

# Manejo de la Angina Inestable

Dres. Delgado JF, Coma R, Gómez C.  
S. Cardiología y U. Coronaria Hospital 12 de Octubre

## Introducción y clasificación

El término de angina inestable (AI) se ha adoptado para describir una situación intermedia entre la angina estable y el infarto agudo de miocardio y por tanto, se ha aplicado a situaciones clínicas con distinta base fisiopatológica.<sup>1</sup>

Simplificando la definición de angina a dolor, opresión o malestar generalmente torácico y atribuible a isquemia miocárdica transitoria, el adjetivo inestable aporta tan solo que desconocemos cual será su evolución. El grupo de Trabajo de la Angina de Pecho de la Sección de Cardiopatía Isquémica y U. Coronarias de la S. Española de Cardiología,<sup>2</sup> clasificó la angina de pecho, en 1988 atendiendo a:

1. La presentación clínica: (fig. 1)
  - a) Angor de esfuerzo: angina provocada predominantemente por el ejercicio o situaciones que impliquen un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno.
  - b) Angor de reposo: angina que ocurre predominantemente de forma espontánea, sin relación aparente con el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno.
  - c) Angor mixto: angina en la que coinciden en el mismo paciente, episodios de angina de esfuerzo y de reposo. Este término sólo debería emplearse en los pacientes en los que es difícil determinar el predominio de una u otra forma de angina.
2. Por su forma evolutiva:
  - a) Angina estable (AE): es aquella en la que sus características clínicas no han variado en el último mes. Generalmente se produce por estenosis coronarias fijas y se desencadena siempre por un aumento en la demanda miocárdica de oxígeno; por ello, se reserva el término fundamentalmente para la angina de esfuerzo.

b) Angina inestable (AI): es la angina que ha aparecido en el último mes o cuyas características clínicas han empeorado en este tiempo. Este término indica que la evolución del paciente es difícilmente previsible aunque no necesariamente desfavorable. No obstante y como grupo, el pronóstico de la AI es peor que el de la AE, y por tanto los esfuerzos actuales se encaminan a precisar dentro de la misma, los grupos de pacientes de mayor riesgo.

### CLASIFICACION ANGINA P por su presentación clínica

- I. Angina de esfuerzo, grado I, II, III, IV
- II. Angina de reposo
- III. Angina mixta

Figura 1

En este grupo se incluye (fig. 2):

1. ANGINA INICIAL: es la angina cuya antigüedad es inferior a un mes.
2. ANGINA PROGRESIVA: se denomina así a la que empeora en el último mes en cuanto a frecuencia, intensidad, duración o umbral de esfuerzo.
3. ANGINA PROLONGADA: son los episodios de angina de reposo, que por su larga duración simulan un infarto agudo de miocardio (IAM), pero sin los cambios electrocardiográficos (EKG) y enzimáticos característicos de este.
4. ANGINA VARIANTE: incluye a los episodios de angina de reposo, que cursan en el EKG con elevación de ST intracrisis y que responden bien a la nitroglicerina sublingual.

**Correspondencia:** J.F. Delgado, Servicio de Cardiología del Hospital 12 de Octubre. C/. Carretera de Andalucía, Km. 5,4 - 28041 Madrid.

5. ANGINA POSTINFARTO: es la que aparece después de las primeras 24 horas del IAM y durante su primer mes de evolución.

6. ANGINA DE ESFUERZO DE UMBRAL VARIABLE: es la angina de esfuerzo cuyo tipo de ejercicio o actividad física que desencadena la crisis anginosa muestra una clara variabilidad de unos episodios a otros.

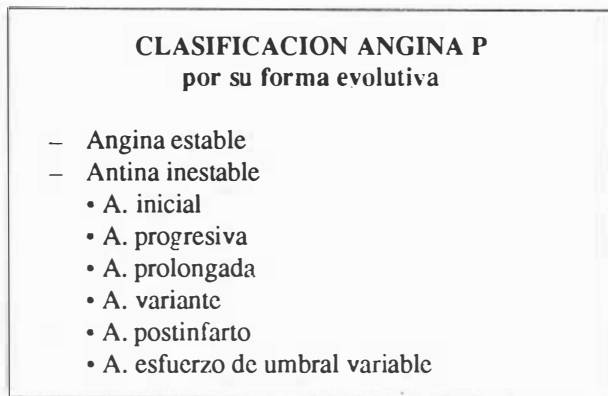


Figura 2

Muchas son las clasificaciones que se han propuesto para la AI; por lo reciente y por el interés práctico que supone hay que mencionar la propuesta de Braunwald<sup>3</sup>. Esta clasificación se centra en tres importantes aspectos de la AI:

1. La severidad de las manifestaciones clínicas.
2. Las circunstancias clínicas en las que se presenta la situación inestable, es decir, considerando la presencia o ausencia de factores que determinen un aumento de las demandas miocárdicas de oxígeno.
3. La presencia o ausencia de cambios de EKG durante las crisis dolorosas.

La consideración de estos tres aspectos clínicos en esta clasificación permite incluir a los pacientes en grupos con similar base fisiopatológica y de esta forma seleccionar un tratamiento más racional.

### Fisiopatología y Anatomía Patológica

Un adecuado tratamiento sólo es posible con un buen conocimiento de la fisiopatología y anatomía patológica del proceso en cuestión.

El sustrato anatomopatológico básico de la enfermedad coronaria lo constituye la aterosclerosis, entendida como un proceso lento, que se inicia en la infancia y dura décadas de progreso inaparente hasta que comienza la angina de esfuerzo, o bien, que bruscamente la placa se afecte, probablemente debido a su ulceración o fractura, y se produzca inmediatamente la trombosis coronaria aguda que precipite una de las tres manifestaciones de la cardiopatía isquémica aguda: infarto agudo de miocardio (IAM), angina inestable (AI) o muerte súbita.<sup>4</sup> (fig. 3).

La placa concéntrica fibrosada es generalmente el trastorno subyacente de la angina estable y en general, la

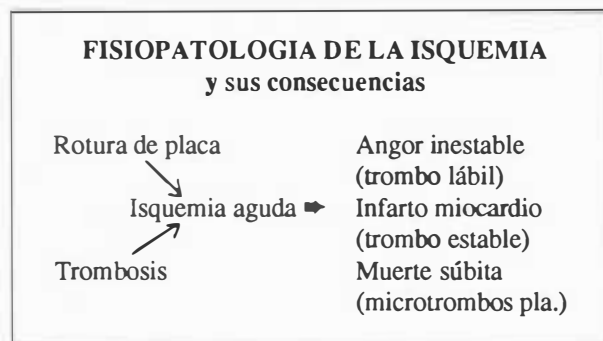


Figura 3

placa excéntrica blanda o grasa –denominada así porque el depósito de grasa de la íntima está separado de la luz del vaso por una capa fina de fibrosis especialmente lábil–, constituye el sustrato de los tres síndromes de la cardiopatía isquémica aguda.<sup>5</sup>

Son muchos los trabajos que sugieren la hipótesis de un accidente agudo, generalmente la trombosis, causada por la rotura de una placa excéntrica lipídica, como responsable de estos síndromes. La placa excéntrica, débil sobre todo en los márgenes sufre como consecuencia de los cambios en el tono vasomotor, contracción cardíaca, variaciones en la presión sanguínea, etc, ruptura, fisura o ulceración. El sustrato patológico más frecuentemente encontrado es la disección de la íntima.<sup>6</sup> La exposición del colágeno y la grasa a la sangre activa las plaquetas y la liberación de la tromboplastina tisular junto al colágeno expuesto pone en marcha la cascada de la coagulación, cuyo mecanismo final va a ser la formación de un trombo.

Cuando las placas complicadas estenosan el 75% de la luz vascular, la trombosis luminal muy probablemente implique enfermedad oclusiva aguda, sin embargo obstrucciones menos significativas se han descrito en enfermos en lo que se realizan coronariografías tras tratamiento trombolítico.

Que se desarrolle un síndrome isquémico agudo en particular depende de la RAPIDEZ, el porcentaje de OCLUSION, la DURACION y la existencia de una adecuada CIRCULACION COLATERAL.<sup>7</sup> Probablemente los dos factores fundamentales son la severidad de la estenosis y la duración de la oclusión.

El cuadro clínico de *IAM transmural* se produce cuando la rotura de la placa tiene como consecuencia trombosis oclusiva total y estable en el tiempo en ausencia de circulación colateral.

Los *IAM subendocárdicos* (sin onda Q) se deben generalmente a la obstrucción incompleta o completa con circulación colateral.

La *ANGINA INESTABLE* puede deberse a una oclusión aguda o subaguda, breve y reversible por vasoespasmo transitorio o también por trombosis con fibrinólisis espontánea o al adecuado desarrollo de circulación colateral.

El papel preciso del espasmo vascular ha sido muy debatido en la fisiopatología de la enfermedad coronaria. El

espasmo vascular rara vez constituye un hallazgo coronariográfico aislado en enfermos con cardiopatía isquémica aguda y su papel se considera mucho más sutil. El espasmo puede ser responsable de la rotura de una placa, pero a su vez la rotura de la placa y la trombosis añadida pueden provocar espasmo. Este fenómeno dinámico generalmente se superpone a una lesión excéntrica y que conserva arco vascular con músculo liso indemne, pero también puede complicar la placa concéntrica del enfermo con angor estable. El máximo exponente de este aspecto dinámico de la enfermedad coronaria lo constituye la ANGINA VARIANTE. Es lícito sospechar componente dinámico obstructivo en la angina de esfuerzo crónica de umbral variable, en la angina que presenta ritmo circadiano, fundamentalmente de primer esfuerzo matutino, en el angor postesfuerzo, en la angina a frigore y por último, en la angina postangioplastia con buena respuesta a nitratos.

En la angina variante parece existir un desbalance neurovegetativo como responsable del espasmo de un fragmento de arteria coronaria epicárdica, si bien no parece el origen único del mismo ya que este fenómeno se ha podido provocar en corazones denervados; por tanto otros elementos, entre ellos plaquetas y células endoteliales, han de intervenir en la génesis del espasmo coronario.

Por último, el sustrato patológico del angor post infarto, lo constituye un área de miocardio isquémico que rodea a un área de necrosis.

### Manejo de la Angina Inestable

La angina inestable es una situación seria y potencialmente peligrosa que requiere atención inmediata. El enfoque inicial terapéutico del enfermo con angina inestable corresponde en realidad al del paciente con CARDIOPATÍA ISQUEMICA AGUDA. Se diagnosticará esta situación en un paciente con determinados factores de riesgo coronario y/o antecedentes y clínica compatible con/sin cambios eléctricos; mientras que la definición como angina o infarto la mayor parte de las veces viene dada por la evolución eléctrica y enzimática. Aún así, en un número no despreciable de ocasiones, la definición de una u otra situación no resulta clara, quedándose el acontecimiento agudo en un estadio intermedio entre la isquemia reversible y el área de necrosis definida. Probablemente refleje un área isquémica que ha sufrido una mínima necrosis fibrilar y parcheada que se expresa con valores de creatín fosfoquinasa (CPK) que superan ligeramente los valores normales. El manejo de estos enfermos no debe diferir de aquellos que evolucionan como isquemia reversible.

La expresividad clínica y eléctrica es muy orientativa de la evolución de un determinado paciente, sin embargo no es definitiva. Así un paciente con dolor anginoso prolongado y corriente de lesión subepicárdica puede evolucionar como isquemia transmural reversible y otro paciente con mínima expresividad clínica y eléctrica hacerlo posteriormente hacia una necrosis definida.

Los signos que habitualmente se observan durante el episodio isquémico en el electrocardiograma (EKG), cuando el paciente presenta dolor son: descenso del segmento ST descendente y horizontal (isquemia subendocárdica), ascenso del ST (isquemia transmural severa), inversión o pseudonormalización de ondas T negativas en el trazado basal y ocasionalmente aparición de ondas Q anómalas transitorias en ausencia de IAM. La presencia de cambios electrocardiográficos en el paciente que evoluciona sin necrosis sugieren mal pronóstico en relación con aquellos que no presentan cambios ya que en los primeros hay mayor incidencia de angina refractaria, angina recurrente e IAM probablemente en la relación con una mayor cantidad de miocardio isquémico subyacente<sup>8</sup>.

#### 1. Medidas habituales (fig 4)

EL MANEJO inicial de todo paciente con dolor anginoso requiere una serie de medidas básicas:

- A. Reposo.
- B. Proporcionar ambiente relajado y libre de estrés, siendo a veces favorable la sedación.
- C. Monitorización y EKG de 12 derivaciones.
- D. Vía venosa permeable.
- E. Gasometría-oxigenoterapia.

F. Detectar factores que aumenten los requerimientos miocárdicos de oxígeno y tratarlos: anemia, fiebre, infección, hipotensión e hipertensión arterial, tirotoxicosis, estrés emocional inusual, taquiarritmias, insuficiencia ventricular izquierda preexistente, hipervolemia en la insuficiencia renal crónica no controlada, y cardiopatía asociada (valvulopatía aórtica y miocardiopatía hipertrófica). Estas situaciones empeoran con cierta frecuencia la evolución estable de un paciente coronario y no deberían ser consideradas como una verdadera AI porque no implican modificaciones sobre la placa de ateroma y porque el enfoque terapéutico deberá ir dirigido sobre el proceso desencadenante (AI secundaria).

G. Tratamiento Farmacológico: Se debe aplicar desde la recepción del enfermo y el máximo exponente inicial lo constituyen los *nitratos* (fig 5).

*1. Nitratos.* El efecto antianginoso de los nitratos consiste esencialmente en una elevación de la capacitancia venosa con la consiguiente disminución del volumen y presión intraventricular asociado a una marcada dilatación coronaria. La mejoría del flujo colateral y la disminución de la postcarga aumentan el efecto antianginoso. Los nitratos remiten el espasmo coronario cuando este ocurre sobre coronarias normales o cuando se asocia a componente fijo obstructivo. El mecanismo de acción consiste esencialmente en la relajación de la musculatura lisa vascular mediado por el GMPc. Inicialmente se administrarán comprimidos sublinguales de NITROGLICERINA, un número no superior a dos o tres, separados entre ellos aproximadamente 5 minutos y con un adecuado control de la tensión arterial (TA). Cuando se ha valorado como resistente a este

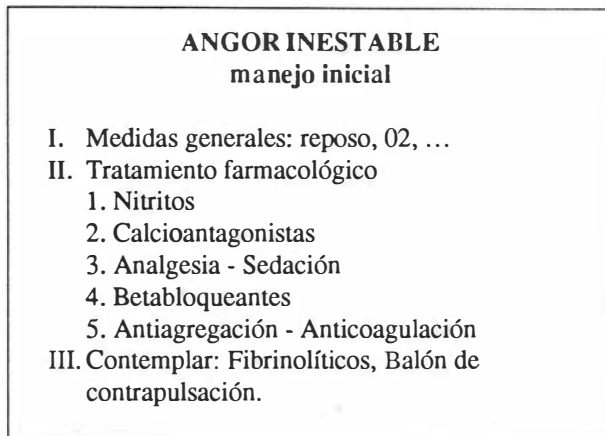


Figura 4

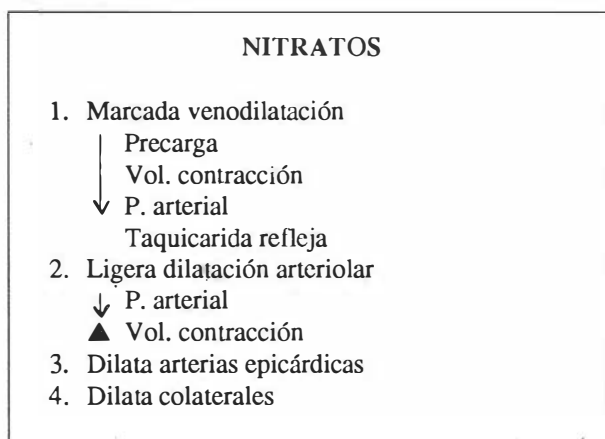


Figura 5

tratamiento inicial y mientras se prepara la perfusión intravenosa (IV) de Nitroglicerina (NG), se pueden administrar 10 mgr. de NIFEDIPINA sublingual. Por vía IV, la NG se administra a dosis que va desde los 12'5 a 400 micg/mn. A partir de 7 micg/Kg/min existe riesgo de metahemoglobinemia, si bien esto es una eventualidad excepcional.

La preparación habitual de 25 mgrs. de NG en 250 c.c. de S. Glucosado al 5% se usa comenzando el ritmo del goteo a 15 mililitros/hora (en bomba de perfusión) y se va aumentando hasta conseguir la desaparición del dolor, un descenso significativo de la TA o un incremento apreciable de la frecuencia cardíaca (FC).

Cuando aparecen TA sistólicas inferiores a 90 mmHg se produce taquicardia refleja y aumento del inotropismo y con TA diastólicas por debajo de 60 mmHg no se puede asegurar una adecuada perfusión coronaria. En casos rebeldes puede administrarse 1 mg de NG sin diluir por vía IV, que puede repetirse si es preciso a los 5-10 minutos<sup>9</sup>.

**2. Analgesia-Sedación.** La persistencia del dolor en el paciente con C. isquémica aguda exige otro escalón más en el tratamiento farmacológico: la ANALGESIA-SEDACION. Hay que recordar que el dolor, mediado por el sistema N. simpático incide sobre tres mecanismos res-

ponsables del aumento de las demandas miocárdicas de oxígeno: eleva la TA, aumenta la contractilidad y la Fc. Estos escalones terapéuticos no deben ser considerados excluyentes entre sí: es decir, con un adecuado control hemodinámico se puede administrar precozmente un analgésico sedante por vía IV en el paciente con expresión clínica y EKG de IAM y es lícito retrasar hasta valorar la respuesta a los nitritos IV en el paciente en que se sospecha crisis anginosa. Las sustancias empleadas con este fin son los derivados MORFICOS, fundamentalmente cloruro mórfico y meperidina. La pentazocina está proscrita pues produce un aumento de la FC y de las resistencias periféricas y pulmonares, con el consiguiente aumento del consumo miocárdico de oxígeno. Ambas morfina y meperidina, se inyectan LENTAMENTE por vía IV, a dosis de 5-10 mg y 20-50 mg respectivamente, pudiéndose dar dosis repetidas a intervalos de 10-15 minutos. La administración de derivados mórficos tiene riesgos que conviene detectar precozmente y atajar: a) su efecto vagal, que puede provocar náuseas, vómitos y bradicardia o bloqueo AV asintomáticos (de mayor propensión a aparecer en los IAM inferiores por lo que en estos casos se prefiere usar meperidina); b) la depresión severa del centro respiratorio y c) la hipotensión debida a su efecto dilatador sobre el lecho venoso que puede provocar lipotimias si el paciente se incorpora. Su efecto analgésico puede potenciarse con la administración de sedantes del tipo de las benzodiazepinas y el gas inhalante óxido nitroso (NO<sub>2</sub>).

En aquellos casos resistentes a la administración de derivados mórficos y como un elemento de segunda línea, se puede emplear el OXIDO NITROSO. Mediante mascarilla adecuada se mezcla oxígeno y NO<sub>2</sub> inicialmente a una proporción de 40 y 60% respectivamente. La máxima proporción de NO<sub>2</sub> que se puede administrar sin peligro de hipoxia es de un 70%. Este gas inhalante produce sedación y analgesia. La frecuencia cardíaca y la PA disminuyen sólo discretamente y la función ventricular apenas se afecta. Una vez controlado el dolor se reduce la concentración inicial de NO<sub>2</sub> a una de mantenimiento de 30-40% y si pasan 6 horas sin dolor puede retirarse. No se debe administrar por un periodo superior a 24-48 horas y se debe reducir la concentración o retirarse si aparecen efectos colaterales como náuseas, vómitos, hiperexcitabilidad, obnubilación o depresión respiratoria (sobre todo si se asocia a mórficos).

**3. Los bloqueantes de los receptores beta adrenérgicos** tienen una eficacia probada ampliamente. En aquellos pacientes en los que el mecanismo predominante en la producción de isquemia sea el espasmo coronario tienen un riesgo teórico que sería el de exacerbar el espasmo. Por tanto, ante la sospecha clínica de este mecanismo se desaconseja su uso. Su efecto beneficioso depende de la reducción de las demandas miocárdicas de oxígeno actuando mediante la disminución del doble producto (FC y TA) y de la contractilidad. Los enfermos que más se

beneficiarán serán aquellos en los que la angina se acompaña de taquicardia e hipertensión. Incluso en pacientes con clínica de fallo ventricular izquierdo que acompaña a la clínica anginosa, la introducción del betabloqueante puede mejorar la angina y la función miocárdica. POR TANTO está justificado el empleo del betabloqueante en la AI y la elección de uno u otro en el manejo agudo carece de trascendencia y en general se aconseja el empleo de aquel en el que más experiencia se tenga. Si se utiliza el propranolol, la dosis oral inicial es de 20 mg cada cuatro horas y si en fase crítica se emplea la vía IV la dosis es de 0.1 mg/Kg peso, repartiendo la dosis total en UN mg IV cada 5-10 minutos. En ambas ocasiones se debe ajustar la dosis hasta que se obtenga una remisión del dolor o se haya reducido la FC por debajo de los 60 latidos/minuto. Existen en la actualidad betabloqueantes como el esmolol, que tienen una vida media muy corta (9 minutos) y que permiten un adecuado control de betabloqueo en pacientes de difícil manejo.

Están contraindicados en pacientes asmáticos, bradiarritmias en general, insuficiencia cardíaca y en enfermedad vascular periférica severa. A aquellos pacientes que tomaban previamente betabloqueantes, se les debe continuar administrando dada la posibilidad poco frecuente que tiene la supresión brusca de empeorar la clínica anginosa o incluso precipitar un IAM.

4. Un capítulo actual en el tratamiento médico de la AI, entre otras por la polémica suscitada, corresponde a las sustancias que actúan en alguna de las fases de la coagulación sanguínea: ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS Y ANTICOAGULACION IV CON HEPARINA.

Una considerable controversia se centra en este capítulo, sin embargo la mayor parte de los estudios coinciden en su eficacia y la relación que existe entre la misma y la administración precoz del fármaco.

El antiagregante más usado en estudios clínicos de AI es el ácido acetil salicílico (AAS). Esta sustancia provoca

un bloqueo de la ciclooxigenasa plaquetaria y con ello de la síntesis del tromboxano A2 (TX-A2): un potente proagregante y vasoconstrictor.

Sin entrar en la discusión sobre la dosis ideal capaz de bloquear la síntesis de TX-A2 sin afectar la vía de la prostaciclina, diremos que la dosis más empleada en ensayos clínicos es de 324 mgrs/día, por ser esta la dosis comercializada en USA, lugar de donde provienen esos estudios.

La administración precoz de esta sustancia reduce significativamente, en torno a 51%, la incidencia de muerte de origen cardíaco y de IAM tanto en la fase precoz como tardía del episodio agudo, según se refleja en los estudios del grupo cooperativo de la Administración de Veteranos<sup>10</sup> (fig. 6) y en el ensayo multicéntrico canadiense<sup>11</sup>.

Cuando se ha estudiado la correlación angiográfica-clínica en base a la respuesta terapéutica a nitritos, betabloqueantes y calcioantagonistas en pacientes con AI, se ha observado una prevalencia de lesiones excéntricas y múltiples así como la presencia de TROMBOS en un 46% de los pacientes clasificados como refractarios<sup>12</sup>.

Por ello deben sorprender los resultados del estudio llevado a cabo por Thérout y col.<sup>13</sup> que constituye el más reciente ensayo randomizado, doble ciego que usa heparina en pacientes con angina inestable. Compara los resultados de la administración de 325 mg/día de AAS, Heparina 1000 U/hora en infusión IV, AAS más heparina IV y placebo, administrados precozmente en pacientes en fase aguda de AI, durante un periodo de aproximadamente 6 días hasta que seleccionaron una terapéutica definitiva. AAS y heparina redujeron la incidencia de IAM (más favorable en el grupo en que se administró heparina) y que sólo la heparina IV se asoció a una reducción significativa en la incidencia de angina refractaria. La asociación de AAS y heparina no aportaba ventaja adicional y sí aumentaba la incidencia de complicaciones hemorrágicas. Por tanto, una medida terapéutica racional sería anticoagular a los pacientes con angina prolongada y angina progresiva

EFECTOS ASPIRINA (324 mg/día) en pacientes con A. inestable				
	N. of patients		Reduction in asp group	
	Placebo	Aspirin	%	Probabil
Patiens	641	625		
Death or AMI	65 (10,1)	31 (5,0)	51	,0002
Fatal or nonfatal AMI	50 (7,8)	22 (3,5)	55	,0003
Nonfatal AMI	44 (6,9)	21 (3,4)	51	,002
Death	21 (3,3)	10 (1,6)	51	,059

Veterans administration cooperative study 1983.

Figura 6

en fase aguda con dosis plenas de heparina IV o cuando menos, ensayar esta terapéutica cuando se hace refractaria por recurrencia a las medidas anteriormente expuestas.

**2. Manejo Intercrítico**

Hasta aquí se han expuesto las medidas que podemos considerar habituales, en el manejo agudo del paciente con AI. Con estas medidas es posible estabilizar hasta un 90% de todos los enfermos con este diagnóstico. Una vez estabilizado se debe llevar a cabo una valoración clínica global del enfermo y clasificar el proceso según lo expuesto al inicio, con vistas a seleccionar su terapia intercrítica y el manejo posterior.

Diferenciamos tres grupos fundamentales:

A) Angina de esfuerzo de umbral variable, angina de primer esfuerzo matutino, angina postesfuerzo y angina a frigore. En este grupo, en el que se sospecha componente dinámico añadido al componente obstructivo fijo, el fármaco de elección es el calcioantagonista que se puede asociar o no a nitratos.

B) Angina variante: en estos casos el tratamiento es puramente farmacológico y el protagonista es el calcioantagonista. En los casos rebeldes es útil la asociación de dos de ellos, a la dosis que habitualmente se emplean de forma aislada, evitando la asociación de diltiazem y verapamil por cuanto se potencia la acción depresora de ambos fármacos.

C) Angina de comienzo reciente, angina prolongada y angina progresiva (de esfuerzo o mixta). Distinguiremos dos subgrupos:

1. Crisis de intensidad ligera o moderada, escasa frecuencia y buena respuesta a nitritos por vía sublingual.

Pueden ser manejados indistintamente en una UCC o en sala convencional de cardiología. Una vez superada la fase crítica de la forma anteriormente expuesta las opciones farmacológicas son diversas, siendo las más útiles la asociación de nitritos y betabloqueantes, nitritos y calcioantagonistas o triple terapia (nitritos, calcioantagonista y betabloqueante); en este último caso, se aconseja usar como calcioantagonista la nifedipina. Es importante mencionar que la asociación de un nitrato y un calcioantagonista exclusivamente vasodilatador puede producir un reflejo cronotrópico e inotrópico positivo y empeorar la angina.

2. Crisis severas por su duración, frecuencia y/o intensidad, presencia de cambios electrocardiográficos y a menudo acompañadas de inestabilidad eléctrica o hemodinámica. Estos pacientes deben ser ingresados en una UCC y el tratamiento base será el descrito para yugular las crisis de cardiopatía isquémica aguda. A este subgrupo pertenecen los pacientes que posteriormente clasificaremos como refractarios, pero para aquellos que se consiguen estabilizar, el tratamiento intercrítico es superponible al descrito en el subgrupo previo, siendo mas frecuente el empleo de la triple terapia.

De todos los pacientes que se han conseguido estabili-

zar con tratamiento farmacológico adecuado, EL MANEJO POSTERIOR va enfocado a seleccionar aquellos que se van a beneficiar de alguna técnica de revascularización. Para ello es necesario conocer la anatomía coronaria y por tanto, en buena regla, todos los pacientes diagnosticados de AI pueden ser subsidiarios de CORONARIOGRAFIA. Es necesario mencionar que las complicaciones y la mortalidad al realizar una coronariografía no resultan más elevadas en las situaciones inestables que en la angina crónica estable. La coronariografía aporta una importante información diagnóstica y pronóstica: a) Un 8% de los pacientes con AI tienen enfermedad severa del tronco principal izquierdo, b) Un 10% tienen enfermedad coronaria difusa inoperable y c) Un 10% tienen coronarias normales<sup>14</sup>.

Se debería hacer coronariografía directamente, cuanto menos en pacientes jóvenes, aquellos con angina post-IAM, angina de reposo prolongada y en aquellos que presentaron cambios eléctricos extensos durante el episodio agudo. En el resto de los pacientes, podría defenderse una actitud más conservadora realizando previamente una evaluación del comportamiento ante el esfuerzo mediante ergometría.

Aquellos pacientes con prueba de esfuerzo muy positiva, es decir, expresión clínica y/o eléctrica de isquemia a cargas miocárdicas bajas (que van a limitar su actividad diaria), son subsidiarios de coronariografía con el fin de evaluar la anatomía coronaria y una eventual revascularización. Aquellos con una adecuada capacidad funcional sin isquemia podrían seguirse de forma ambulatoria con tratamiento médico (fig. 7).

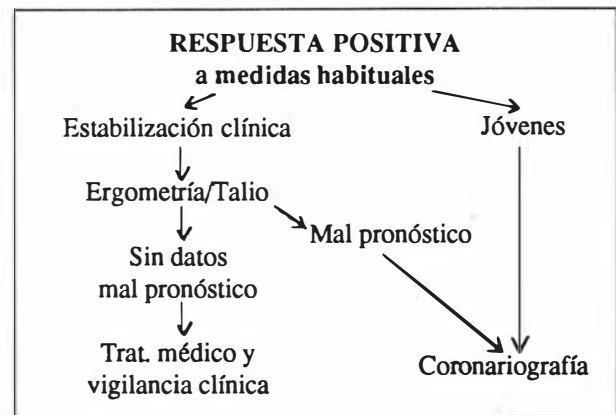


Figura 7

**3. Angina Refractaria**

Aproximadamente un 10% de los pacientes no responden a las medidas terapéuticas expuestas, tras 48-72 horas de tratamiento médico agresivo. Estos pacientes se deberían manejar en una UCC por su inestabilidad eléctrica y hemodinámica y sabemos que angiográficamente tienen una elevada prevalencia de lesiones excéntricas y múltiples con presencia de trombos. Esta situación es la que denominamos de ANGINA REFRACTARIA (fig. 8).

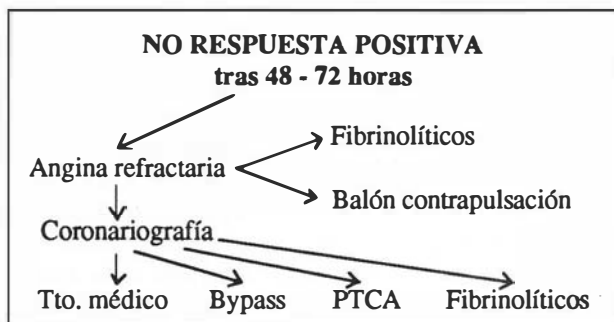


Figura 8

La mortalidad en este grupo de pacientes es elevada, de aproximadamente un 40% anual. El objetivo terapéutico con ellos es intentar su revascularización previo estudio coronariográfico, con el fin de estabilizar su situación. Sin embargo, hay que mencionar previamente dos opciones terapéuticas: los agentes fibrinolíticos y el balón de contrapulsación.

La utilización de sustancias que por vía IV o intrarterial activan el sistema fibrinolítico, lisan el trombo de fibrina y restablecen el flujo coronario ha sido muy difundida en la fase precoz del infarto agudo de miocardio.

Su uso en el manejo de la AI se encuentra en fase de investigación. Existen experiencias aisladas como la de Gold et al<sup>15</sup>, que estudiaron un pequeño grupo de pacientes con AI y encontraron una reducción significativa de angina recurrente en pacientes tratados con r-TPA (actividad tisular del plasminógeno) a dosis de 1,75 mgrs/kg en inyección IV durante 12 horas, sobre aquellos tratadas con placebo.

Parece obvio que para el uso del agente fibrinolítico en el seno de la angina inestable es necesario cerciorarse de la presencia de trombos mediante coronariografía. Sin embargo, dada la correlación entre algunos cuadros clínicos y la presencia de trombos en la circulación coronaria, podría estar justificado en dos situaciones:

1. Dolor anginoso prolongado con elevación persistente del ST. A priori no conocemos si el paciente evolucionará como necrosis o isquemia transmural reversible y en un intento de reperfusión está justificada la administración del fibrinolítico.

2. Angina muy inestable por su recurrencia y que eléctricamente presenta gran cantidad de miocardio en riesgo de necrosis, cuando las medidas de revascularización estandar no pueden efectuarse.

Una vez se ha realizado la coronariografía, la presencia de trombos en la circulación coronaria justifica el empleo de agentes fibrinolíticos en un intento de salvar la situación crítica para decidir posteriormente la actuación sobre la lesión residual.

En cualquier caso existen experiencias individuales con el empleo de fibrinolíticos, pero son necesarios ensayos clínico-angiográficos para sentar sus indicaciones precisas.

La otra opción terapéutica mencionada es el BALÓN

DE CONTRAPULSACION. Consiste en un balón hinchable añadido a un catéter que se introduce por vía arterial femoral hasta aorta descendente. Es una forma de asistencia circulatoria mecánica que opera de la siguiente forma: el balón se hincha inmediatamente después del cierre de las sigmoideas aórticas (aumentando la presión en la aorta ascendente y con ella la presión de perfusión coronaria) y se deshincha al iniciarse la sístole disminuyendo así la postcarga y con ello el rendimiento cardíaco. Esta medida está indicada en todos los casos de angina severa rebelde previo al estudio angiográfico y en los casos que cursan con fallo ventricular izquierdo, particularmente cuando el cuadro ha aparecido pocos días después del IAM.

#### 4. Medidas de Revascularización

Una vez que se ha realizado la coronariografía y con la finalidad de paliar la situación crítica y asegurar la reperfusión adecuada de zonas isquémicas, contamos con dos técnicas: Angioplastia coronaria y cirugía de revascularización.

A. *La Angioplastia Coronaria (ACTP)* consiste en la introducción de un catéter guía provisto de balón hinchable a posición coronaria afecta y dilatar un segmento estenótico. El efecto anatomopatológico constante es la rotura de la íntima, que si no es mínima y profundiza en la pared arterial es la responsable de las principales complicaciones de la técnica: IAM y cirugía de revascularización urgente. La rotura de la íntima puede determinar disección arterial, trombosis y espasmo responsables en última instancia de la oclusión coronaria aguda.

Se considera éxito angiográfico inmediato cuando la dilatación reduce el porcentaje de estenosis en un 20%-30% o más, y la reducción residual de la luz es inferior al 50%. El inconveniente principal de esta técnica continúa siendo la aparición de reestenosis a medio plazo (aproximadamente 6 meses) en un porcentaje entre el 30% y el 35%. Por lo general, sintomatología anginosa después de ese periodo suele obedecer a la progresión de otras lesiones coronarias o a la aparición de nuevas lesiones. Es importante mencionar que la progresión de la enfermedad coronaria incide más frecuentemente sobre fragmentos coronarios minimamente afectados que sobre aquellos severamente obstruidos<sup>16</sup>.

La expansión de esta técnica es uno de los fenómenos más llamativos de la cardiología moderna, con un gran desarrollo tecnológico, todavía en fase de crecimiento. El número de angioplastias realizadas en 1986 fue de 1500. Con la liberalización actual de las indicaciones, sería posible realizarlas en el 30-50% de los pacientes con enf. coronaria, cifra que contrasta con el número real de intervenciones<sup>17</sup>.

La introducción de la angina inestable en las indicaciones de angioplastia es reciente y los resultados han sido buenos en algunas series bien por revascularización múlti-

**COMPOSICIÓN:** Flumazenil (DCI): Ampollas con 0,5 mg / 5 ml de solución acuosa 5 1 mg / 10 ml de solución acuosa (para administración intravenosa). **PROPIEDADES:** El flumazenil, es un antagonista de las benzodiazepinas (BZD), que bloquea por inhibición competitiva los efectos producidos en el SNC por las sustancias que actúan a través de los receptores de BZD. "Anexate" no influyó en la actividad de los compuestos sin afinidad por los receptores BZD - barbitúricos, etanol, meprobamato, GABA-miméticos, agonistas de los receptores de adenosina, etc. - pero sí bloqueó los efectos de los agonistas no benzodiazepínicos de los receptores de BZD (Ciclopiprolonas - ej. zopiclona, triazolopiridazinas). Tras la inyección I.V. (30-50 seg.), el "Anexate" invierte rápidamente los efectos hipnótico sedantes de las BZD, pudiendo reaparecer estos gradualmente durante las horas siguientes, según la vida media y la relación posológica agonista - antagonista. Es bien tolerado, incluso a altas dosis. En ensayos de toxicidad animal demostró ser poco tóxico y no mutagénico. Es posible que ejerza una leve actividad agonista, (anticonvulsiva). En animales pretratados con altas dosis de BZD durante varias semanas, el "Anexate" provocó síntomas de privación. **FARMACOCINÉTICA:** El flumazenil, es una base lipófila débil; su tasa de fijación a las proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 50% (2/3 de la cual se deben a su fijación a la albúmina). La vida media de eliminación es de 53 min. de promedio. El volumen medio de distribución en estado de equilibrio ( $V_{ss} = 0,95 \text{ l/Kg}$ ) es similar al de las BZD estructuralmente afines, lo que indica fijación y/o distribución histica del preparado. Se excreta casi exclusivamente (99%) por vía renal. Su principal metabolito - Ac carboxílico - se ha identificado en forma libre y conjugada en la orina humana, careciendo de actividad tanto agonista como antagonista de las BZD. El aclaramiento plasmático del "Anexate" es de 1 litro por min. y puede atribuirse casi totalmente al aclaramiento hepático. La baja tasa de aclaramiento renal indica una eficaz reabsorción tras la filtración glomerular. Los parámetros farmacocinéticos básicos del "Anexate" no variaron al administrarse junto a las BZD (midazolam, flunitrazepam o lormetazepam). **INDICACIONES:** El "Anexate" está indicado para neutralizar el efecto sedante central de las BZD. **En la anestesia.** - Paralelamente a la anestesia general inducida y mantenida con BZD en pacientes hospitalizados. - Para detener la sedación producida por BZD en pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos cortos en régimen hospitalario o ambulatorio. - Para contrarrestar las reacciones paradójicas debidas a BZD. **En los cuidados intensivos.** - Diagnóstico y/o tratamiento de sobredosificación benzodiazepínica (voluntaria o accidental). - Diagnóstico en la inconsciencia de etiología desconocida, para comprobar si es debida a BZD, otros fármacos o lesión cerebral. - Neutralización específica de efectos centrales de BZD administradas a dosis demasiado altas (recuperación de la respiración espontánea y la conciencia a fin de no tener que intubar o para proceder a la extubación). **POSOLÓGIA HABITUAL:** Debe administrarlo un anestesiólogo o médico experimentado por vía I.V.; puede diluirse en glucosa al 5% o CINA al 0,9%; también puede utilizarse junto con otras medidas de reanimación. **En la anestesia.** - Dosis inicial 0,2 mg I.V., en 15 seg. pudiendo administrarse a los 60 seg. siguientes (caso de no obtenerse el grado de conciencia deseado), una nueva dosis de 0,1 mg, repitiéndola si es necesario en el mismo intervalo hasta una dosis total de 1 mg; la dosis habitual se sitúa entre 0,3 y 0,6 mg. Se evitará la inyección rápida de "Anexate", en los pacientes sometidos a tratamiento prolongado con BZD, ya que el "Anexate" puede provocar síntomas de privación. De producirse fenómenos inesperados de privación, se recomienda inyectar lentamente por vía I.V. 5 mg de diazepam o midazolam. **Cuidados intensivos.** - Dosis inicial 0,3 mg I.V. pudiendo administrarse a los 60 seg. siguientes (dependiendo de la respuesta del paciente) una nueva dosis, repitiéndola en el mismo intervalo hasta que el paciente despierte, pero sin sobrepasar una dosis total de 2 mg. En caso de reaparecer somnolencia, puede ser útil una infusión I.V. de 0,1-0,4 mg/hora. La velocidad de infusión se ajustará individualmente en función del grado de conciencia deseado. Los pacientes tratados largo tiempo con altas dosis de BZD, no deberían presentar síntomas de privación si el "Anexate" se ha dosificado individualmente y su inyección ha sido lenta. De presentarse signos inesperados de sobrestimulación, deben administrarse 5 mg. de diazepam o midazolam por vía I.V. Si dosis repetidas de "Anexate" no mejoran significativamente el estado de conciencia y función respiratoria, ha de suponerse la existencia de factores etiológicos no benzodiazepínicos. **CONTRAINDICACIONES:** Pacientes con hipersensibilidad conocida al preparado. **PRECAUCIONES:** Durante las 24 horas siguientes a la administración del "Anexate", a pesar de encontrarse conscientes y despiertos, los pacientes deben abstenerse de realizar actividades peligrosas que requieran la plena concentración mental (manejar máquinas peligrosas, conducir vehículos) ya que puede reaparecer el efecto de la BZD tomada o administrada previamente. **Uso durante el embarazo y la lactancia.** - Aunque no se han comprobado efectos embriológicos ni teratogénicos del "Anexate" a altas dosis en experimentación animal, no es conveniente administrar medicamentos en los 3 primeros meses del embarazo, salvo que sea absolutamente necesario. Durante la lactancia no está contraindicado el "Anexate" por vía parenteral en casos urgentes. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** El "Anexate" es bien tolerado, incluso a altas dosis parenterales - hasta 100 mg -. No se conoce ningún trastorno de la función renal o hepática. Su empleo en la anestesia ha provocado - en raras ocasiones - náuseas y/o vómitos. Ocasionalmente (tras inyección rápida de "Anexate") los pacientes se han quejado de ansiedad, palpitaciones y miedo que de ordinario no han requerido tratamiento especial. **INTERACCIONES:** A partir de sus efectos sobre las BZD y agonistas no benzodiazepínicos de los receptores de BZD, no se han observado interacciones con otros depresores del SNC, la farmacocinética de las BZD permanece inalterada en presencia del "Anexate". **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** No se han observado síntomas de sobredosificación ni siquiera tras la administración de 100 mg I.V. Respecto a los fenómenos de privación atribuibles a los agonistas, cf. posología habitual. **OBSERVACIONES:** Cuando se utilice en anestesiología al final de una operación, no debe inyectarse "Anexate" hasta la desaparición de los efectos de los miorelajantes periféricos. **CONSERVACION:** Protéjase del calor. **PRESENTACIONES Y PVP:** Ampollas de 5 ml con 0,5 mg. PVL: 10.215 pts. PVP (IVA): 17.553 pts. Reg. DGFP n° 57806. Ampollas de 10 ml con 1 mg PVL: 17.543,9 pts. PVP(IVA): 30.146 pts. Reg. DGFP n° 57807.

ple o tan sólo dilatación de vaso responsable de los síntomas, que es indetectado generalmente por los cambios EKG durante las crisis de dolor. No obstante la consideración del conjunto de la experiencia publicada revela que el porcentaje de éxito en la angina inestable es inferior al obtenido en la angina estable (76% frente a 90%) y la incidencia de cirugía urgente es más alto (12% frente a menos del 6%)<sup>18</sup>. El aumento en la incidencia de complicaciones se basa en el sustrato anatomopatológico de estos enfermos: placa fisurada o ulcerada con contenido trombótico (denominada placa complicada). La irritación mecánica a este nivel se complica frecuentemente tras la dilatación con oclusión.

De Feyter<sup>19</sup> aparece como gran defensor de la técnica en el manejo de los pacientes con angina inestable. Sus resultados publicados recientemente, contemplan un año de seguimiento de enfermos a los que se les aplicó esta técnica. En su trabajo se recoge un mayor riesgo de complicaciones respecto a enfermos estables, sin embargo en los enfermos cuyo resultado inicial fue favorable, un año después, entre un 70-75% permanecían libres de síntomas.

**B. La Cirugía de Injertos Aortocoronarios** es la otra forma de revascularización para enfermos con angina inestable. Actualmente no están claras las indicaciones de cirugía en estos pacientes. Estudiando sus resultados se ha visto que no hay clara evidencia que la cirugía disminuya la mortalidad y la incidencia de IAM.

Entre los pacientes con angina inestable, se ha visto que no hay diferencias en la incidencia de IAM (12.2 frente a 11.7%) y supervivencia a dos años (92% vs 95%) con tratamiento médico o quirúrgico respectivamente. Sólo aquellos pacientes con fracción de eyección entre 0.30-0.59 tuvieron mayor supervivencia en el grupo quirúrgico. La mortalidad operatoria se sitúa entre el 0.98% y 10.3%<sup>20</sup>. Es importante recordar el efecto negativo que el sexo femenino, la diabetes y la edad superior a 65 años tiene sobre el riesgo quirúrgico.

**C. Angioplastia o cirugía?** A favor de la angioplastia se encuentra la menor agresividad, el menor tiempo de hospitalización, el menor coste y la posibilidad de repetir el procedimiento en caso de reestenosis. A favor de la cirugía, la posibilidad de corregir defectos asociados y el mejor resultado en cuanto a permeabilidad tardía. A la vez de estas consideraciones, se deben plantear tres grandes puntos, individualizados en cada paciente:

1. Extensión de la revascularización. En casos de estenosis localizada con afección de 1 o 2 vasos, proximales, concéntricas, cortas, la angioplastia proporciona revascularización adecuada. En muchos pacientes con enfermedad de 3 vasos o lesiones difusas de dos, sobre todo cuando existe un vaso ocluido con circulación distal adecuada, la angioplastia no puede ofrecer una revascularización de la misma magnitud que la cirugía. Otras veces la circulación distal no permite revascularización quirúrgica integral y la



angioplastia con sólo revascularización parcial proporciona un alivio adecuado. Del mismo modo, un paciente con un vaso ocluido, sobre un territorio asinérgico, se puede beneficiar de angioplastia sobre otros vasos con estenosis severa del que dependen los síntomas, sin necesidad de revascularizar el primero.

2. Riesgo de la angioplastia. Es el derivado de la oclusión aguda del vaso y depende de la cantidad de miocardio en riesgo y de las características de la lesión. Cuando se considera la enfermedad multivaso, se debe evaluar el riesgo de cada lesión por separado. La probabilidad de complicaciones es mayor en el sexo femenino y en diabéticos, factores que también suponen un aumento adicional del riesgo para la cirugía, como se ha comentado previamente.

3. Edad del enfermo. En pacientes jóvenes, en los que es fácil prever una progresión de la enfermedad coronaria es preferible indicar la angioplastia intentando retrasar los problemas derivados de una reintervención quirúrgica. Hay que recordar que aproximadamente un 50% de los puentes coronarios se encuentran ocluidos a los 10 años. Del mismo modo y por encima de los 70 años, cuando la mortalidad quirúrgica y las complicaciones postoperatorias son sustancialmente mayores que en la población de menor edad, es preferible indicar angioplastia, que en muchos casos no asegura revascularización a largo plazo pero mejora la angina en el paciente de difícil control médico.

Actualmente es una indicación quirúrgica y contraindicación para la angioplastia la estenosis del tronco principal izquierdo no protegido. Probablemente la estenosis severa de un vaso principal (fundamentalmente descendente anterior), sobre todo cuando es larga por la alta incidencia de reoclusiones y por el alto riesgo para dilatación dependiente del miocardio que amenaza, sea una indicación para injerto con arteria mamaria de primera intención. Las oclusiones totales antiguas (de más de tres meses) y la enfermedad difusa crónica de los injertos de vena safena son contraindicaciones para la angioplastia.

Futuras novedades en el campo de la cardiología intervencionista como son la destrucción de la placa de ateroma mediante láser intracoronario y la colocación de prótesis que mantienen la permeabilidad intravascular ("stent" intracoronario) se encuentran aún en fase de desarrollo.

Para terminar diremos que el excelente desarrollo de la cardiología clínica, intervencionista y quirúrgica en relación con la enfermedad coronaria no debe hacernos olvidar que actúan sobre la fase sintomática de la enfermedad y por tanto, cualquier intervención en esta fase es puramente paliativa. Hay que subrayar que el único ataque racional y definitivo, se debe dirigir a la prevención primaria y secundaria, actuando sobre los factores de riesgo y modificando en sentido positivo, los mecanismos de la formación de la placa de ateroma por medios farmacológicos.

Agradecimiento a la Sra. Emilia Rodríguez López por su colaboración en la confección de este original.

## Bibliografía

1. PATTERSON DL. *Management in unstable angina*. Postgrad Med J 1988, 64 (750): 271.
2. GRUPO DE TRABAJO DE LA ANGINA DE PECHO DE LA SEC. Revista Española de Cardiología 1988. 41 (6): 327.-
3. BRAUNWALD E. *Unstable angina: a classification*. Circulation 1989, 80 (2): 410.
4. ZARCOP P. y SAENZ de la CALZADAC. *Fisiopatología de la Cardiopatía isquémica*. En: Avances en Cardiopatía Isquémica. Ediciones Doyma, 1989.
5. FUSTER V, CHESEBRO JM. *Coronary atherosclerotic disease: pathogenesis and antithrombotic therapy*. Highlights, 1986, 1: 10.
6. LEVINE DC, FALLON JT. *Significance of the angiographic morphology of localized coronary stenosis. Histopathologic correlations*. Circulation 1982, 66: 316.
7. GORLIN R, FUSTER V, AMBROSIO JA. *Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes*. Circulation 1986, 74: 6.
8. PAPAPIETRO SE, NIESS GS, PAINE TD et al. *Transient electrocardiographic changes in patients with unstable angina: relation to coronary arterial anatomy*. Am J Cardiol 1980, 46: 28.
9. GARCÍA HOLL M, TOMÁS ABADAL L. *Atherosclerosis. Cardiopatía isquémica: angina*. En: Cardiología, Bayes y Soler. Ediciones Doyma, 1986.
10. LEWIS HA, DAVIS JV et al. *Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Ad. Cooperative Study*. N Engl J Med 1983, 309: 396.
11. CAIRNS JA, GENT M, SINGER J et al. *Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina*. N Engl J Med 1985, 313: 1369.
12. SANSAM, CERNIGLIARO C, BOLOGNESE L, et al. *Angiographic morphology and response to therapy in unstable angina*. Clin Cardiol 1988, 11 (3): 121.
13. THEROUX P, OUMET H, McCANS J et al. *Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina*. N Engl J Med 1988, 319 (17): 1105.
14. ROMAN W, DESANCTIS AND ADOLPH M HUTTER. *Angina pectoris: pathophysiology and Medical Management*. En: The Practique of Cardiology, cap 11, pag 359. Little, Brown Company. Boston 1989.
15. GOLD HK, JHONS JA, LEINBACH RC et al. *A randomized, blinded, placebo controlled trial of recombinant human tissue-type plasminogen activator in patients with unstable angina pectoris*. Circulation 1987, 75: 1192.
16. JACOB I. HAFT, BRUCE J. HAIK, JONATHAN E GOLDSTEIN and NICHOLAS E BRODYN. *Development of significant coronary artery lesion in areas of minimal disease*. Chest 1988, 94: 731.
17. KING III SB. *Selection for coronary angioplasty: 1977-1987*. Eur Heart J 1987, 8 (supl 2): 209.
18. QUINGLEY PJ. *Percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable angina*. Br Heart J 1986. 55: 227.
19. DE FEYTER PJ, SURYAPRANATA H, ZIJLSTRA F et al. *Coronary angioplasty for unstable angina*. Presse Med 1988, 17(20): 1015.
20. LUCHI RJ, SCOTT JM, DENPRESS RM and the PRINCIPAL INVESTIGATORS AND THEIR ASSOCIATES OF VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVA STUDY n 28. *Comparasion of medical and surgical treatment for unstable angina*. N Engl. J Med 1987, 316: 977.