

# Cardiopatía isquémica aguda y la revolución en cardiología

Dr. Edgardo Sandoya

**Palabras clave:** CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
CARDIOLOGÍA

**Key words:** ISCHEMIC HEART DISEASE  
CARDIOLOGY

La medicina cardiovascular sufrió una transformación radical en la década de 1980, siendo la cardiopatía isquémica aguda el escenario donde se gestó el cambio. Hasta entonces, el manejo de la mayoría de las enfermedades cardiovasculares se basaba en observaciones personales de médicos respetados, serie de casos de un centro cuidadosamente compiladas, o extrapolación de hipótesis fisiopatológicas parcialmente comprendidas y a menudo no validadas<sup>(1)</sup>.

A comienzos de los años 80, quienes asistían en la unidad coronaria a pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), presenciaban impotentes cómo el mismo transcurría ante sus ojos sin poder hacer nada para modificar su evolución natural, más allá de controlar las arritmias graves si estas se presentaban. En 1980 se demostraría que el IAM sobrevenía como consecuencia de la trombosis coronaria, cerrando así una controversia de largo tiempo, en la que algunos sostenían esta concepción mientras que otros, por el contrario, entendían que la trombosis era consecuencia del infarto<sup>(2)</sup>. En esa época se comprobaría que administrando fibrinolíticos durante la angiografía coronaria, procedimiento hasta entonces contraindicado en el IAM, era posible lisar el trombo y restablecer la permeabilidad coronaria<sup>(3)</sup>, pero como esto no era practicable en todos los pacientes, recobró vigor la pregunta ¿será beneficioso administrar fibrinolíticos por vía intravenosa?

A finales de 1983, en la fermental Unidad Coronaria del Hospital Español (UCIP), donde bajo la tutela y orientación de Hugo Senra se formaría una pléyade de jóvenes cardiólogos (muchos de los cuales luego estarían llamados a desempeñar papeles destacados en la cardiología nacional), se darían los pasos iniciales en la fibrinólisis intravenosa en el país. En ese momento se generó una fuerte controversia acerca de este tratamiento pues algunos postulaban que sus riesgos eran mayores que sus beneficios, controversia esta que no podía ser zanjada en base a la evidencia disponible dado que había varios ensayos clí-

nicos aleatorizados (ECA) que mostraban su beneficio y otros tantos que mostraban perjuicio.

## Se inicia una nueva era

En ese entonces, Richard Peto, un matemático que trabajaba en Oxford, sentaría las bases teóricas del cambio de enfoque en la evaluación de tratamientos<sup>(4)</sup>, estableciendo que se debían realizar ECA simples de gran tamaño junto a metaanálisis de ECA sin sesgos<sup>(5,6)</sup>.

Quedaba sólidamente fundamentada entonces la necesidad de comparar pacientes en una rama activa y otra de control, la asignación al azar para equilibrar las características de los pacientes en uno y otro grupo, el uso de pocas variables de resultado clave y, particularmente, la necesidad de un gran número de eventos (y, por tanto, de pacientes y de centros). Esto permitiría que al incluirse gran cantidad de pacientes con la misma condición se extendiese la aplicabilidad de los resultados.

Sin embargo, estas consideraciones teóricas no serían suficientes; era necesaria una demostración práctica del valor de estos enfoques. La primera de ellas provendría de un metaanálisis que combinó 33 ECA de fibrinolíticos en el IAM mostrando que estos reducían la mortalidad<sup>(7)</sup>. Pero la comunidad cardiológica internacional fue algo escéptica acerca de esta metodología y por ende del resultado. El valor del metaanálisis comenzó a ser considerado cuando en 1986, GISSI, el primer megaestudio\*, confirmase sus hallazgos<sup>(8)</sup>, lo que sería reafirmado en 1988 por ISIS-2, otro megaestudio que además demostraría beneficio de la aspirina en la mortalidad<sup>(9)</sup>.

El desarrollo del concepto y la ejecución de ECA

\* Nombre que se asignaría a los ECA que incluyen a más de 10.000 pacientes.

**EMUFI**

**CRITERIOS DE ADMISION**

- edad = 0 < 70 años
- dolor = 0 < de 6 hs
- que no calmó con isosorbide
- supradesnivel ST = 0 > 2 mm
- que no tenga contraindicaciones

**CONTRAINDICACIONES**

- hemorragias viscerales < 40 días.
- AVE < 60 días o proceso endocraneano activo.
- aneurisma disecante de aorta.
- cirugía mayor < 20 días.
- cirugía intracraneana < 180 días.
- procedimientos quirúrgicos menores < 10 días.
- biopsia de órgano < 10 días.
- punción de vaso no compresible < 10 días.
- intubación traqueal traumática < 10 días.
- traumatismo severo < 20 días.
- masaje cardiaco traumático < 10 días.
- hipertensión arterial > 200/120 al ingreso no controlable.
- neoplasia activa.
- diatesis hemorrágica.
- úlcera péptica activa.
- tratamiento con STK entre 7 y 180 días antes.
- infección estreptocócica < 7 días.
- insuficiencia renal aguda o crónica en hemodialisis.

Figura 1.

de gran tamaño y diseño simple, con participación de cientos de médicos y enfermeros de diversos países, transformó la investigación clínica, la que dejó de ser prerrogativa exclusiva de un número limitado de académicos y pasó a ser patrimonio de una gran comunidad que participaba en la realización y presentación de resultados<sup>(10)</sup>. Más importante aún, se cambió el énfasis de la investigación, el que pasó de la búsqueda de respuestas destinadas a satisfacer el interés intelectual de académicos seleccionados a abordar aspectos de importancia práctica, relevantes para la salud de los pacientes.

Esto llevó a que la evaluación de tratamientos, tradicionalmente una búsqueda lenta y desordenada, se transformase en un movimiento bien organizado en pos de respuestas rápidas a preguntas relevantes. Fue así que en pocos años se definió el papel de varios fármacos en el manejo del IAM: trombolíticos, aspirina, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, nitratos y magnesio<sup>(11)</sup>.

De esa forma, los grupos GISSI (liderado por el Instituto Mario Negri de Milán, Italia) e ISIS (lide-

rado por la Universidad de Oxford, Gran Bretaña) promovieron un cambio radical en la cultura de la investigación a escala universal, introduciendo un nuevo paradigma de investigación clínica, el que sería rápidamente adoptado por la comunidad científica internacional.

Pero el estudio GISSI tuvo otros impactos que fueron más allá del apuntado; al decir de E. Braunwald: "GISSI galvanizó a toda la comunidad cardiológica italiana, dándole un sentido de orgullo personal y nacional. Los cardiólogos inmediatamente se sintieron empoderados para practicar la nueva cardiología, no porque lo hubieran leído en libros o revistas o escuchado en congresos, sino porque jugaron un rol crítico en generar la información. La cultura GISSI llevó a crear investigadores deseosos de dar respuesta a preguntas importantes, cooperar de forma entusiasta en la inclusión de pacientes e insistir en la adquisición de datos de alta calidad. En ese sentido, GISSI sirvió como modelo para otros grupos de investigación en todo el mundo<sup>(12)</sup>".

En nuestro país, mientras tanto, en 1987 la fibrinólisis en el IAM solo se practicaba en tres centros, por lo cual Enrique Besada propuso la realización de un proyecto multicéntrico destinado a extender su beneficio a más pacientes, lo que se plasmaría en el Estudio Multicéntrico de Fibrinolíticos en el Infarto (EMUFI)<sup>(13)</sup>. En este, el primer proyecto multicéntrico nacional, trabajaron codo a codo médicos y enfermeros de numerosas unidades coronarias e intensivas de todo el país elaborándose un protocolo de manejo (figura 1) que luego sería implementado con gran éxito. Esto demostró que al igual que lo sucedido en Italia, los médicos podían unirse por razones altruistas para resolver problemas de la salud de sus pacientes.

EMUFI fue una iniciativa pionera en tratar de cerrar la brecha entre lo surgido de la investigación y lo observado en la práctica diaria haciendo que los pacientes con IAM tratados con estreptoquinasa en Uruguay pasaran de 5% en 1987 a 18% en 1991<sup>(17)</sup>. En ese período, la fibrinólisis se generalizó en todo el país pasando a realizarse en localidades grandes y pequeñas de la mano de colegas entusiastas como, por ejemplo, sucedió en Paso de los Toros de la mano de John Torres.

En esa época la investigación de grandes poblaciones llegaría a Uruguay a través del Estudio Multicéntrico de Estreptoquinasa en las Repúblicas de América del Sur (EMERAS), liderado por colegas de Argentina y con el soporte del grupo de Oxford<sup>(14)</sup>. EMERAS evaluó el papel de la fibrinólisis en pacientes con IAM con más de 6 horas de evolución y participaron en él unidades coronarias e intensivas de diferentes puntos del país, siendo particular-

mente destacado el aporte del departamento de Rocha bajo el liderazgo de Daniel Casanyes. A ello seguiría la participación en ISIS-4, destinado a evaluar el impacto del captopril, el magnesio y los nitratos en el IAM<sup>(15)</sup>, y RAPT, que evaluó el papel del ridogrel versus la aspirina en adición a la estreptoquinasa<sup>(16)</sup>.

La participación en estos y otros estudios que vendrían después junto al intercambio fluido con colegas del Instituto Mario Negri, de Oxford, y de la región, produjo un cambio cualitativo en la cardiología nacional que pasó de una actitud de recepción pasiva de la información que provenía del norte a una más cuestionadora y reflexiva, lo que llevaría, entre otras cosas, a generar investigación nacional de calidad<sup>(17,18)</sup>.

Asimismo se comprobó que la participación en ECA multicéntricos sigue produciendo beneficios una vez finalizada la investigación; en el Reino Unido los hospitales que habían participado en ISIS-2 eran más propensos a utilizar la trombolisis luego de finalizado el estudio; en nuestro país la administración de fibrinolíticos en el IAM se producía en 65% de los pacientes ingresados en los centros participantes de ISIS-4\*, mientras que en ese mismo momento ello ocurría en solo 23% de los pacientes del resto del país<sup>(19)</sup>.

### La medicina cardiovascular hoy

Lo sucedido en relación al IAM fue pieza clave para los cambios producidos en el manejo de las enfermedades cardiovasculares, lo que actualmente está sustentado por una mejor (aunque aún parcial) comprensión de los procesos patológicos, validada por estudios epidemiológicos y ECA, basada en estrategias preventivas y terapéuticas que han llevado a un descenso sostenido de la mortalidad cardiovascular<sup>(1,20)</sup>.

Desafortunadamente hoy día el eje de la investigación clínica se ha desplazado, siendo la mayoría de los ECA realizados por empresas farmacéuticas y de dispositivos, estando enfocados básicamente en productos destinados a tratar afecciones para las que ya existen terapéuticas efectivas. Asimismo no deja de resultar llamativo cómo, dado el estado actual del conocimiento metodológico referido a la investigación clínica, algunas agencias de evaluación de los países centrales autorizan la comercialización de, por ejemplo, *stents* coronarios en base a re-

ducción de la restenosis observada en estudios inapropiados para evaluar su impacto sobre los eventos cardiovasculares, *coxibs* insuficientemente evaluados en sus efectos secundarios sobre la salud cardiovascular o hipolipemiantes de los que solo se conoce su efecto sobre los lípidos plasmáticos y no cómo afectan la mortalidad y el IAM<sup>(21)</sup>.

A pesar del ambiente comercializado de la investigación clínica actual algunos grupos continúan realizando investigación independiente de excelencia, la que resulta imprescindible para dar respuesta a preguntas importantes, por ejemplo relacionadas a modificación del estilo de vida, intervenciones, pruebas diagnósticas, productos sin patente o procesos de atención de la salud, entre otros temas relevantes<sup>(1)</sup>.

Las revoluciones a veces ocurren a tan bajo ruido que corren el riesgo de no ser reconocidas<sup>(1)</sup>, y la que ocurrió en el campo de la cardiología a partir de lo sucedido con el manejo del IAM modificó radicalmente la medicina cardiovascular, lo que tuvo un marcado impacto beneficioso en la salud de la población.

### Bibliografía

1. Yusuf S. Transforming the scientific, health care, and sociopolitical culture of an entire country through clinical research: The story of GISSI. *Am Heart J* 2004;148:195-7.
2. DeWood MA, Spores J, Notake 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(16):897-902.
3. Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR, Wiegand V, Köstering H, Oster H, et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase in combination with transluminal recanalization. *Clin Cardiol* 1979;2(5):354-63.
4. Sleight P. What we could learn from the Italian cardiologists. *Am Heart J* 2004;148:188-9.
5. Sandoya E. ¿Por qué se necesitan grandes ensayos clínicos randomizados? *Rev Urug Cardiol* 1989; 4(supl 1); 38A-41A.
6. Peto R. Why do we need some systematic overviews of randomized trials? *Stat Med* 1987;6:233-40.
7. Yusuf S, Collins R, Peto R, Furberg C, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Intravenous and intracoronary fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: overview of results on mortality, reinfarction and side effects from 33 randomized controlled trials. *Eur Heart J* 1985; 6(7):556-85.
8. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment

\* Este estudio exploraba diversos fármacos en el IAM, siendo los fibrinolíticos fármacos que ya formaban parte del manejo rutinario del mismo.

- in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986; 1(8478):397-402.
9. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2(8607):349-60.
  10. **Sandoya E.** Ensayos clínicos que cambiaron la práctica de la cardiología: fortalezas y debilidades. *Rev Urug Cardiol* 2007; 22:54-72.
  11. **Doval E, Tajer C.** Editores. Evidencias en cardiología. Buenos Aires 2010.
  12. **Braunwald E.** Happy birthday, GISSI! *Am Heart J* 2004;148(2):187.
  13. Estudio multicéntrico uruguayo de fibrinolíticos en el infarto de miocardio: EMUFI. *Rev Urug Cardiol* 1988;3:65-75.
  14. **EMERAS Collaborative Group.** Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342(8874):767-72.
  15. **ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.** ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345(8951):669-8.
  16. **The RAPT Investigators.** Randomized trial of riodogrel versus aspirin as adjunct to thrombolysis in patients with acute myocardial infarction: RAPT. *Circulation* 1994;89:588-95.
  17. **Pouso J, Ruiz S, Viana E.** Aspectos epidemiológicos del infarto agudo de miocardio en Montevideo. *Rev Urug Cardiol* 1989;4(supl 1):4A-10A.
  18. **Bianchi M, Caracha O, Giménez E, Lodo M, Ogliarusso L, Oriso J, et al.** Epidemiología clínica del infarto agudo de miocardio en América Latina: experiencia en Uruguay. *FEMI* 1995; (11):8-21.
  19. **Sandoya E.** Current habits of treatment of AMI in Latin America. *Bull Intensive Crit Care* 1995;2:14-6.
  20. **Curto S, Prats O, Zelarayan M.** Mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Uruguay, 2009. *Rev Urug Cardiol* 2011;26:189-96.
  21. **Tajer C.** Una era compleja en la interpretación de las evidencias científicas en cardiología. *Rev Fed Arg Cardiol* 2008;37:276-82.