

No se trata de “COURAGE”, sino de buen criterio clínico

DR. RICARDO LLUBERAS *

El Comité Editorial de la Revista Uruguaya de Cardiología me ha solicitado inaugurar con el Dr. Sandoya una nueva modalidad: la controversia. Me complace la invitación pues considero que la discusión con diferentes puntos de vista en relación con un tema es una herramienta fundamental para el avance del conocimiento del mismo.

La invitación es a polemizar sobre el estudio COURAGE ⁽¹⁾, publicado el año pasado y que refiere a la comparación de dos estrategias de tratamiento en el paciente portador de enfermedad coronaria crónica estable: un tratamiento médico óptimo versus el mismo tratamiento asociado a angioplastia coronaria.

A modo de introducción y de alguna manera resumen de mi posición, quisiera comentar los casos clínicos que los Dres. Sandoya y Senra (ambos amigos y el segundo uno de mis maestros en cardiología) publicaron en el último número de la revista de la Sociedad Uruguaya de Cardiología ⁽²⁾.

Se trata de dos pacientes clínicamente estables de su cardiopatía isquémica crónica, que han sido seguidos por más de una década. Ambos han tenido una buena respuesta al tratamiento médico instituido y no tienen criterios de riesgo significativo pues su clase funcional es buena, tienen una buena función ventricular izquierda y los estudios funcionales no muestran isquemia severa.

En pacientes con esta presentación clínica estoy totalmente de acuerdo en que el manejo es estrictamente médico. A ambos pacientes los hubiera tratado de la misma manera, reservando una conducta intervencionista ante la ausencia de una respuesta adecuada a este tratamiento médico o la aparición de elementos de alto riesgo en los exámenes no invasivos.

La conducta elegida por los autores representa el encare habitual que se plantea en las guías conocidas ^(3,4) sobre el manejo de pacien-

tes con cardiopatía isquémica crónica estable y que como docente de futuros cardiólogos yo insisto en aplicar.

Los autores entonces no han hecho más que utilizar pautas de manejo consensuado por la enorme mayoría de los cardiólogos. Haciendo uso del título que ellos eligieron, lo que utilizaron no fue coraje (o “courage” si lo queremos plantear en inglés), sino buen criterio clínico para tratar a los pacientes...

¿Han determinado los resultados del estudio COURAGE una modificación sustancial de estos criterios de manejo clásicos del paciente coronario estable?

Contundentemente mi respuesta es no. En lo que sigue de esta presentación fundamentaré esta afirmación.

Sobre este trabajo ha habido y seguirá habiendo una enorme controversia. Tengo la impresión que en la historia de la cardiología el COURAGE es a la angioplastia como el CASS ha sido a la cirugía.

También he constatado que desde sus conclusiones se han cometido generalizaciones que no corresponden, algo así como ha pasado hace muchos años con el CASS.

He escuchado, por ejemplo, fundamentar una conducta conservadora en un síndrome coronario agudo sin elevación de ST ¡apoyándose en los resultados del COURAGE!

No hay duda que el COURAGE ha significado un sacudón al ímpetu intervencionista de algunos cardiólogos. Sin embargo, deberíamos hacer varias puntualizaciones para poner a ese estudio en sus justos términos.

En especial haré referencia a algunos aspectos metodológicos y de los resultados del estudio que merecen ser criticados.

1. El primero (y creo que es la crítica más importante del ensayo) es el referido a la hipótesis principal planteada. La misma es

* Profesor Director del Servicio de Cardiología. Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

Recibido marzo 25; aceptado abril 2, 2008.

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

que la angioplastia reduce el riesgo de muerte e infarto no fatal en relación con un tratamiento médico óptimo exclusivo en pacientes con enfermedad crónica coronaria estable. Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha del estudio así como su metanálisis mostraban que esto no sucedía (5-14). En realidad en el COURAGE se concluyó lo que ya se sabía por la evidencia previa: no hay reducción del riesgo de muerte e infarto no fatal con la intervención percutánea en pacientes coronarios estables.

¿Por qué se planteó esta hipótesis que condujo a un cálculo de la población a estudiar basado en una previsión de reducción a tres años de la tasa de muerte e infarto no fatal de 22% a favor de la rama intervencionista? (14,15). Los autores, en realidad, no lo explican claramente en la publicación de los fundamentos racionales del trabajo (15).

2. Analicemos ahora el diseño del trabajo. Este es un típico ejemplo de que los estudios randomizados frecuentemente escapan al mundo real de la práctica clínica.

Los pacientes pasibles de incluirse al estudio fueron ingresados a un protocolo que incluyó la realización de coronariografía sistemática en todos los pacientes.

Primera reflexión sobre este tópico: ¿es nuestra práctica habitual cateterizar a los pacientes con cardiopatía isquémica estable en forma sistemática? Sin duda que no. Tal como fue comentado anteriormente, el paciente que tiene una situación clínica estable sin indicadores de riesgo significativo, rutinariamente se maneja sin necesidad de procedimientos invasivos.

Pero sigamos en la consideración del protocolo para ingresar a los pacientes al estudio. Una vez ingresados a este protocolo el proceso de selección fue descartando pacientes. Como resultado de este proceso se consideraron admisibles 35.539 pacientes de los cuales 32.468 fueron excluidos por diferentes motivos. Quedaron, por tanto, de esta selección 3.071 pacientes de los cuales posteriormente se excluyeron otros 784 que no firmaron el consentimiento de ingreso al estudio. De estos 784 pacientes, ¡450 no firmaron por negativa del médico tratante a la randomización! Quedaron en el estudio, en definitiva, 2.287 pacientes. ¡Esto significa que fue randomizada el

6,4% de la población total considerada!

Sin duda que el mundo real queda bien alejado de esta selección de pacientes. Es muy probable que en esta tamización tan importante se hayan filtrado sesgos que pudieran incidir en el resultado del estudio. ¿Cuál fue el motivo, por ejemplo, para la negativa del médico tratante a la randomización de esos 450 pacientes?

3. En cuanto a los resultados del trabajo, nos merecen varias consideraciones:

a) El objetivo principal del estudio, tal como se derivó de la hipótesis planteada, era comparar el riesgo de muerte e infarto no fatal entre el grupo de tratamiento médico óptimo exclusivo y el grupo de tratamiento médico óptimo más intervención percutánea. A los 4,6 años la tasa acumulativa de estos eventos fue de 18,5% versus 19,0% respectivamente, $p=0,62$. La conclusión es simple: la angioplastia no redujo el riesgo de estos eventos en pacientes tratados en forma óptima. Ya dijimos que esta conclusión era conocida a partir de ensayos previos de menor tamaño.

Analicemos, sin embargo, algunos aspectos de los resultados de este trabajo. No hay duda que la tasa de estos eventos en la rama intervencionista está directamente ligada a cómo fue realizada la angioplastia y su tasa de éxito. Concretamente me refiero a la calidad del trabajo realizado por parte de los centros que intervinieron.

Cuando valoramos estos aspectos en el trabajo publicado, no dejamos de sorprendernos. El éxito clínico de la angioplastia se define como una adecuada dilatación de las lesiones tratadas sin complicaciones clínicas mayores hospitalarias (infarto, muerte o cirugía de revascularización de urgencia). ¡En este trabajo el éxito clínico fue de 89%!

Para el colega poco acostumbrado a manejar este tipo de datos debo aclarar que esta tasa de éxito fue inconcebiblemente baja.

En nuestro medio la tasa de éxito clínico es superior a 95% en los pacientes estables como son los de este trabajo. (Lluberas R, presentación en el XXXVI Congreso Nacional de Medicina Interna, noviembre 2007, Montevideo).

Hay otro dato en los resultados que

también resulta sorprendente. Cuando un cardiólogo intervencionista trata un paciente multiarterial (que en este estudio fueron aproximadamente los 2/3 de los casos), se busca lograr una revascularización completa. Ello implica revascularizar todas las lesiones significativas de vasos superiores a 2 mm de diámetro.

Es sabido que esta revascularización completa implica una mejor evolución tardía de los pacientes ⁽¹⁶⁾.

El dato de la tasa de revascularización completa en el estudio COURAGE no está aclarado (lo que no deja de llamar la atención). Sin embargo, por los datos que disponemos de su publicación podemos sostener que es llamativamente baja, aunque no podemos calcular exactamente su valor. Disponiendo de los datos angiográficos que se publican, sabemos que se incluyeron en el grupo de intervención percutánea 1.149 pacientes de los cuales se trataron realmente 1.103 (46 pacientes no fueron sometidos a angioplastia aunque estaban asignados a este tratamiento). Si guardamos las proporciones de uno, dos y tres vasos lesionados que son presentados en el trabajo (31%, 39% y 30% respectivamente), esto representaría un número de lesiones que como mínimo sería 2.195 (pensando en que hay una sola lesión por vaso considerado lesionado).

Los autores señalan que fueron tratadas 1.688 lesiones, lo que implica por una simple resta del número anterior, que hubo por lo menos 507 lesiones sin tratar. Esto significa que por lo menos 23% de las lesiones no fueron tratadas. Es una tasa muy baja de revascularización completa, que podría ser peor si las lesiones existentes fueran más numerosas que las supuestas en nuestro cálculo.

Cuando he analizado con mis colegas los resultados del COURAGE, he dicho que si tengo que hacer una angioplastia de un paciente con enfermedad multiarterial donde no puedo o no voy a tratar una cuarta parte o más de las lesiones halladas, más vale que opte por enviar al paciente a cirugía de revascularización. Seguramente con esta opción

terapéutica tendré mejores resultados en la evolución...

En resumen: permítame decirle al colega lector que en el COURAGE la angioplastia se hizo con muy malos resultados. La tasa de éxito clínico fue llamativamente baja y en el procedimiento de revascularización no se trataron por lo menos una cuarta parte de las lesiones existentes.

Dicho de otra manera: si en mi práctica habitual de angioplastia en pacientes estables tengo un 89% de éxito clínico y dejo de tratar por lo menos una cuarta parte de las lesiones existentes, mi futuro como cardiólogo intervencionista es bastante incierto...

Estos malos resultados de los centros que intervinieron en el estudio tienen sus antecedentes. Los autores son en buena parte los mismos del estudio VANQWISH ⁽¹⁷⁾ y provienen de los mismos hospitales. En ese estudio la mortalidad hospitalaria quirúrgica en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST fue de 12%...

- b) El otro aspecto con respecto a los resultados es el referente a los objetivos secundarios. Los autores aclaran que los datos sobre calidad de vida, uso de recursos y costo-efectividad no han sido completamente analizados y no son publicados en el documento inicial. Al momento de escribir estas líneas, prácticamente a un año de su presentación oficial, no han sido publicados. Recientemente consultamos a uno de los autores principales sobre los mismos y su contestación fue que están en prensa en el *New England Journal of Medicine* (comunicación del Dr. W. Boden).

Sin embargo, en la publicación original hay indicadores que, desde el punto de vista de los síntomas, los pacientes sometidos a intervención tuvieron mejor evolución: la sobrevida libre de angor fue significativamente mejor en los primeros años para el tratamiento intervencionista (aunque esta diferencia se diluyó a los cinco años) y el uso de nitratos fue persistentemente más bajo.

En resumen, con respecto a los resultados, en este estudio el riesgo de muerte e infarto no fatal fue similar y hubo al-

- gunos indicadores de evolución de los síntomas favorables a la intervención percutánea. Estos resultados ya eran conocidos de ensayos clínicos previos. El COURAGE no hizo más que confirmarlos.
- c) Otro detalle que no puede pasar desapercibido: cuando se diseñó el trabajo, los autores previeron una tasa de *crossover* de 6% a los cinco años en el grupo de tratamiento médico exclusivo hacia la intervención percutánea ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, en la publicación definitiva el resultado a 4,6 años mostró que en ese grupo la tasa de revascularización fue de 32,6%. Dicho en una manera más sencilla: a la tercera parte de los pacientes en los que inicialmente se planteó un tratamiento médico exclusivo, se les realizó en la evolución un procedimiento de revascularización, en una frecuencia mucho mayor que la prevista.
4. Otro aspecto que quisiera considerar es sobre el nivel de riesgo que tenía la población del estudio.
- a) En cuanto a los indicadores clínicos, aproximadamente 80% eran pacientes asintomáticos o con clase I o II CCS. Se trataba, por tanto, de una población mayoritariamente de bajo riesgo clínico.
- b) En cuanto a la función ventricular, el mayor predictor de riesgo promedio 60% (por lo tanto también de bajo riesgo).
- c) En cuanto a los tests funcionales:
- La ergometría, practicada a 85% de la población, tuvo una duración de 7 minutos (lo que representa una buena clase funcional y por tanto un bajo riesgo).
 - Un 70% de la población fue estudiado con test de perfusión, que detectó en los 2/3 defectos múltiples. Este es un indicador de riesgo, aunque no se especifica el número de defectos detectados. Tampoco se especifica si hubo otros elementos de riesgo, como captación pulmonar o dilatación ventricular al esfuerzo (aunque es muy probable que en estos casos los pacientes hayan sido excluidos del estudio).
- d) En cuanto a la angiografía:
- Por definición fueron excluidos los pacientes con lesión del tronco de coronaria izquierda.
 - Aproximadamente un 70% de la población tenía lesión de dos o tres vasos y la tercera parte compromiso de descendente anterior proximal (31% en la rama de intervención y 37% en la rama de tratamiento médico exclusivo). La anatomía, por tanto, en la angiografía era de compromiso significativo. Se trata entonces de una población con criterios predominantes de bajo riesgo, con una buena clase funcional clínica y en los tests funcionales, y con buena función ventricular. Sin embargo, debe consignarse que los estudios de perfusión y angiográficos muestran una alta tasa de enfermedad vascular múltiple y un tercio de compromiso de descendente anterior proximal. Algunos defensores de los resultados del COURAGE sostienen que por estas últimas características la población estudiada era de alto riesgo. No niego que algún paciente de estos lo sea. Sin embargo, cuando hablamos del riesgo de una población, el indicador más preciso es su mortalidad. Pues bien, la mortalidad global anual fue de 1,7% y la mortalidad cardíaca anual fue de 0,5%. En un sentido estricto, el promedio de mortalidad global establece que se trata de una población de un riesgo intermedio, más cercano a la población de bajo riesgo que a la de alto riesgo (riesgo intermedio: 1% a 3% de mortalidad anual) ⁽³⁾.
- e) Una consideración más sobre el riesgo de la población del estudio. Recientemente se publicó un subestudio de medicina nuclear del COURAGE ⁽¹⁸⁾. Este documento tiene todos los reparos que debemos poner a los análisis de subpoblaciones. Aun con esta salvedad, merece considerarse pues trae a colación la importancia de la estimación del riesgo en el manejo de un paciente isquémico. 314 pacientes que fueron enrolados en el estudio COURAGE se evaluaron con estudio de perfusión basal y en la evolución (6 a 18 meses). Los resultados más relevantes de la publicación fueron:
- Los pacientes con tratamiento médico óptimo más angioplastia tuvieron

mayor reducción de la isquemia que con tratamiento médico exclusivo. La diferencia fue más significativa en los pacientes con isquemia más grave en las condiciones basales.

- Los pacientes con reducción de isquemia tuvieron menor riesgo de muerte o infarto, en particular cuando la isquemia basal fue moderada a severa ($\geq 10\%$ de miocardio isquémico).

Los resultados de esta publicación no hacen más que estar en concordancia con el concepto clásico de que cuanto mayor sea el riesgo del paciente (y en este caso ese riesgo se cuantificaba por la carga isquémica), mayor es el beneficio de procedimientos de revascularización.

5. Algunas referencias al tratamiento médico instituido (para ambas ramas por igual). La adherencia al mismo fue excelente (más de 90% de uso de estatinas y aspirina y 85% de betabloqueantes), lo que lamentablemente no es usual en el mundo real. Es sabido que los pacientes que ingresan a estudios randomizados de este tipo son sometidos a controles y tratamientos que son más rigurosos y mejor cumplidos que en la práctica clínica habitual. A modo de ejemplo, en el registro REACH⁽¹⁹⁾, un estudio del mundo real en 40.450 pacientes, en aquellos con enfermedad coronaria conocida en tratamiento médico exclusivo la tasa de uso de antiagregantes plaquetarios fue de 80% y de hipolipemiantes de 70%.

En el COURAGE este tratamiento médico dio excelentes resultados. Los autores plantean en la discusión de la publicación que el mismo redundó en una reducción de la tasa de eventos, que resultó menor que la esperada (se esperaban 614 eventos del *end point* principal y se verificaron 413). Esta afirmación puede ser cierta (y seguramente lo es). Pero no olvidemos que la rama inicialmente “conservadora” del estudio incluía la posibilidad de intervención invasiva si la evolución clínica lo justificaba. Esta situación fue prevista por los autores en 6% y resultó en realidad en 32,6%. ¿Sería posible que esta fuera la explicación de la buena evolución de la rama de tratamiento médico?

La respuesta ante estas dudas es encarar al COURAGE como lo que realmente es:

un estudio de comparación de estrategias. Una de las ramas utiliza sistemáticamente el tratamiento intervencionista asociado a tratamiento médico óptimo y la otra utiliza inicialmente en forma exclusiva el tratamiento médico óptimo y aplica la intervención si la evolución clínica lo justifica. Es en este contexto que debemos analizar los resultados y sacar nuestras conclusiones del estudio.

En resumen: en el paciente con angina crónica estable la conducta inicial debe ser instaurar un tratamiento médico óptimo (como en el COURAGE), lo que lamentablemente en la práctica habitual no se cumple cabalmente. Si el paciente no responde a este tratamiento o si tiene indicadores de alto riesgo (clínicos, de función ventricular o de isquemia grave en los estudios funcionales) debe optarse por una conducta invasiva: coronariografía y eventual revascularización si se justifica por los datos angiográficos.

El estudio COURAGE no ha significado una modificación sustancial en estos conceptos de manejo, ya asentados en las guías previas basadas en la evidencia disponible. Este estudio, además, merece fuertes críticas en la elaboración de la hipótesis de trabajo, en la metodología y en los resultados.

Se trata entonces (independientemente del “courage” que tengamos) de aplicar un buen criterio clínico, mereciendo todos los pacientes un correcto tratamiento médico y siendo más agresivos en aquellos que lo justifican, lo que incluye en este caso un manejo intervencionista.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan P, Maron DJ, Kostuk WJ, et al.** Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *New Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
2. **Senra H, Sandoya E.** Su nombre es coraje (o COURAGE). *Rev Urug Cardiol* 2007; 22: 257-61.
3. 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 (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). [Serie en línea]. 2002. Obtenido de: www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable_clean.pdf.
4. Guidelines on the management of stable angina pectoris: The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardio-

- logy. *Eur Heart J* [serie en línea].2006; [63p.].Obtenido de: http://www.escardio.org/NR/rdonl-lyres/16E8EA50-50AA-467E-B53EC55E83F05D8A/0/guidelines_Angina_FT_2006.pdf (consultado 17/4/08).
5. **Parisi AF, Folland ED, Hartigan P.** A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-6.
 6. **Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF.** Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes 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.
 7. **Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, et al.** 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.
 8. **Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al.** Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95(8): 2037-43.
 9. **RITA 2 trial participants.** Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350: 461-8.
 10. **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.
 11. **Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, et al.** The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1743-51.
 12. **The TIME investigators.** Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 951-7.
 13. **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 controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 73-7.
 14. **Katritsis DG, Ioannidis JPA.** Percutaneous Coronary Intervention Versus Conservative Therapy in Nonacute Coronary Artery Disease. A Meta-Analysis. *Circulation* 2005; 111: 2906-2005; 2906-1212.
 15. **Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan P, Maron DJ, Kostuk WJ, et al.** Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial: Veterans Affairs Cooperative Studies Program no. 424. *Am Heart J* 2006; 151: 1173-9.
 16. **Hannan EL, Racz M, Holmes DR, et al.** Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation* 2006; 113: 2406-12.
 17. **Boden WE, O'Rourke RA, Crawford M, Blaustein A, Deedwania PC, Zoble RG, et al.** Outcomes In Patients With Acute Non-Q-Wave Myocardial Infarction Randomly Assigned To An Invasive As Compared With A Conservative Management Strategy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
 18. **Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes S, Hartigan PM, et al.** Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden. Results From the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283-91.
 19. **Steinberg BA, Steg PG, Bhatt DL, Fonarow GC, Zeymer U, Cannon CP; REACH Registry Investigators.** Comparisons of guideline-recommended therapies in patients with documented coronary artery disease having percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting versus medical therapy only (from the REACH International Registry). *Am J Cardiol* 2007; 99: 1212-5.