993;337:459-60. Editorial
4. CAPRIE Steering Committee. A Randomised, Blinded Trial of Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
5. CURE - N Engl J Med 2001;345:494-502.
6. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomised clinical trials in heart disease: treatment following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088-93.
7. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction. A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985;6:199-226.
8. ISIS-I (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;2:57-66.
9. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J y col. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981;2:823-7
10. The Norwegian Multicenter Study Group: Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1981;304:801-807.
11. Beta Blocker Heart Attack Trial Research Group: A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I: Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707.
12. Yusuf S, Peto R, Lewis J Collins R y col. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-43.
13. Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H y col. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial 2 Study. *Arch Intern Med* 1993;153:345-53.
14. Wilcox RG, Hampton JR, Banks DC y col. Trial of early nifedipine in acute myocardial infarction: The TRENT Study. *Br Med J* 1986;293:1204-8.
15. Muller JE, Morrison J, Stone PH y col. Nifedipine therapy for patients with threatened and acute myocardial infarction. A randomized, double blind, placebo-controlled comparison. *Circulation* 1984;69:740-747.
16. Secondary prevention reinfarction Israeli nifedipine trial (SPRINT). A randomized intervention trial of nifedipine in patients with acute myocardial infarction. The Israeli SPRINT Study Group. *Eur Heart J* 1988;9:354-64.
17. The Israeli SPRINT Study Group. *Eur Heart J* 1988;9:354-64. The Danish Study Group on verapamil in myocardial infarction. Verapamil in acute myocardial infarction (DAVIT-I). *Eur Heart J* 1984;6:516-528.

18. The Danish Study Group on verapamil in myocardial infarction. Effects of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. The Danish verapamil infarction study II (Davit-II). *Am J Cardiol* 1990;66:779-85.
19. The MDPT Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385-392.
20. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, y cols. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Sep 4;364(9437):817-8.
21. Heindenreich PA, McDonald KM, Hastie T y col. Meta-analysis of Trials Comparing Blockers, Calcium Antagonists, and Nitrates for Stable Angina. *JAMA* 1999;281:1927-36.
22. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA y col. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. The Cholesterol And Recurrent Events (CARE) trial. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
23. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1349-57.
24. The long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary artery disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
25. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, y cols. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
26. Stone PH, Lloyd-Jones DM, Kinlay S, y cols. Effect of intensive lipid lowering, with or without antioxidant vitamins, compared with moderate lipid lowering on myocardial ischemia in patients with stable coronary artery disease. The vascular basis for the treatment of myocardial ischemia study. *Circulation* 2005;111:1747-1755.
27. O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, y cols. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events. The Wizard Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1459-1466.
28. Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, y cols. Azithromycin for the Secondary Prevention of Coronary Events. *N Engl J Med* 2005;352:1637-45.
29. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, y cols. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for Chlamydia pneumoniae infection: The ACADEMIC study. *Circulation* 1999;99:1540-1547.
30. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, y cols. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: primary clinical results of the ACADEMIC study. *Circulation* 2000;102:1755-1760.
31. Zahn R, Schneider S, Frilling B, y cols. Antibiotic Therapy After Acute Myocardial Infarction. A Prospective Randomized Study. *Circulation* 2003;107:1253-1259.
32. Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, y cols. Antibiotic Treatment of Chlamydia pneumoniae after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1646-54.
33. Cercek B, Shah PK, Noc M, y cols. Effect of short-term treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome in the Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS) trial: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:809-813.
34. Sinisalo J, Mattila K, Valtonen V, y cols. Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-Q-wave coronary syndrome. *Circulation* 2002;105:1555-1560.
35. The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-2068.
36. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, y col. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guide-lines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 1999;99:2829-2848.
37. Simons M, Annex BH, Laham RJ, y col. Pharmacological treatment of coronary artery disease with recombinant fibroblastic growth factor-2. Double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation* 2002;105:788-793.
38. Grines CL, Watkins MW, Helmer G, et al. Angiogenic Gene Therapy (AGENT) Trial in patient with stable angina pectoris. *Circulation* 2002;105:1291-1297.
39. Henry TD, Annex BH, McKendell GR, et al. The VIVA Trial. Vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis. *Circulation* 2003;107:1357-1365.
40. Hedman M, Hartikainen J, Sävänne M, y col. Safety and feasibility of catheter-based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia. Phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT). *Circulation* 2003;107:2677-2683.
41. Kastrup J, Jørgensen E, Rück A, y col. Direct intramyocardial plasmid growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris. A randomized double-blind placebo-controlled study: The Euroinject One Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:982-8.
42. Borer JS, Fox K, Jaillon P y col. Antianginal effects of Ivabradine, an If inhibitor, in stable angina. A double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003;107:817-823.
43. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, y col. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1375-82.
44. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, y col. Effects of Ranolazine with Atenolol, Amlodipine, or Diltiazem on Exercise Tolerante and Angina frequency in patients with severe chronic angina. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309-316.
45. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, doubleblind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003;14:171-9.
46. Chazov E, Lepakchin WK, Zharova EA, y cols. Trimetazidine in Angina Combination Therapy -The TACT Study: Trimetazidine versus Conventional Treatment in Patients with Stable Angina Pectoris in a Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Am J Therap* 2005;12:35-42.
47. European Coronary Surgery Study Group. Coronary-artery bypass surgery in stable angina pectoris: Survival at two years. *Lancet* 1979;1:889-893.
48. European Coronary Surgery Study Group. Long term results of prospective randomised study of coronary artery by pass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982;ii:1173-80.
49. The VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. *Circulation* 1992;86:121-30.
50. CASS principal investigators and their associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): A randomized trial of coronary artery bypass surgery-Survival data. *Circulation* 1983;68:939-950.
51. Alderman E, Bourassa MG, Cohen LS y col. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1990;82:1629-46.
52. Caracciolo EA, Davies KB, Sopko G y col. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery-disease. Long-term CASS experience. *Circulation* 1995;91:2335-44.
53. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P y col. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
54. Parisi AF, Folland DE, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME investigators. *N Engl J Med* 1992;326:10-16.
55. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF, ACME Investigators. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris. Outcome for patients with double vessel versus single vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1505-11.
56. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA y col. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600-5.
57. Hueb WA, Soares PR, Almeida de Oliveira S y col. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS). A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 1999;100[suppl II]:II-107 - II-113.
58. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, y cols. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for mul-

- tivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1743–1751.
59. RITA-2 Trial participants. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997;350:461–8.
 60. Pitt B, Waters D, Brown WV y col. Agresive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Avert study. *N Engl J Med* 1999;341:70–6.
 61. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, y cols. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109:1371–1378.
 62. Katritsis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous Coronary Intervention Versus Conservative Therapy in Nonacute Coronary Artery Disease. A Meta-Analysis. *Circulation* 2005;111:2906–2912.
 63. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, y cols. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation* 2003;108:1324–1328.
 64. Dakik HA, Kleiman NS, Farmer JA, y cols. Intensive medical therapy versus coronary angioplasty for suppression of myocardial ischemia in survivors of acute myocardial infarction: a prospective, randomized pilot study. *Circulation* 1998;98:2017–2023.
 65. Goy JJ, Eeckhout E, Burnand B y col. Coronary angioplasty versus left internal mammary artery grafting for isolated proximal left anterior descending artery stenosis. *Lancet* 1994;343:1449–53.
 66. Goy JJ, Eeckhout E, Moret C y col. Five-year outcome y patients with isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis treated by angioplasty of left internal mammary artery grafting. A prospective trial. *Circulation* 1999;99:3255–59.
 67. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993;341:573–80.
 68. Pocock SJ, Henderson RA, Richards AF y col. Meta-analysis of randomized trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995;346:1184–9.
 69. Williams DO, Baim DS, Bates E y col. Coronary anatomic and procedural characteristics of patients randomized to coronary angioplasty in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Am J Cardiol* 1995;75:27C–33C.
 70. The BARI Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335:217–25.
 71. First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). CABRI Trial Participants. *Lancet* 1995;346:1179–84.
 72. King SB III, Lembo NJ, Weintraub WS y col. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994;331:1044–50.
 73. Rodríguez A, Bouillon F, Perez Baliño N y col. Argentine Randomized Trial of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty versus Coronary Artery Bypass Surgery in Multivessel Disease (ERACI): in-hospital results and 1-year follow-up. ERACI Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1060–7.
 74. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T y col. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994;331:1037–43.
 75. Puel J, Karouny E, Marco F y col. Angioplasty versus surgery in multivessel disease: immediate results and in-hospital outcome in a randomized prospective study. (Abstract). *Circulation* 1992;86:1–372.
 76. Rodríguez A, Bernardi V, Navia J y col. Argentine Randomized Study: coronary angioplasty and stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:51–8.
 77. Serruys PW, Unger F, Sousa JE y col. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117–24.
 78. Chaitman BR, Rosen AD, Williams DO y col on behalf of the BARI investigators. Myocardial infarction and cardiac mortality in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) randomized trial. *Circulation* 1997;96:2162–70.
 79. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Seven-years outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) by treatment and diabetes status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122–9.
 80. Frye RL. BARI, seguimiento a 10 años. (Abstract). Presentado en las Sesiones Científicas del American College of Cardiology, Marzo 2001.
 81. King III SB, Kosinski AS, Guyton RA y col. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1116–21.
 82. Niles NW, McGrath PD, Malenka D y col. Survival of patients with diabetes and multivessel disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1008–15.
 83. Baldus S, Reimers J, Küchler R y col. GABI-II: 1 year follow up of a prospective, multicenter study for the treatment of patient with symptomatic multivessel disease. (Abstract). *Eur Heart J* 1999;20(suppl):137.
 84. Legrand VMG, Serruys PW, Unger F, y cols. Three-Year Outcome After Coronary Stenting Versus Bypass Surgery for the Treatment of Multivessel Disease. *Circulation* 2004;109:1114–1120.
 85. Arterial revascularization Therapy Study II (ARTS II). (Abstract). Presentado en las Sesiones Científicas del American College of Cardiology, Marzo 2005.
 86. The SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965–70.
 87. Eefting F, Nathoe H, van Dijk D, y cols. Randomized Comparison Between Stenting and Off-Pump Bypass Surgery in Patients Referred for Angioplasty. *Circulation* 2003;108:2870–2876.
 88. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A metaanalysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1293–304.
 89. Mirhoseini M, Shelgikar S, Cayton MM. New concepts in revascularization of the myocardium. *Ann Thorac Surg* 1988;45:415–20.
 90. Frazier OH, March RJ, Horvath KA y col. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1021–8.
 91. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL y col. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med* 1999;341:1029–36.
 92. Schofield PM, Sharples LD, Caine N y col. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:519–24.
 93. Aaberge L, Nordstrand K, Dragsund M y col. Transmyocardial revascularization with CO2 laser in patient with refractory angina pectoris. Clinical results from the Norwegian Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1170–7.
 94. Burkhoff D, Schmidt S, Schulman SP y col. Transmyocardial laser revascularisation compared with continued medical therapy for treatment of refractory angina pectoris: a prospective randomised trial. *Atlantic Study*. *Lancet* 1999;354:885–90.
 95. Oesterle SN, Sanborn TA, Ali N y col. Percutaneous transmyocardial laser revascularisation for severe angina: the PACIFIC randomised trial. *Lancet* 2000;356:1705–10.
 96. Arora RR, Chou TM, Jain D y col. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): Effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1833–40.
 97. Barsness G, Feldman AM, Holmes DR y col. The international EECP Patient Registry (IEPR): design, methods, baseline characteristics, and acute results. *Clin Cardiol* 2001;23:435–42.
 98. Michaels AD, Linnemeier G, Soran O, Kelsey SF, Kennard ED. Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECP Registry [IEPR]). *Am J Cardiol* 2004;93:461–4.
 99. Lawson WE, Hui JC, Lang G. Treatment benefit in the enhanced external counterpulsation consortium, *Cardiology* 2000;94:31–5.