

COURAGE y el nuevo paradigma de la enfermedad coronaria

DR. EDGARDO SANDOYA

A diferencia de lo que se cree a nivel popular, los médicos debemos tomar decisiones acerca de la salud de nuestros pacientes –o aconsejarles en tal sentido– sobre la base de información parcial e incompleta, la que en muchos casos además es contradictoria.

Cuando indicamos un tratamiento que ha demostrado ser efectivo, sabemos que el mismo será beneficioso en 95 de cada 100 casos, pero no hay forma de saber si nuestro paciente será uno de ellos o de los cinco en los que el mismo será inefectivo. Cuando el resultado de un estudio diagnóstico es negativo, no tenemos certeza si es un verdadero negativo y el paciente no padece la enfermedad o si se trata de un falso negativo, en cuyo caso estaremos omitiendo el diagnóstico de una enfermedad existente. El ejercicio de la medicina supone entonces cargar en solitario las incertidumbres propias de nuestro arte-ciencia, pues la seguridad que brindamos al paciente es parte del proceso de curación.

El saber incompleto acerca de los problemas de salud obedece a que el conocimiento de los mismos –su fisiopatología, epidemiología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico– se va conformando de manera progresiva y habitualmente anárquica, como si se tratara de un puzle gigante con piezas que no siempre encajan perfectamente. Esto lleva a que en cada momento dispongamos de una “verdad”, la que puede ser efímera si nueva evidencia viene a demostrar que esta es equivocada. La enfermedad coronaria es ejemplo vivo de ese proceso de aproximaciones sucesivas que lleva a la construcción de los paradigmas que guían nuestra práctica cotidiana.

El estudio COURAGE constituye un valioso aporte en tal sentido, teniendo además el enorme mérito de poner en el tapete el nuevo paradigma de la enfermedad coronaria ⁽¹⁾. Es un privilegio haber sido invitado por el editor para controvertir acerca del mismo con el pro-

fesor Ricardo Lluberas, con quien nos une una larga amistad y la común preocupación por mejorar la salud de nuestra gente.

EL PARADIGMA INICIAL

La introducción de la angiografía coronaria o cineangiografía (CACG), en 1959 por Sones, significó un enorme avance en el conocimiento de la cardiopatía isquémica, permitiendo visualizar in vivo la existencia de lesiones coronarias que hasta ese momento solo se conocían a partir de estudios post mórtem ⁽²⁾. La enfermedad se concibió entonces como un proceso signado por un desarrollo progresivo e irreversible de las lesiones coronarias, el que concluía con la obstrucción total del vaso, llevando al infarto agudo de miocardio (IAM) o a la muerte. Con la finalidad de evitar esa secuencia de eventos brindando flujo sanguíneo al vaso afectado más allá de su lesión obstructiva, Favalaro ⁽³⁾ desarrolló la cirugía de bypass coronario en 1967. Diez años después, Gruentzig introdujo la angioplastia transluminal coronaria (ATC), con la cual se restablece el flujo circulatorio al comprimir, mediante un balón introducido de forma percutánea, la placa aterosclerótica contra la pared arterial ⁽⁴⁾.

El desarrollo en nuestro medio del bypass coronario y de la ATC nos permitiría aprender en la práctica, que si bien los mismos eran muy efectivos no curaban la enfermedad, pues había pacientes que un tiempo después de ser tratados mediante estas técnicas, comenzaban con síntomas o desarrollaban un evento coronario agudo.

Investigaciones de la década de 1980 en la angina inestable e IAM establecieron que los síndromes coronarios agudos (SCA) ocurren por ruptura de una placa aterosclerótica complicada por un trombo oclusivo, el que es parcial en la angina inestable y total en el IAM (figura 1) ^(5,6). Estos conocimientos serían el

Centro de Ciencias Biomédicas, Universidad de Montevideo.

Recibido marzo 14; aceptado abril 2, 2008.

* Las opiniones vertidas en esta sección son de exclusiva responsabilidad de los autores.

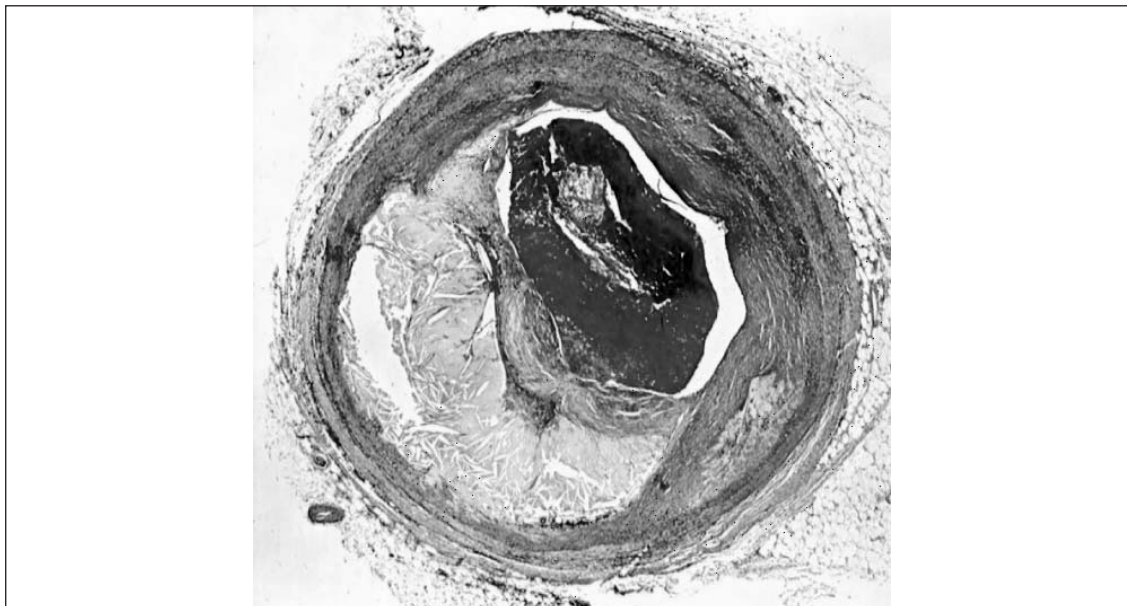


FIGURA 1. Arteria coronaria con un trombo que ocluye completamente su luz

punto de partida de las terapias de reperfusión, antiplaquetarias y antitrombóticas que se desarrollarían a posteriori.

A mediados de los años 1980, los estudios GISSI ⁽⁷⁾ e ISIS ⁽⁸⁾ mostraron en la práctica cómo implementar ensayos clínicos randomizados (ECR) para responder a preguntas clínicas relevantes ⁽⁹⁾. A partir de allí se desarrolló una profusa cantidad de ECR, a partir de los cuales se ha establecido que β -bloqueantes, estatinas, antiplaquetarios e inhibidores de la enzima de conversión (IECA) son fármacos efectivos en el manejo de los pacientes con cardiopatía isquémica ⁽¹⁰⁾. En la década de 1990 se demostró que mediante una alimentación con mayor contenido en vegetales y menos grasas, junto a entrenamiento para controlar el estrés, actividad física regular, cesación del tabaquismo y grupos de soporte psicosocial, era posible controlar la progresión de la enfermedad coronaria e incluso conseguir su regresión con menor incidencia de eventos coronarios ^(11,12).

¿CUÁL TERAPÉUTICA ES MÁS EFECTIVA?

Numerosos ECR, en diferentes etapas de la enfermedad coronaria, han comparado el tratamiento intervencionista en relación con el tratamiento médico con la finalidad de evaluar cuál era más efectivo. En pacientes coronarios estables, como los incluidos en el estu-

dio COURAGE ⁽¹⁾, diversos ECR compararon el tratamiento mediante bypass o ATC con el tratamiento médico, estudios que analizaremos a continuación.

BYPASS CORONARIO VERSUS TRATAMIENTO MÉDICO

En la década de 1970 se realizaron tres ECR (CASS, Estudio de Veteranos y Estudio Europeo) intentando establecer si el bypass coronario era superior al tratamiento médico en pacientes coronarios estables ⁽¹³⁾. El número de eventos en los mismos fue muy escaso, por lo que sus resultados no fueron concluyentes*. Un metaanálisis de los resultados a diez años de esos tres estudios y otros cuatro más pequeños (totalizando 2.649 pacientes), alcanzó el número suficiente de eventos, demostrando que la cirugía de bypass reduce la mortalidad en pacientes con lesión de tres vasos o con alto riesgo (añosos, angina clase III-IV, FE <50%, lesión de DA proximal, diabetes, hipertensión) ⁽¹³⁾.

ATC VERSUS TRATAMIENTO MÉDICO

Entre 1987 y 2001 se desarrollaron 11 ECR en coronarios estables que compararon ATC con tratamiento médico ⁽¹⁴⁾. La mayoría de

* Estos estudios tuvieron un número escaso de participantes (CASS n=780, Veteranos n=686, Europeo n=767) y los pacientes fueron de bajo riesgo, por lo que el evento muerte tuvo baja incidencia.

TABLA 1. ANGOR EN PACIENTES RANDOMIZADOS A ATC O TRATAMIENTO MÉDICO

| Estudio | ATC | | Médico | | RR (IC 95%) |
|----------------|------------------|----|------------------|----|---------------------|
| | Angor/ Pacientes | % | Angor/ Pacientes | % | |
| MASS | 14/72 | 19 | 49/72 | 68 | 0,29 (0,18 a 0,48) |
| ACME | 44/105 | 42 | 60/107 | 56 | 0,75 (0,57 a 0,99) |
| ACME II | 24/51 | 47 | 32/50 | 64 | 0,74 (0,52 a 1,05)* |
| RITA-2 | 375/504 | 74 | 406/514 | 79 | 0,94 (0,88 a 1,01) |
| Sievers y col. | 12/44 | 27 | 12/44 | 27 | 1,00 (0,51 a 1,95) |
| Todos | 469/776 | 60 | 559/787 | 71 | 0,70 (0,50 a 0,98) |

* Cuando los límites del IC 95% están a uno y otro lado del 1 el resultado no es estadísticamente significativo, pues el verdadero efecto del tratamiento puede estar por debajo del 1, y entonces ser beneficioso, o por encima del 1 y ser perjudicial. ATC: angioplastia coronaria; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza 95%.

ellos tuvo escaso número de eventos (pocos pacientes de bajo riesgo), por lo que sus resultados individuales no fueron concluyentes. En estos ECR se comparó el efecto de ambas terapéuticas en relación al angor, la mortalidad y el IAM.

a) **Angor.** Cinco ECR evaluaron el efecto sobre el angor de la ATC versus el tratamiento médico, observándose resultados disímiles: reducción del mismo en dos, tendencia a la reducción no significativa en otros dos y efecto neutro en uno (tabla 1). Un metaanálisis de esos cinco ECR, publicado en el año 2000, mostró que la ATC reduce la angina: riesgo relativo (RR) 0,70, intervalo de confianza 95% (IC 95%) 0,50 a 0,98⁽¹⁵⁾. Si observamos los límites del IC 95% (el que nos dice cuál es el rango dentro del que se sitúa el beneficio) este puede ir desde una reducción muy importante de la angina (50%) a un descenso irrelevante (2%)*. Para conocer el

verdadero efecto de la ATC en la angina se necesitan más eventos, pues al aumentar el número de eventos se reduce la amplitud del IC 95% y, por tanto, el rango donde se ubica el efecto.

b) **Mortalidad.** Los ECR que evaluaron la ATC versus el tratamiento médico con respecto a la mortalidad tuvieron una dificultad similar: dado el bajo número de eventos existente, ninguno de ellos arrojó resultados concluyentes, como puede apreciarse en la tabla 2⁽¹⁴⁾. El único estudio que mostró resultado significativo (ALKK)⁽¹⁶⁾ tuvo una mortalidad de 11% entre quienes recibieron tratamiento médico y 4% entre quienes fueron tratados con ATC, una reducción de 64% del RR. Esta reducción de mortalidad no fue refrendada por ningún otro estudio, lo que muestra que la significación estadística no necesariamente significa que el efecto es real: por azar, uno de cada 20 hallazgos significativos va a ser espurio⁽¹⁷⁾.

La ausencia de beneficio fue confirmada por un metaanálisis de los 11 ECR existentes publicado en 2005: RR 0,94; IC 95% 0,72 a 1,24 (figura 2)⁽¹⁴⁾.

c) **IAM.** Ese mismo metaanálisis mostró que el tratamiento mediante ATC no tiene impacto sobre la incidencia de IAM no fatal: RR 1,28; IC 95% 0,94 a 1,75 (tabla 3). En este caso, analizando los límites del IC 95% se observa que existiría mayor probabilidad de que la ATC aumente la incidencia de IAM no fatal (de 1 a 1,75) de que lo reduzca (de 1 a 0,94), pero para conocer el

* El IC 95% nos muestra el rango en el que se ubicaría el resultado en 95 casos si se realizaran 100 ECR similares. Esta forma de expresar el resultado brinda un rango del efecto del tratamiento a diferencia del test de hipótesis, el que dice si el resultado es significativo ($p < 0,05$) o no lo es ($p \geq 0,05$). El IC 95% permite saber si existe significación estadística (cuando sus límites no incluyen el 1) pero además muestra cuáles pueden ser el mayor y el menor efecto posibles, lo que constituye una valiosa información. Si el rango del IC 95% es muy estrecho, podemos tener confianza de que conocemos el "verdadero" efecto del tratamiento. Si, por el contrario, el intervalo es muy amplio, la estimación del efecto es poco precisa y podemos inferir que el estudio es muy pequeño y tuvo poco poder para detectar un efecto⁽¹⁷⁾.

TABLA 2. MORTALIDAD EN PACIENTES RANDOMIZADOS A ATC O TRATAMIENTO MÉDICO

| <i>Estudio</i> | <i>ATC</i> | | <i>Médico</i> | | <i>RR (IC 95%)</i> |
|----------------|-------------------------|----------|-------------------------|----------|--------------------|
| | <i>Angor/ Pacientes</i> | <i>%</i> | <i>Angor/ Pacientes</i> | <i>%</i> | |
| RITA-2 | 43/504 | 9 | 42/514 | 8 | 1,02 (0,68 a 1,53) |
| ACME-1 | 16/112 | 14 | 8/114 | 13 | 1,08 (0,56 a 2,09) |
| ACME-2 | 9/51 | 18 | 6/50 | 20 | 0,88 (0,39 a 1,99) |
| AVERT | 1/177 | 1 | 15/64 | 1 | 0,92 (0,05 a 14,6) |
| Dakik | 1/19 | 5 | 1/22 | 5 | 1,16 (0,08 a 17,3) |
| MASS | 6/72 | 8 | 5/72 | 8 | 1,00 (0,34 a 2,96) |
| MASS II | 11/205 | 5 | 13/203 | 1 | 3,63 (1,02 a 12,8) |
| ALKK | 6/149 | 4 | 26/151 | 11 | 0,36 (0,14 a 0,88) |
| Sievers | 0/44 | 0 | 1/44 | 2 | - |
| Hambrecht | 0/50 | 0 | 0/51 | 0 | - |
| Bech | 2/90 | 2 | 2/91 | 4 | 0,50 (0,09 a 2,69) |
| Todos | 124/1.610 | 8 | 132/1.615 | 8 | 0,94 (0,72 a 1,24) |

ATC: angioplastia coronaria; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza 95%.

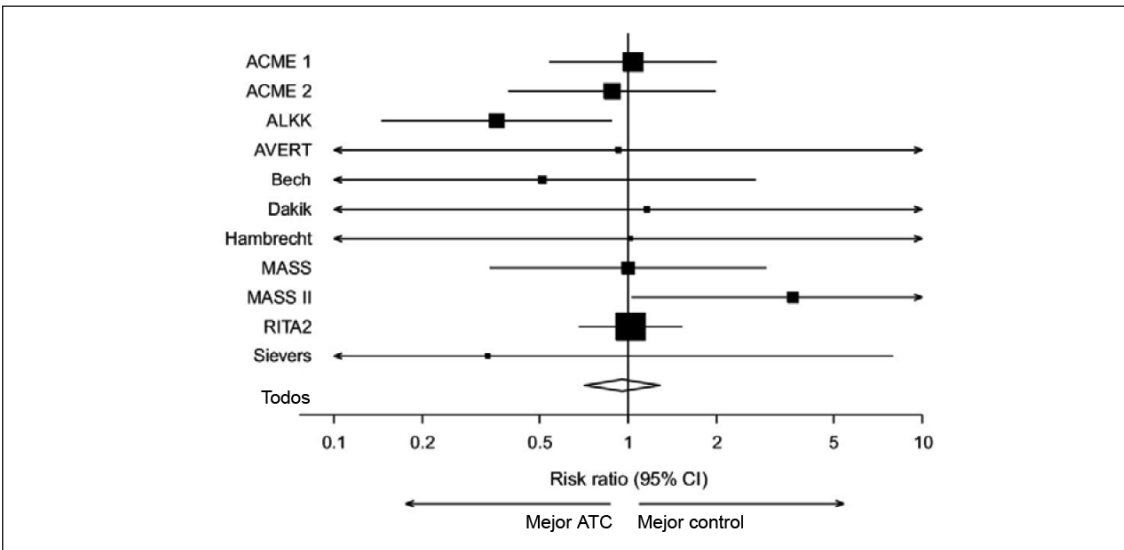


FIGURA 2. Comparación de la ATC versus control en relación con la mortalidad.

verdadero efecto de la ATC es necesario contar con más eventos IAM (figura 3).

Comentario: estos resultados cuestionan el paradigma que establece que tratando las lesiones severas se evitan los eventos cardiovasculares. Si así fuera, el grupo tratado con ATC debería haber presentado menor mortalidad y menor incidencia de IAM que el grupo

con tratamiento médico, pero la incidencia de eventos fue la misma en ambos grupos.

NACE UN NUEVO PARADIGMA

La investigación acerca de la fisiopatología de la enfermedad coronaria ha demostrado que las placas proclives a la rotura tienden a ser

TABLA 3. IAM EN PACIENTES RANDOMIZADOS A ATC O TRATAMIENTO MÉDICO

| Estudio | ATC | | Médico | | RR (IC 95%) |
|-----------|------------------|----|------------------|----|--------------------|
| | Angor/ Pacientes | % | Angor/ Pacientes | % | |
| RITA-2 | 32/504 | 6 | 23/514 | 4 | 1,14 (0,84 a 2,39) |
| ACME-1 | 6/112 | 5 | 7/114 | 6 | 0,87 (0,30 a 2,51) |
| ACME-2 | 6/51 | 12 | 6/50 | 12 | 0,98 (0,34 a 2,84) |
| AVERT | 5/177 | 3 | 4/64 | 2 | 1,16 (0,32 a 4,24) |
| Dakik | 2/19 | 11 | 0/22 | 0 | . |
| MASS | 4/72 | 6 | 3/72 | 4 | 1,33 (0,31 a 5,75) |
| MASS II | 16/205 | 8 | 10/203 | 5 | 1,58 (0,74 a 3,41) |
| ALKK | 10/149 | 7 | 12/151 | 8 | 0,84 (0,38 a 1,89) |
| Sievers | 2/44 | 5 | 0/44 | 0 | - |
| Hambrecht | 1/50 | 2 | 0/51 | 0 | - |
| Bech | 3/90 | 3 | 0/91 | 0 | - |
| Todos | 49/857 | 6 | 35/848 | 4 | 1,28 (0,94-1,75) |

ATC: angioplastia coronaria; RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza 95%.

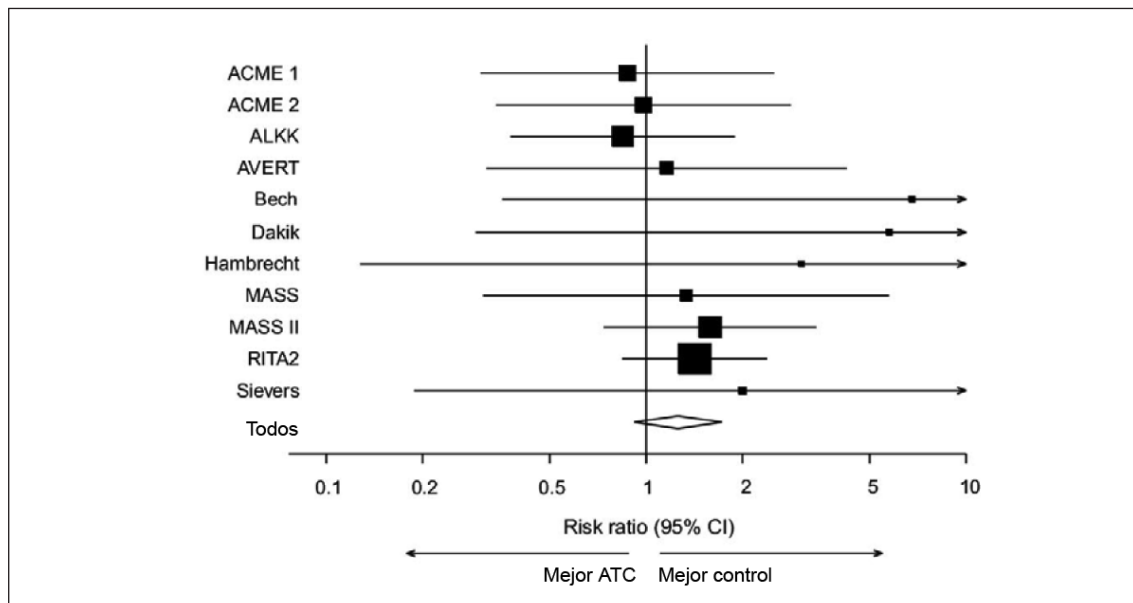


FIGURA 3. Comparación de la ATC versus control en relación al IAM no fatal

relativamente blandas y con alta concentración de colesterol y sus ésteres, llegando a la ruptura a partir del adelgazamiento de la capa fibrosa que recubre su core lipídico ⁽¹⁸⁾. Mientras que la ruptura de una de esas placas ricas en contenido lipídico determina un SCA, la oclusión de las placas muy estenosantes suele ser silente debido a que la estenosis y la

isquemia crónica llevan al desarrollo de circulación colateral protectora ⁽¹⁹⁾.

En 1992, Fuster y colaboradores brindaron una visión integradora de la progresión de la aterosclerosis coronaria, describiendo cinco fases en su desarrollo ⁽¹⁹⁾. La fase 1 corresponde a la de pequeñas placas, presentes en la mayoría de los individuos menores de 30 años, las que habitualmente progresan muy

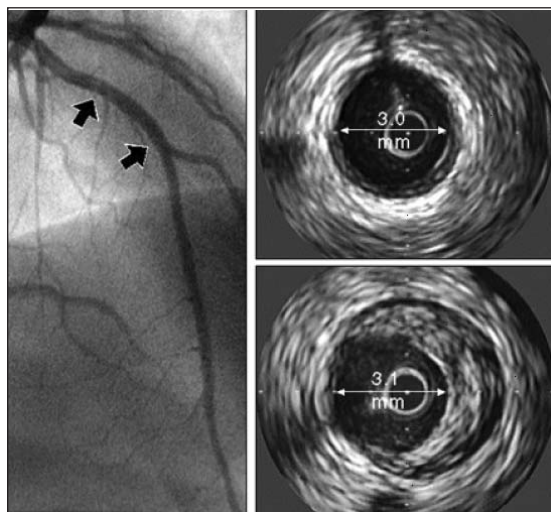


FIGURA 4. Izquierda (CACG): descendente anterior normal a nivel de ambas flechas. Derecha (IVUS). Figura superior: a nivel de la flecha superior el diámetro arterial es 3 mm. Figura inferior: (flecha inferior) el diámetro es 3 mm pero existe una gran placa aterosclerótica que ha crecido hacia afuera y cubre 70% de la arteria. El círculo blanco de ≈ 1 mm de diámetro es la sonda de IVUS. CACG: cineangiografía; IVUS: ecografía intracoronaria.

lentamente; la fase 2 consiste en placas no necesariamente muy estenóticas con un contenido lipídico muy rico y proclives a la ruptura; la fase 3 deviene cuando una de esas placas se rompe formando un trombo mural que aumenta el volumen de la placa haciendo progresar la estenosis; en la fase 4 el mismo fenómeno de disrupción se produce hacia la luz coronaria obstruyéndola y provocando IAM, angina inestable o muerte súbita y, finalmente, la fase 5 representa una etapa evolucionada en la que los trombos de las fases 3 y 4 se han organizado con tejido conectivo y determinan lesiones severamente estenóticas u oclusivas.

La introducción de la ecografía intracoronaria (*intravascular ultrasound* o IVUS) ha permitido apreciar in vivo no solamente el lumen coronario sino también las características normales y anormales de la pared ⁽²⁰⁾. El IVUS, a diferencia de la CACG que visualiza las imágenes en dos dimensiones, es un método tomográfico que distingue las capas íntima, media y adventicia de la coronaria. Esto permite reconocer un vaso normal y un vaso enfermo, determinar si la enfermedad es difusa, extensa o focal, así como ver el porcentaje de reducción de la luz coronaria.

Entre los elementos que este procedimiento diagnóstico ha aportado al conocimiento de la enfermedad coronaria destacan:

- La detección de lesiones excéntricas que no reducen la luz del vaso y que por tanto no son visualizadas en la CACG, tal como puede apreciarse en la figura 4 ⁽²¹⁾.
- La coronariopatía es un proceso difuso: cuando hay lesiones coronarias visibles en la CACG, el árbol coronario del paciente presenta gran cantidad de placas pequeñas no detectables angiográficamente ⁽²²⁾.
- Durante la fase inestable existen múltiples placas con procesos activos: en pacientes con SCA se comprobó que, además de la rotura de la placa culpable, en 75% de los casos existían placas rotas en los tres principales troncos coronarios (figura 5) ⁽²³⁾.

A la luz de estos hallazgos hoy sabemos que si bien la CACG es útil para determinar la severidad de la enfermedad coronaria, no predice el lugar donde se producirá la oclusión, dado que los SCA generalmente no son una complicación de placas fibrosas y calcificadas, sino que ocurren por rotura de placas pequeñas ricas en lípidos, las que no siempre son visibles en la CACG. A la luz de la investigación también sabemos que cuanto más severa sea la enfermedad coronaria en la CACG, más alta es la probabilidad de que existan múltiples pequeñas placas proclives a la rotura ⁽¹⁸⁾.

Es así que se ha establecido un nuevo paradigma: la coronariopatía es una enfermedad difusa con múltiples placas ricas en contenido lipídico, la mayoría pequeñas y no visibles en la CACG, las que al romperse provocan angina inestable, IAM o muerte súbita, mientras que las grandes placas fibrosas muy estenóticas suelen determinar el desarrollo de circulación colateral.

A la luz de esta nueva concepción es posible entender por qué el metaanálisis mostró similar incidencia de eventos en los pacientes con ATC y con tratamiento médico. Esto también permite comprender por qué un ECR mostró menos eventos coronarios y menos progresión de las lesiones con ejercicio que con ATC ⁽²⁴⁾, y por qué en otro con estatinas en altas dosis hubo menos eventos isquémicos que con ATC ⁽²⁵⁾. Estos resultados son lógicos, pues tanto la actividad física como las estatinas reducen la carga global de riesgo, dada por las múltiples pequeñas placas ricas en lípidos, mientras que la ATC trata placas severas que habitualmente no determinan eventos agudos.

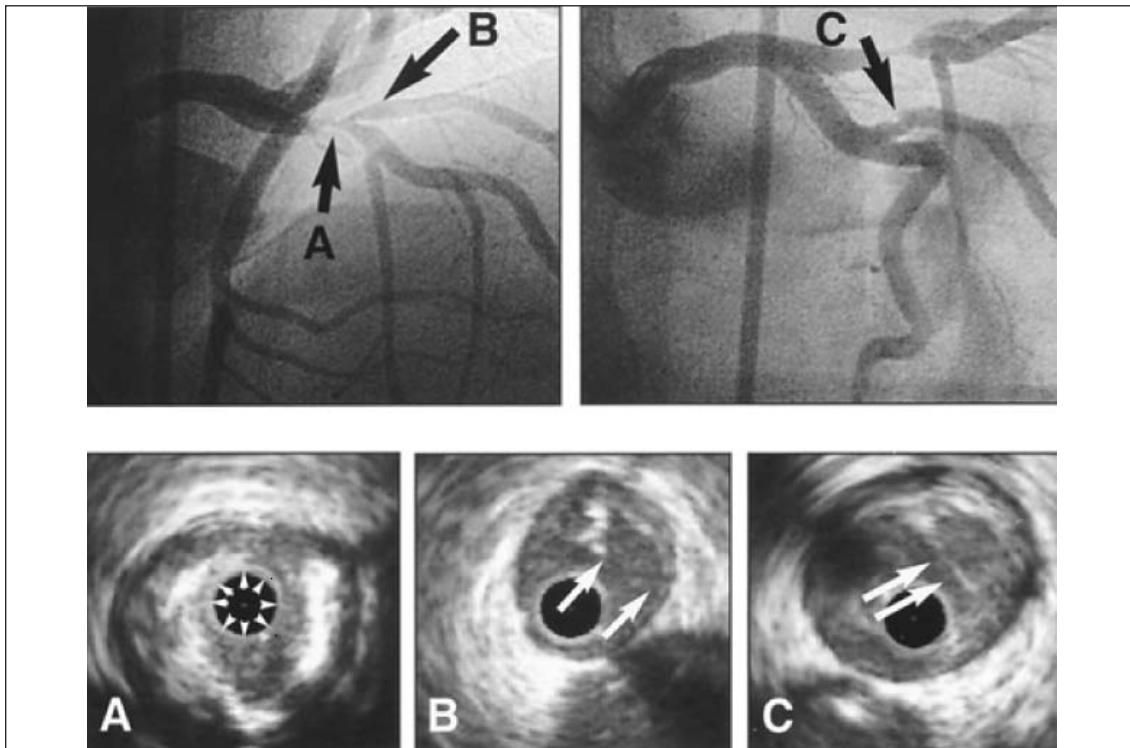


FIGURA 5. Imágenes de CACG e IVUS en un paciente con SCA. La lesión culpable era la suboclusiva de la descendente anterior (flecha e imagen A). El IVUS encontró rotura de placas en la diagonal (flecha e imagen B) y la marginal (flecha e imagen C). La única lesión detectada con la CACG había sido la de la marginal. Las dobles flechas señalan los bordes de la rotura de la cápsula fibrosa.

CACG: cineangiografía; IVUS: ecografía intracoronaria; SCA: síndrome coronario agudo.

Esto también se reafirma si analizamos los hechos desde una óptica poblacional. A la luz del viejo paradigma se pensaba que la cirugía de bypass y la ATC tenían importante impacto en la reducción de la mortalidad cardiovascular. Estudios al respecto muestran que del 100% de la reducción de mortalidad observada, apenas 4% en Gran Bretaña ⁽²⁶⁾ y 7% en EE.UU. ⁽²⁷⁾ se debe a los procedimientos de revascularización, mientras que el control de los factores de riesgo y el manejo médico de cada paciente explican más del 90% de dicho descenso.

Y APARECIERON INVESTIGADORES CON CORAJE

La evidencia existente a 1996 estaba basada en ECR que totalizaron menos de 3.000 pacientes, y fueron ECR que en su mayoría se realizaron antes de la generalización de los stents y de que existieran los estándares actuales de manejo médico. Ante ello un grupo de investigadores estadounidenses y canadienses con coraje se planteó que era necesario investigar el papel de la ATC en los pacien-

tes coronarios estables que recibían tratamiento médico óptimo.

A diferencia de los ECR que se habían realizado hasta el momento, no trataron de comparar la ATC con el tratamiento médico, sino que se trató de determinar si la ATC realizada en pacientes coronarios estables que recibían la mejor terapéutica médica disponible, era superior a la terapéutica médica sola ⁽²⁸⁾.

¿Por qué investigadores con coraje? Ser investigador en este estudio implicó mucho coraje, dado el manejo que allí se realiza de la cardiopatía isquémica, con una tasa de procedimientos intervencionistas que es de las más elevadas del mundo y sigue en aumento (figura 6) ⁽²⁹⁾.

A pesar de que en ese país se desarrollan las guías de práctica clínica del American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA), las que se toman como modelo a nivel internacional, los resultados muestran que las mismas no son tenidas en cuenta en el manejo de la angina estable por los cardiólogos estadounidenses. Sus guías de angina estable disponen como recomendacio-

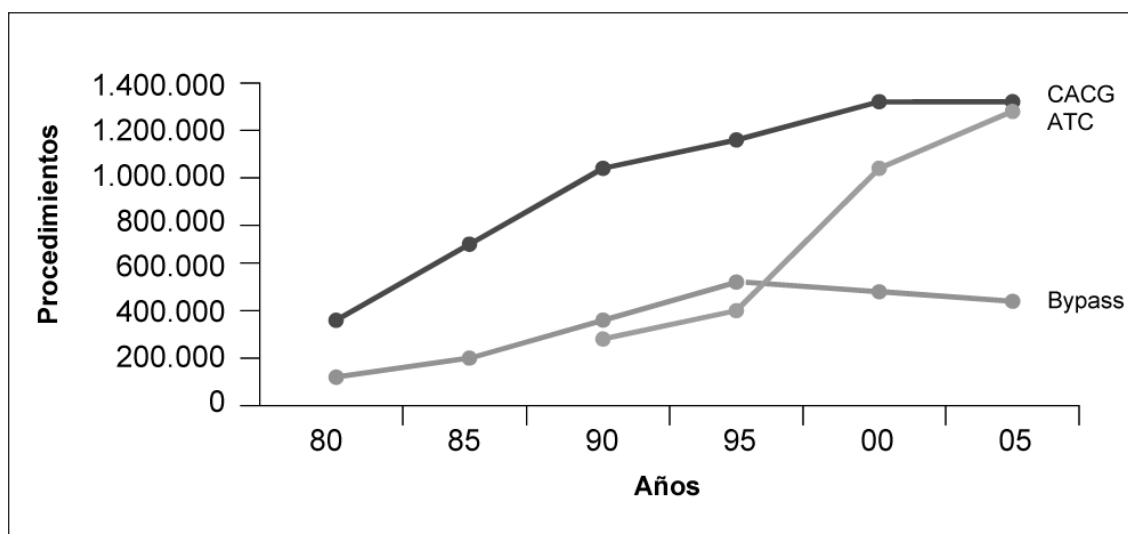


FIGURA 6. Evolución de los procedimientos cardiovasculares en EE.UU.
CACG: cineangiografía; ATC: angioplastia transluminal coronaria.

nes clase I para CACG a la angina clase III o IV, alto riesgo en estudios no invasivos, post muerte súbita o arritmias ventriculares severas, falla cardíaca o probabilidad de severa enfermedad coronaria, por lo cual solamente una minoría de los pacientes con angina estables serían revascularizados⁽³⁰⁾. Si se incluyeran todas sus indicaciones clase II*, tampoco se explica cómo en el año 2004, sobre más de 1.000.000 de ATC realizadas en ese país, 85% fueron practicadas en coronarios estables⁽¹⁾, mientras que en Uruguay en ese mismo período esa indicación representó menos del 20% del total de las ATC financiadas por el Fondo Nacional de Recursos⁽³¹⁾.

¿Cuál es la razón por la que en EE.UU. se llega a estos números? En la edición del domingo 21 de marzo de 2004 del *New York Times*, la periodista científica Gina Kolata publicó un artículo titulado “Nuevos estudios cardiovasculares cuestionan el valor de abrir las arterias”, el que permite comprender la razón de esa situación⁽³²⁾.

“Un nuevo concepto de cómo ocurre el infarto indica que los populares tratamientos agresivos pueden hacer poco para prevenirlo... ‘Ha existido una cultura en la cardiología de que las obstrucciones fueron el problema, si las elimina, soluciona el problema’, dijo el Dr. David Waters, un cardiólogo de la

Universidad de California en San Francisco. La vieja idea era esta: la enfermedad coronaria se produce igual que el sarro en una cañería. Las placas se desarrollan lentamente y la obstrucción se vuelve más severa hasta que un día la sangre no puede pasar a través de ellas y se produce un infarto... pero en 75%-80% de los casos la placa que se erosiona formando un coágulo que bloquea la circulación abruptamente es pequeña y no obstructiva... esto explica por qué –dicen los expertos– una persona puede sentirse muy bien haciendo jogging un día y al día siguiente tener un ataque cardíaco. Si una arteria estrechada hubiera sido la culpable, el ejercicio le hubiera causado severo dolor torácico... Los pacientes coronarios pueden tener cientos de placas vulnerables, por lo que prevenir un ataque cardíaco significa actuar sobre todas sus arterias y no sobre una porción estrechada. Esto es lo que sucede cuando los pacientes toman fármacos para bajar agresivamente su colesterol, tener su presión arterial bajo control y prevenir los coágulos sanguíneos.

Pero, dicen los investigadores, las viejas nociones persisten. ‘Existe la creencia incrustada de que reparar una arteria es una buena cosa’, dijo el Dr. Eric Topol, un cardiólogo intervencionista de la Cleveland Clinic en Ohio. ‘En particular’ –dijo el Dr Topol– ‘más y más gente asintomática está recibiendo stents’...

El Dr. David Hillis, un cardiólogo intervencionista del Southwestern Medical Center

* Condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia de un procedimiento o tratamiento.

de la Universidad de Texas, explicó 'si usted es un cardiólogo intervencionista y Joe Smith, el internista local, le envía a sus pacientes y usted le dice a ellos que no necesitan el procedimiento, muy pronto Joe Smith no le enviará nunca más un paciente. A veces usted debe decirse a sí mismo que está haciendo bien, aunque en el fondo de su corazón sabe que ello es incorrecto.'

El Dr. Topol dice que es corriente que cuando un paciente va al cardiólogo con una molestia vaga similar a una indigestión, dificultad para respirar o porque un scan cardíaco mostró calcio, éste lo lleva a la sala de cateterismo... dado que la mayoría de las personas de edad media o superior tiene aterosclerosis, el estudio frecuentemente va a mostrar alguna estenosis. Inevitablemente el paciente termina con un stent. 'Es un tren expreso, del cual no se puede bajar en ninguna estación en el camino' dijo el Dr. Topol. 'Una vez que usted está en el tren, se lleva stents. Una vez que entra a la sala de cateterismo algo se le va a hacer'. 'Una razón para el entusiasmo en abrir arterias es que se siente que se está haciendo lo correcto', dijo el Dr. Hillis. 'Pienso que en la psiquis de los americanos está arraigado que el beneficio del tratamiento médico está directamente relacionado a cuán agresivo es el mismo.' El Dr. Hillis dice que cuando ha tratado de explicarle esto a los pacientes ha tenido poco resultado. 'Usted termina sintiéndose frustrado' dijo. 'Pienso que alguien a lo largo del proceso les convenció de que ese procedimiento les iba a salvar la vida. Se les dijo que si no lo hacían, iban a ser una bomba de tiempo caminante''.

Este artículo periodístico permite entender el porqué de la tasa tan elevada de ATC en coronarios estables en EE.UU., con un número muy importante de ellas realizadas en clase III, es decir en aquellas situaciones donde existe evidencia y/o acuerdo general de que el procedimiento no es efectivo y en algunos casos puede ser peligroso. El conocimiento de la situación de ese país permite entender por qué fue necesario tener mucho coraje para incluir pacientes en ese estudio. Ello también explica el porqué de la repercusión que ha tenido el COURAGE desde su presentación el 27 de marzo de 2007 en el congreso del American College of Cardiology y su publicación en New England Journal of Medicine. Ese impacto se dio entre médicos y medios de comunicación

así como en las revistas e instituciones científicas de todo el orbe, impacto al que nuestra Sociedad no ha sido ajena^(33,34).

Hemos visto el estado del conocimiento al momento de la realización del COURAGE y el contexto en que se realizó el mismo, analicemos ahora sus características y sus resultados⁽¹⁾.

¿QUÉ TIPO DE PACIENTES ENTRARON EN EL ESTUDIO?*

Para ser incluido en el estudio debía cumplir con los cuatro criterios de inclusión:

- Angor estable clase I-III (Canadian Cardiovascular Society)⁽³⁵⁾ o clase IV que pudo estabilizarse.
- Estenosis $\geq 70\%$ en una arteria coronaria mayor.
- Al menos un vaso pasible de ATC.
- Evidencia objetiva de isquemia dada por alguno de los siguientes elementos:
 - \downarrow ST > 1 mm espontáneo o en la ergometría;
 - más de un área de isquemia en MIBI o ecocardiograma de estrés.

No pudieron ingresar al estudio los pacientes que tuvieran alguno de los siguientes elementos:

- Angina inestable o síntomas refractarios a terapia médica máxima (clase IV persistente).
- Cursar un postinfarto complicado por angor, shock y falla cardíaca persistente.
- FE $< 30\%$, shock cardiogénico o edema pulmonar.
- Ergometría de alto riesgo: \downarrow ST significativo o \downarrow PA en la primera etapa del protocolo de Bruce.

El estudio incluyó 2.287 pacientes, cuyas características al ingreso se presentan en la tabla 4.

Como puede apreciarse, 68% de los pacientes con MIBI del grupo control tenían más de una zona de isquemia reversible, 31% de ellos tenían lesiones de tres vasos y 37% presentaba lesiones de DA proximal (esto último con diferencia significativa en relación al 31% al grupo ATC, $p=0,01$). Resulta evidente, entonces, que un porcentaje elevado de los pacientes incluidos en COURAGE eran los pacien-

* Para conocer en detalle los criterios de inclusión y exclusión ver Referencia 1-Appendix.

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN EL ESTUDIO

| <i>Variable</i> | <i>ATC (%)</i> | <i>Control (%)</i> | <i>P</i> |
|------------------------------------|----------------|--------------------|----------|
| Angina | | | |
| Clase 0 | 12 | 13 | 0,24 |
| Clase I | 30 | 30 | |
| Clase II | 36 | 37 | |
| Clase III | 23 | 19 | |
| Diabetes | 32 | 35 | 0,12 |
| Hipertensión | 66 | 67 | 0,53 |
| Falla cardíaca | 5 | 4 | 0,59 |
| IAM previo | 38 | 39 | 0,80 |
| ATC previa | 15 | 16 | 0,49 |
| Bypass previo | 11 | 11 | 0,94 |
| Fracción de eyección | 60,8 | 60,9 | 0,86 |
| MIBI defectos reversibles * | | | |
| 1 | 22 | 23 | 0,09 |
| >1 | 65 | 68 | 0,09 |
| Vasos afectados | | | |
| 1 | 31 | 30 | 0,72 |
| 2 | 39 | 39 | 0,72 |
| 3 | 30 | 31 | 0,72 |
| DA proximal | 31 | 37 | 0,01 |

* Pacientes con MIBI: 70% en grupo ATC y 72% en el grupo control.
 ATC: angioplastia coronaria; IAM: infarto agudo de miocardio; MIBI: centellograma de perfusión miocárdica; DA: arteria descendente anterior.

tes que corrientemente se entiende que deben ir a revascularización coronaria.

¿QUÉ TRATAMIENTO RECIBIERON?

Los pacientes de ambos grupos recibieron tratamiento con antiplaquetarios (aspirina de 81 a 325 mg/d o 75 mg/d de clopidogrel si tenían intolerancia a la aspirina), antiisquémicos (metoprolol de larga acción, amlodipina, mononitrato de isosorbide solos o en combinación) y lisinopril o losartan. Todos recibieron además terapéutica intensiva para llevar el LDL a 60-86 mg/dl (simvastatina sola o en combinación con ezetimibe). Una vez que se alcanzó el nivel de LDL objetivo se trató de conseguir HDL >40 mg/dl y triglicéridos <150 mg/dl con ejercicio, niacina de liberación retardada y fibratos, solos o en combinación.

Los pacientes del grupo ATC recibieron as-

pirina y clopidogrel. En el grupo de ATC siempre se intentó la revascularización de la lesión culpable y se trató de realizar una revascularización completa. En la tabla 5 se puede apreciar el tratamiento recibido en cada grupo al inicio y a lo largo del seguimiento.

¿CUÁLES FUERON LOS RESULTADOS CLÍNICOS EVALUADOS?

Existió un objetivo principal y objetivos secundarios.

- El objetivo principal fue muerte o IAM.
- Los objetivos secundarios incluyeron:
 - una variable compuesta de muerte, IAM o ACV;
 - hospitalización por angina inestable con marcadores negativos;
 - mortalidad;
 - IAM no fatal;

TABLA 5. TRATAMIENTO RECIBIDO DURANTE EL ESTUDIO EN CADA GRUPO

| Fármaco | ATC (%) | | | | Control (%) | | | |
|--------------------------|---------------------|----|----|----|---------------------|----|----|----|
| | Años de seguimiento | | | | Años de seguimiento | | | |
| | 0 | 1 | 3 | 5 | 0 | 1 | 3 | 5 |
| Inhibidor ECA (%) | 58 | 64 | 64 | 66 | 60 | 62 | 62 | 62 |
| ARA-2 (%) | 4 | 9 | 12 | 11 | 5 | 10 | 13 | 16 |
| Estatina (%) | 86 | 93 | 93 | 93 | 89 | 95 | 92 | 93 |
| Otro hipolipemiante (%) | 8 | 23 | 39 | 49 | 8 | 25 | 38 | 54 |
| Aspirina (%) | 96 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 95 | 94 |
| β-bloqueante (%) | 85 | 85 | 84 | 85 | 98 | 98 | 86 | 86 |
| Bloqueante cálcico * (%) | 40 | 40 | 43 | 42 | 43 | 49 | 50 | 52 |
| Nitratos ** (%) | 62 | 53 | 47 | 40 | 72 | 67 | 61 | 57 |

* La diferencia entre grupos fue significativa al año, tres años y cinco años.

** La diferencia entre ambos grupos fue significativa en todo momento ($p < 0,001$).

ECA: enzima convertidora de angiotensina; ARA-2: antagonista de los receptores de angiotensina 2.

- angina;
- ACV;
- nueva revascularización.

La angina fue evaluada en cada visita de acuerdo a la clasificación canadiense (35). Se consideró IAM a: presentación clínica consistente con un SCA y nuevas ondas Q patológicas en dos o más derivaciones del ECG o marcadores positivos. Se consideró positiva a una CK-MB 1,5 veces por encima del límite superior de normalidad o a una troponina T o I 2,0 veces por encima del límite superior de normalidad; durante una ATC se consideró positiva una fracción MB 3,0 veces por encima del límite superior de normalidad o a una troponina T o I 5,0 veces por encima del límite superior de normalidad asociado a nuevos síntomas de isquemia; después de un bypass se consideró positiva una fracción MB o a una troponina T o I 10,0 veces por encima del límite superior de normalidad. El IAM silente, diagnosticado por nuevas ondas Q anormales, fue confirmado por un laboratorio central y también fue incluido en el evento IAM.

El seguimiento medio fue 4,6 años; 9% de los pacientes de cada grupo (107 en el grupo ATC y 97 en el grupo control, $p=0,51$) se perdió para el control. El estatus vital no se supo en 194 pacientes (99 en el grupo ATC y 95 en el grupo control, $p=0,81$).

La evolución de diversas variables de control durante el período de seguimiento se presenta en la tabla 6.

¿CÓMO SE EVALUARON LOS RESULTADOS?

Los eventos clínicos fueron adjudicados por un comité independiente cuyos miembros no conocían el tratamiento al que fue asignado el paciente.

¿CUÁLES FUERON LOS RESULTADOS?

Objetivo primario: la muerte o IAM ocurrió en 211 pacientes en el grupo ATC y en 202 en el grupo control (tabla 7). La frecuencia acumulada de eventos a 4,6 años de seguimiento fue 19,0% en el grupo ATC y 18,5% en el grupo control, HR 1,05; IC 95% 0,87 a 1,27.

Cuando se calculó el objetivo primario excluyendo el IAM periprocedimiento la frecuencia de eventos fue 16,2% y 17,9%, HR 0,90; IC 95% 0,73 a 1,10. La incidencia de eventos en ambos grupos fue menor de la esperada cuando se concibió el estudio, lo que obedece a los cambios de estilo de vida y al tratamiento médico recibido en ambos grupos (94% de aspirina, 93% de estatinas, 85% de β-bloqueantes y 77% de IECA o ARA-2 a los cinco años), lo que se tradujo en descenso de la PA y del LDL, así como en aumento del HDL.

Objetivos secundarios: el objetivo secundario compuesto de muerte, IAM o ACV fue 20,0% en el grupo ATC y 19,5% en el grupo control, HR 1,05; IC 95% 0,87 a 1,27. La frecuencia de hospitalización por SCA fue 12,4% y 11,8% respectivamente, HR 1,07; IC 95% 0,84 a 1,37, y la frecuencia de IAM fue 13,2% y 12,3%, HR 1,13; IC 95% 0,89 a 1,43.

TABLA 6. EVOLUCIÓN DE VARIABLES DURANTE EL ESTUDIO EN CADA GRUPO

| Variable | ATC | | | | Control | | | |
|----------------------------|---------------------|-----|-----|-----|---------------------|-----|-----|-----|
| | Años de seguimiento | | | | Años de seguimiento | | | |
| | 0 | 1 | 3 | 5 | 0 | 1 | 3 | 5 |
| PA (mmHg) | | | | | | | | |
| Sistólica | 131 | 126 | 125 | 124 | 130 | 124 | 123 | 122 |
| Diastólica | 74 | 72 | 70 | 70 | 74 | 70 | 70 | 70 |
| Colesterol (mg/dl) | | | | | | | | |
| Total | 172 | 156 | 148 | 143 | 177 | 150 | 145 | 140 |
| HDL | 39 | 42 | 43 | 41 | 39 | 41 | 42 | 41 |
| LDL | 100 | 84 | 76 | 71 | 102 | 81 | 74 | 72 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 142 | 129 | 124 | 123 | 149 | 133 | 126 | 131 |
| Libres de angina * (%) | 12 | 66 | 72 | 74 | 13 | 58 | 67 | 72 |
| Fuman (%) | 23 | 20 | 19 | 17 | 23 | 20 | 19 | 20 |
| Dieta AHA Step 2 ** (%) | 55 | 78 | 77 | 77 | 54 | 79 | 80 | 77 |
| Actividad moderada *** (%) | 25 | 46 | 42 | 42 | 25 | 43 | 40 | 36 |
| HbAa1C en diabéticos (%) | 6,9 | 7,1 | 7,1 | 7,1 | 7,1 | 7,0 | 7,1 | 7,1 |

* La diferencia entre grupos fue significativa al año y a los tres años, no siéndolo al inicio y a los cinco años.

** American Heart Association. Step I, Step II and TLC Diets. Disponible en: <http://www.americanheart.org>

*** Al menos 30-45 minutos de actividad moderada cinco veces por semana o actividad vigorosa tres veces por semana.

TABLA 7. OBJETIVOS PRIMARIO Y SECUNDARIOS

| Resultado | Número de eventos | | HR (IC 95%) | p | Frecuencia de eventos acumulados a 4,6 años | |
|-------------------------|-------------------|---------|--------------------|-------|---|---------|
| | | | | | | |
| | ATC | Control | | | ATC | Control |
| Muerte o IAM no fatal * | 211 | 202 | 1,05 (0,87 a 1,27) | 0,62 | 19,0 | 18,5 |
| Ingreso por SCA | 135 | 125 | 1,07 (0,84 a 1,37) | 0,56 | 12,4 | 11,8 |
| Muerte | 85 | 95 | 0,87 (0,65 a 1,16) | 0,38 | 7,6 | 8,3 |
| IAM no fatal | 143 | 128 | 1,13 (0,89 a 1,43) | 0,33 | 13,2 | 12,3 |
| ACV | 22 | 14 | 1,56 (0,80 a 3,04) | 0,19 | 2,1 | 1,8 |
| ATC o bypass ** | 228 | 348 | 0,68 (0,51 a 0,71) | <0,01 | 21,1 | 32,6 |

* Si se excluye el IAM periprocedimiento del resultado el HR (IC 95%) es 0,90 (0,73 a 1,10; p=0,29).

** Se excluye a la ATC inicial en los que originalmente se asignaron al grupo ATC.

SCA: síndrome coronario agudo; IAM: infarto agudo de miocardio; ACV: accidente cerebrovascular; HR: hazard ratio.

La mortalidad fue 7,6% y 8,3%, HR 0,87; IC 95% 0,65 a 1,6. El ACV se dio en 2,1% del grupo ATC y 1,8% en el grupo control, HR 1,56; IC 95% 0,80 a 3,04. Al cabo de los 4,6 años de seguimiento medio, 21,1% de los pacientes

del grupo ATC tuvieron revascularización adicional y 32,6% en el grupo control, HR 0,60; IC 95% 0,51 a 0,71. La revascularización se realizó cuando el paciente no respondió a terapéutica médica máxima o cuando

existió evidencia objetiva de empeoramiento de la isquemia en tests no invasivos a juicio del médico tratante. El tiempo medio a la revascularización subsecuente fue 10,0 y 10,8 meses respectivamente.

Existió una reducción sustancial en la prevalencia de angina en ambos grupos durante el seguimiento, con una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo ATC al año y a los tres años. A los cinco años no hubo diferencias, con 74% y 72% respectivamente libres de angina ($p=0,35$).

¿QUÉ MOSTRÓ EL ANÁLISIS DE SUBGRUPOS?

No existió interacción significativa entre el tratamiento y ninguna de las variables predefinidas ($p<0,01$). Entre los pacientes con enfermedad multivazo, IAM previo y diabetes, la frecuencia del objetivo primario fue similar en ambos grupos. Cuando se incluyó las variables en un análisis multivariado, el resultado del tratamiento no varió: HR 1,09; IC 95% 0,90 a 1,33.

CONCLUSIONES

El estudio COURAGE tiene al menos tres aspectos que lo hacen destacable. En primer lugar tiene el gran mérito de haber traído a la luz el nuevo paradigma de la enfermedad coronaria, el que a pesar de tener años de establecido sigue siendo poco conocido, persistiendo en muchos médicos la idea errónea –y así lo transmiten a sus pacientes coronarios estables– de que la ATC les va a evitar el IAM o la muerte.

En segundo lugar es valioso porque demostró que en pacientes coronarios estables con manejo médico adecuado, no es necesario realizar una ATC de inicio, a pesar de que el paciente tenga lesión de tres vasos, una lesión de DA proximal y/o isquemia en más de un territorio en el MIBI, si el mismo tiene buena función ventricular y no presenta una ergometría de alto riesgo.

Y en tercer lugar es importante porque muestra que la revascularización coronaria es una herramienta muy útil si se la emplea cuando está indicada, es decir cuando el paciente coronario estable no responde a la terapéutica médica máxima o tiene evidencia objetiva de peoría de la isquemia en los estudios no invasivos.

Estos hallazgos llevan a revisar la práctica en dos sentidos: por un lado, no indicando pro-

cedimientos de revascularización de forma rutinaria en coronarios estables; por otro, mejorando las competencias en comunicación, técnicas de negociación y técnicas de modificación de la conducta ⁽³⁶⁾ para ayudar a los pacientes a adoptar un estilo de vida saludable y a seguir el tratamiento, para gozar de una buena calidad de vida manteniendo controlada su enfermedad, la que desafortunadamente en la etapa actual del conocimiento no tiene cura.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al.** Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
2. **Hall R.** In Memoriam F. Mason Sones, Jr., M.D. *Tex Heart Inst J* [serie en línea] 1985; 12: [2pag.]. Obtenido de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=341889&blobtype=pdf> (consultado 15/4/08).
3. **Favaloro R.** Landmarks in the Development of Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation* 1989; 98: 466-78.
4. **Gruentzig A, Myler R, Hanna R, Turina M.** Coronary transluminal angioplasty. *Circulation* 1977; 56: 84.
5. **Davies MJ, Thomas CA.** Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363-73.
6. **DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al.** Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
7. **Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI).** Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-402.
8. **ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.** Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
9. **Sandoya E.** Por qué se necesitan grandes ensayos clínicos randomizados. *Rev Urug Cardiol* 1989 4; (Supl I) 38A-41A.
10. **Sandoya E.** Ensayos clínicos que cambiaron la práctica de la cardiología: fortalezas y debilidades. *Rev Urug Cardiol* 2007; 22: 54-72.
11. **Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA, et al.** Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990; 336: 129-33.
12. **Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt TA, et al.** Intensive lifest-

- yle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; 280: 2001-7.
13. **Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al.** Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
 14. **Katritsis DG, Ioannidis JP.** Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005; 111: 2906-12.
 15. **Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH.** Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 71-7.
 16. **Zeymer U, Uebis R, Vogt A, Glunz HG, Vöhringer HF, Harmjanz D, et al.** ALKK-Study Group. 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: 1324-8.
 17. **Davies HT.** What are confidence intervals? [serie en línea].20001: [8pag.] Obtenido de: http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/What_are_Conf_Inter.pdf (consultado 16/4/08).
 18. **Fuster V, Lewis A.** Conner Memorial Lecture: mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46.
 19. **Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH.** The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
 20. **Waller B, Pinkerton C, Snack J.** Intravascular ultrasound: a histological study of vessels during life. The new 'gold standard' for vascular imaging. *Circulation* 1992; 85: 2305-10.
 21. **Nissen S, Yock P.** Intravascular Ultrasound: Novel Pathophysiological Insights and Current Clinical Applications. *Circulation* 2001; 103: 604-16.
 22. **Topol EJ, Nissen SE.** Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic Herat disease. *Circulation* 1995; 92: 2333-42.
 23. **Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al.** Multiple Atherosclerotic Plaque Rupture in Acute Coronary Syndrome: A Three-Vessel Intravascular Ultrasound Study. *Circulation* 2002; 109: 804-8.
 24. **Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al.** Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004; 109: 1371-8.
 25. **Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, et al.** Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
 26. **Unal B, Critchley JA, Capewell S.** Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales, 1981-2000. *Circulation* 2004; 109: 1101-7.
 27. **Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al.** Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
 28. **Boden W.** It takes COURAGE to alter our belief system. *Clev Clin J Med* 2007; 74: 623-36.
 29. **American Heart Association.** Heart Disease and Stroke Statisti.cs 2008 Update. Disponible en: www.americanheart.org/downloadable/heart/11980179328562008%20Stat%20charts%20final.ppt
 30. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. [serie en línea].2002: [125pag.]. Obtenido de: http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/stable_clean.pdf (consultado 16/4/08).
 31. **Fondo Nacional de Recursos.** Datos no publicados.
 32. **Kolata G.** New Heart Studies Question the Value Of Opening Arteries. *New York Times*. 2004 March 21. Obtenido de: <http://www.nytimes.com/2004/03/21/health/21HEAR.html>. (consultado 16/4/08).
 33. COURAGE: ¿Nos cambiará en algo nuestra práctica? [serie en línea].2007. Obtenido de: www.suc.org.uy/debatecourage.htm (consultado 16/4/08).
 34. **Senra H, Sandoya E.** Su nombre es coraje (o COURAGE). *Rev Urug Cardiol* 2007; 22: 257-61.
 35. **Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A.** Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64: 1227-34.
 36. **American Heart Association.** Step I, Step II and TLC Diets. [serie en línea].2008.[6 pantallas]. Obtenido de: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4764> (consultado 16/4/08).
 37. **Sociedad Uruguaya de Cardiología. Comité de Prevención.** Guía práctica de prevención cardiovascular. Montevideo: SUC; 2008.