

Utilidades terapéuticas de la ranolazina en la cardiopatía isquémica

Alberto Cordero, Pilar Agudo y Vicente Bertomeu-Martínez

Departamento de Cardiología. Hospital Universitario de San Juan. San Juan de Alicante. Alicante. España.

La angina crónica estable afecta en torno al 6,7% de las mujeres y el 5,7% de los varones; además, la angina estable supone cerca de un tercio de las formas de cardiopatía isquémica y es uno de los síntomas que más limita la calidad de vida. La ranolazina proporciona una nueva estrategia antianginosa que ejerce sus principales acciones previniendo la sobrecarga patológica de sodio y calcio intracelulares desencadenadas por la isquemia miocárdica; como consecuencia, no afecta a la frecuencia cardíaca y la presión arterial ni facilita la aparición de arritmias. La ranolazina aumenta el tiempo de ejercicio hasta la aparición de angina y disminuye el número de crisis de angina y la necesidad de tratamiento con nitratos. El único ensayo clínico realizado en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST mostró una reducción significativa en la isquemia recurrente y tendencia a disminuir la mortalidad. Por último, la ranolazina es bien tolerada y no produce efectos secundarios graves ni taquicardias ventriculares.

Palabras clave: Ranolazina. Angina. Isquemia miocárdica.

Therapeutic Value of Ranolazine in Ischemic Heart Disease

Chronic stable angina affects 6.7% of women and 5.7% of men. In addition, the condition predominates in one-third of all forms of ischemic heart disease and is one of the symptoms that can have the greatest impact on quality of life. Ranolazine provides a new form of antianginal therapy whose principle effect is to prevent the pathological intracellular sodium and calcium overload that results from myocardial ischemia. Consequently, the drug does not affect the heart rate or blood pressure, or induce arrhythmias. Ranolazine increases the duration of physical activity achievable before the onset of angina and decreases both the number of angina attacks and the need for nitrates. The only clinical trial of ranolazine performed in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome demonstrated a significant reduction in recurrent ischemia and a trend towards lower mortality. Lastly, ranolazine is well tolerated, has no serious side effects, and does not induce ventricular tachycardia.

Key words: Ranolazine. Angina. Myocardial ischaemia.

INTRODUCCIÓN

Las mejoras en el tratamiento de la fase aguda de la cardiopatía isquémica han reducido enormemente la mortalidad hospitalaria de estos procesos^{1,2}, pero han producido un aumento de la prevalencia de pacientes con cardiopatía isquémica crónica atendidos en las consultas médicas³⁻⁵ o remitidos a las unidades de hemodinámica para tratamiento percutáneo de su enfermedad coronaria^{6,7}. Los pacientes con cardiopatía isquémica crónica son, además, un colectivo en el que es especialmente importante instaurar las medidas y los tratamientos de prevención secundaria para conseguir los objetivos de control de los factores de riesgo cardiovascular, puesto que esto mejora significativamente su pronóstico y su calidad de vida⁸⁻¹⁰.

La angina crónica estable es una de las formas más prevalentes de cardiopatía isquémica. Se estima que en el mundo afecta al 6,7% de las mujeres y el 5,7% de los varones¹¹. En España, diferentes registros han mostrado que la prevalencia de angina estable es del 7,5%¹² y que la angina estable supone cerca de un tercio de las formas de cardiopatía isquémica de los pacientes atendidos en consultas externas¹³. La angina de pecho es uno de los principales limitantes de la calidad de vida de los pacientes con cardiopatía isquémica⁹, por lo que el control sintomático de estos pacientes es un objetivo primario del tratamiento médico.

PREVALENCIA DE LA ANGINA CRÓNICA ESTABLE

Un reciente metaanálisis¹¹ de los estudios que analizaron la angina estable muestra que la prevalencia poblacional media en varones es del 5,7% (0,76%-15,1%) y en mujeres, del 6,7% (0,73%-14,4%). Además, se observó que en todos los estudios la prevalencia de angina en varones se correla-

Correspondencia: Dr. A. Cordero.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de San Juan.
Carretera Alicante-Valencia. 03550 San Juan de Alicante. Alicante.
España.
Correo electrónico: acordero@coma.es

ABREVIATURAS

ATP: adenosintrifosfato.
HbA_{1c}: glucohemoglobina.

ciona con la prevalencia en mujeres (coeficiente de correlación $r = 0,8$), aunque siempre es superior en las mujeres. Por otra parte, se observó que la presencia de angina estable se correlaciona estrechamente con la mortalidad por infarto de miocardio en cada país, tanto en mujeres ($r = 0,27$; $p = 0,03$) como en varones ($r = 0,42$; $p < 0,01$).

En España contamos con el registro PANES (Prevalencia de Angina Estable en España)¹², que se realizó en 1995-1996 en una muestra representativa de más de 10.000 individuos con edades de 45 a 74 años. La prevalencia de angina hallada fue del 7,5% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 7%-8%), con diferencias significativas entre las diferentes comunidades autónomas. Al igual que en el citado metaanálisis, la prevalencia de angina fue significativamente superior en las mujeres. El metucioso diseño del estudio permitió demostrar que había buena correlación entre la prevalencia de angina y la mortalidad por cardiopatía isquémica o enfermedades cardiovasculares en cada comunidad autónoma; igualmente, se observó que la prevalencia de angina se correlacionaba con mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

Más recientemente, el registro TRECE (Tratamiento de la Enfermedad Coronaria en España)¹³ ha demostrado que la angina crónica es-

table representa cerca de un tercio de los pacientes con cardiopatía isquémica, y es más frecuente en los pacientes atendidos por especialistas en cardiología¹⁴. En este registro, los pacientes que referían tener crisis de angina tenían edades similares a las de los asintomáticos y fueron más frecuentemente mujeres, fumadores activos e hipertensos; es importante resaltar que el antecedente de revascularización coronaria, tanto percutánea como quirúrgica, fue igual de prevalente en los pacientes con y sin crisis de angina, y que el control de todos los factores de riesgo fue inferior en los pacientes sintomáticos. Uno de los resultados más relevantes de ese registro fue que a los pacientes que referían angina se les aumentó de forma significativa el número de fármacos durante la visita médica, como era lógico, especialmente los antianginosos como los bloqueadores beta, los nitratos y los antagonistas del calcio, pero también los considerados parte del tratamiento médico óptimo, como antiagregantes y estatinas. El análisis multivariable mostró que la angina se asociaba a la prescripción de más tratamiento médico óptimo de la cardiopatía isquémica (*odds ratio* [OR] = 1,6; IC del 95%, 1,27-2,04; $p < 0,01$).

EFICACIA CLÍNICA DE LA RANOLAZINA EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Los mecanismos patogénicos de la isquemia miocárdica y los efectos de la ranolazina ya se han expuesto en otros artículos de esta monografía. Cabe destacar que el principal efecto de la ranolazina es inhibir la corriente tardía de sodio para evitar la sobrecarga intracelular de sodio y calcio (fig. 1). De este hecho se derivan sus dos mecanismos terapéu-

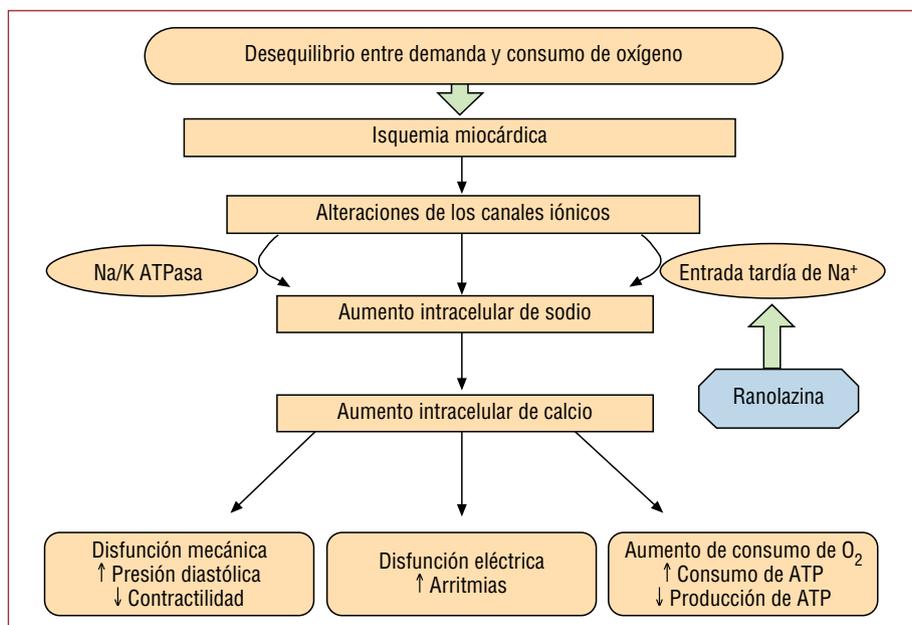


Fig. 1. Mecanismos fisiopatológicos de daño celular desencadenados por la isquemia miocárdica y puntos de acción de la ranolazina.

TABLA 1. Principales características de los ensayos realizados con ranolazina en el contexto de la cardiopatía isquémica

	MARISA	CARISA	ERICA	MERLIN-TIMI 36
Contexto clínico	Angina crónica estable	Angina crónica estable	Angina crónica estable	Síndrome coronario agudo sin elevación del ST
Esquema de tratamiento	Monoterapia frente a placebo	Asociación a atenolol, amlodipino o diltiazem	Ranolazina o placebo añadidos a amlodipino	Ranolazina frente a placebo
Dosis de ranolazina	500, 1.000, 1.500 mg/12 h	750 o 1.000 mg/12 h	1.000 mg/12 h	Infusión intravenosa y 1.000 mg/12 h
Pacientes, n	175	823	656	6.560
Seguimiento	1 año	12 semanas	6 semanas	348 días
Objetivo primario	Cambios en la duración del ejercicio	Duración del ejercicio físico	Frecuencia de los episodios de angina	Muerte cardiovascular, infarto o isquemia recurrente
Principal resultado	Aumento en 24, 34 y 46 s en la duración de ejercicio	Aumento del tiempo de ejercicio y aparición de angina e isquemia	Reducción en el número de episodios de angina y necesidad de nitratos	Tendencia a reducción de la mortalidad y reducción de isquemia recurrente

tics principales: mejorar el flujo coronario y mantener la homeostasis intracelular^{15,16}.

Se han realizado tres ensayos clínicos con ranolazina en el contexto de la angina crónica estable¹⁷⁻¹⁹, uno en el síndrome coronario agudo²⁰ y un registro observacional²¹; las características fundamentales de estos estudios se muestran en la tabla 1. El estudio MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina)¹⁷ incluyó a 191 pacientes con ergometría limitante por angina aleatorizados a placebo o monoterapia con ranolazina dos veces al día, con dosis de 500, 1.000 o 1.500 mg. El objetivo primario del estudio fue evaluar la duración total del ejercicio y los secundarios, el tiempo hasta la aparición de angina y la depresión de 1 mm del segmento ST. Se observó un alargamiento

medio en el tiempo de ejercicio de 24, 34 y 46 s con las dosis de 500, 1.000 y 1.500 mg de ranolazina, respectivamente, respecto a placebo.

El estudio CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina)¹⁸ evaluó el efecto de añadir ranolazina, frente a placebo, en pacientes con angina crónica estable tratados con atenolol, amlodipino o diltiazem. Se evaluaron dos dosis de ranolazina, y el objetivo primario fue la duración del ejercicio físico en pruebas de esfuerzo. Como se muestra en la figura 2, tanto la dosis de 750 mg como la de 1.000 mg consiguieron un aumento significativo del tiempo de ejercicio respecto a la exploración basal y superior que con placebo. Además, se observó una reducción de los episodios de angina en los pacientes tratados con ranolazina

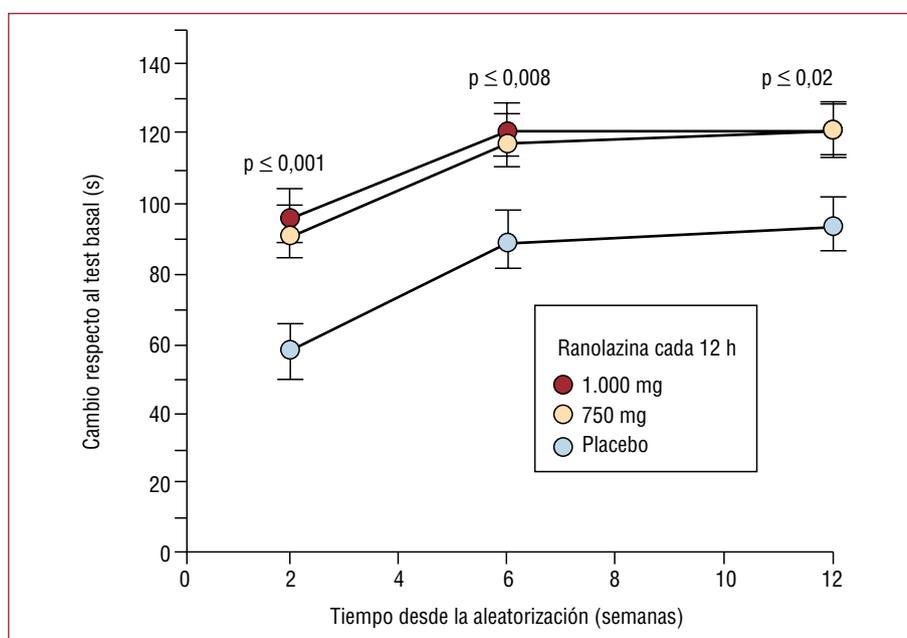


Fig. 2. Evolución en la media de minutos de ejercicio que realizaron los pacientes del estudio CARISA¹⁸.

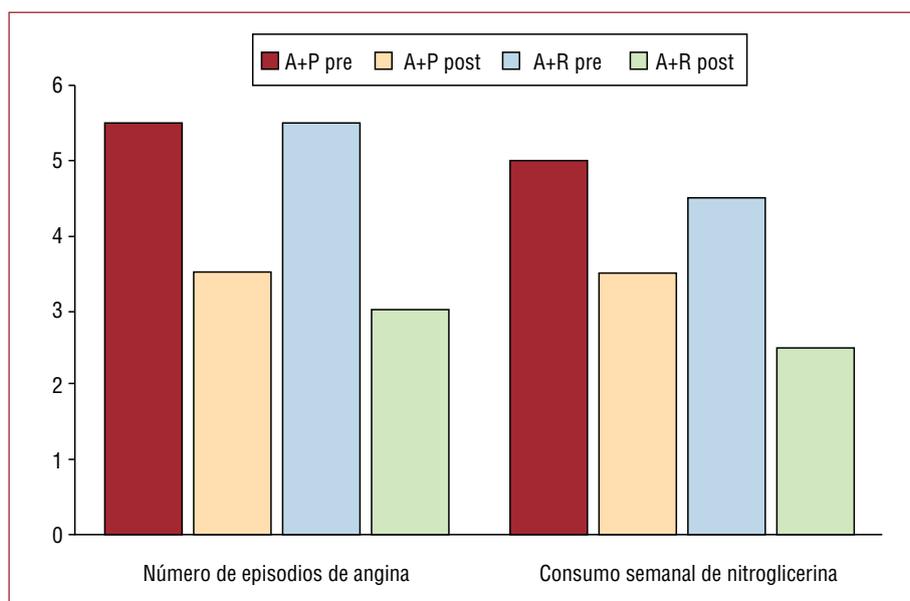


Fig. 3. Cambios respecto a la situación basal en los pacientes tratados con amlodipino (A) y placebo (P) o ranolazina (R) del estudio ERICA¹⁹.

superior que con placebo, con una media de 1 episodio menos por semana.

El estudio ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina)¹⁹ tuvo como objetivo analizar la reducción de episodios de angina referidos por los pacientes con síntomas de angina crónica estable que tenían enfermedad coronaria o isquemia miocárdica objetivada con pruebas de imagen que ya estaban recibiendo tratamiento con 10 mg diarios de amlodipino. Se realizó un seguimiento de 6 semanas, finalizado el cual se observó que los pacientes tratados con ranolazina presentaron menos episodios semanales de angina y menos necesidad de nitroglicerina sublingual (fig. 3); además, se observó menor limitación funcional por la angina, valorada mediante el Seattle Angina Questionnaire,

en comparación con placebo y especialmente en los pacientes que tenían más episodios de angina al inicio del estudio.

El efecto de la ranolazina en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST se evaluó en el estudio MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes)²⁰. Se incluyó a 6.560 pacientes aleatorizados a placebo o a un protocolo de ranolazina intravenosa seguida de tratamiento oral durante 1 año. El objetivo principal fue la combinación de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio e isquemia recurrente, que mostró una tendencia a aparecer menos frecuentemente en los pacientes tratados con ranolazina (fig. 4); el único objetivo secundario que se

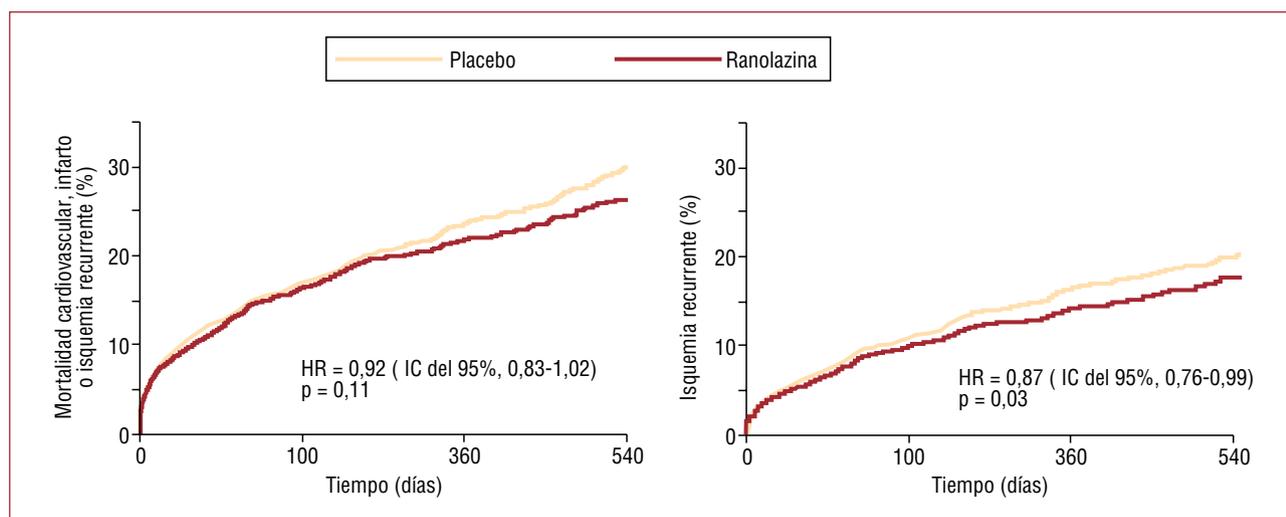
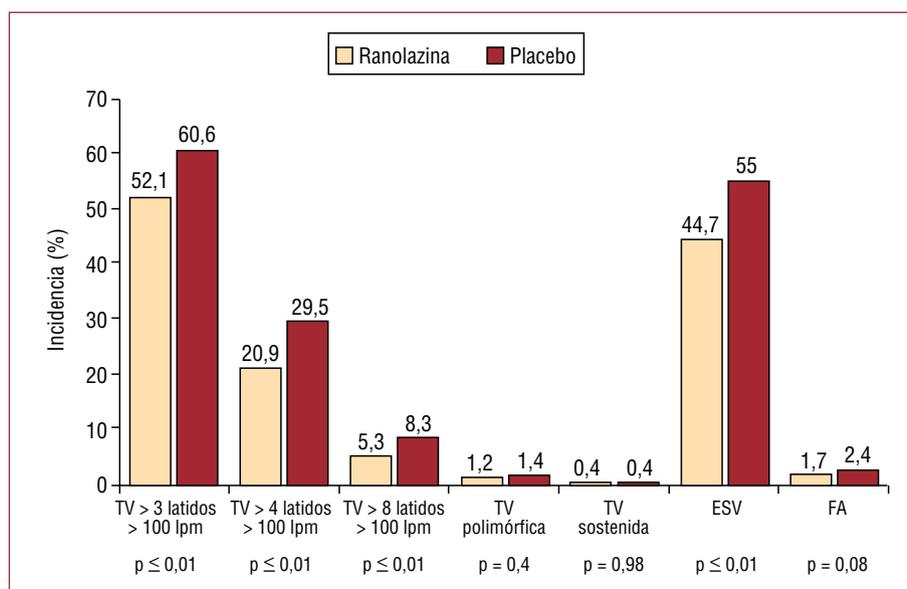


Fig. 4. Objetivos primarios y secundarios del estudio MERLIN-TIMI 36²⁰, realizado en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Fig. 5. Incidencia de arritmias en el estudio MERLIN-TIMI 36²². ESV: extrasistolia supraventricular; FA: fibrilación auricular; TV: taquicardia ventricular.



redujo significativamente con ranolazina fue la isquemia recurrente. Un análisis posterior, especificado en el protocolo del estudio, demostró que durante la fase hospitalaria los pacientes tratados con ranolazina presentaron menor incidencia de arritmias ventriculares y extrasistolia supraventricular, pero no de fibrilación auricular (fig. 5)²². A los 12 meses de seguimiento no se observó ninguna diferencia en la incidencia de muerte súbita.

Otro subanálisis del estudio MERLIN-TIMI 36 analizó los efectos en el metabolismo de los hidratos de carbono en las dos ramas de tratamiento, y se observó que a los 4 meses de seguimiento la ranolazina redujo la glucohemoglobina (HbA_{1c}) del 6,2 al 5,9% (p < 0,001), tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos²³; la reducción fue superior en los pacientes diabéticos, del 7,5 al 6,9% (p < 0,001). También se observó que el tratamiento con ranolazina redujo la isquemia recurrente en los diabéticos (OR = 0,75; IC del 95%, 0,61-0,93). Por otro lado, la aparición de hiperglucemia > 110 mg/dl o HbA_{1c} > 6% también se redujo con ranolazina. Además, no se registraron episodios de hipoglucemia atribuibles a la ranolazina.

El efecto del tratamiento con ranolazina en los pacientes con SCASEST y angina previa también pudo analizarse en otro subanálisis, puesto que el 54% de los pacientes incluidos en el estudio MERLIN-TIMI 36 tenían el antecedente de angina previa. En este grupo de pacientes la incidencia de la variable principal fue menor en los pacientes tratados con ranolazina en comparación con placebo (25,2 frente al 29,4%; HR: 0,86; IC del 95%, 0,75-0,97; p = 0,017)²⁴; además, este efecto fue debido principalmente al impacto de la ranolazina sobre la

isquemia recurrente. Este resultado es consistente con el resultado en la cohorte total, si bien en este subgrupo la diferencia es mayor y significativa, en comparación con el grupo total del estudio.

Por último, los pacientes que habían completado los estudios MARISA o CARISA fueron invitados a participar en el programa ROLE (Ranolazine Open Label Experience)²¹, un registro clínico de seguimiento y tratamiento abierto. Los investigadores podían administrar dosis de ranolazina entre 500 y 2.000 mg/12 h en función de la respuesta clínica de los pacientes, que fueron seguidos durante 2 años. Se comprobó la buena tolerancia al tratamiento crónico con ranolazina y se obtuvo más información sobre los efectos secundarios más frecuentes asociados a este tratamiento. La tasa de abandono a los 2 años fue del 26,6%, y las causas principales fueron la aparición de efectos secundarios (9,7%) y las decisiones del médico responsable o del paciente (6%) o el fallecimiento (4,6%). Se observó que la edad > 64 años se asociaba independientemente a mayores tasas de abandono del tratamiento y, por el contrario, la presencia de insuficiencia cardíaca crónica estable se relacionó con mejor cumplimiento terapéutico. Respecto a los hallazgos del electrocardiograma, no se observaron alteraciones significativas en los intervalos PR ni QT. Sí se pudo cuantificar un alargamiento del intervalo QT, una media de 2,4 ms respecto al inicio del tratamiento (p < 0,01); únicamente 6 pacientes presentaron intervalos QT > 500 ms y no se observó ninguna taquicardia tipo *torsades de pointes*. La determinación de concentraciones séricas de electrolitos no mostró ninguna alteración en los días cercanos a detectarse las alteraciones del QT.

TABLA 2. Efectos secundarios registrados en el programa ROLE²¹

Efecto secundario	Pacientes, n (%)
Angina de pecho	111 (14,9)
Mareo	88 (11,8)
Estreñimiento	81 (10,9)
Edemas periféricos	62 (8,3)
Angina inestable	53 (7,1)
Astenia	52 (7)
Hipertensión	48 (6,4)
Tos	45 (6)
Dolor torácico	44 (5,9)
Náuseas	42 (5,6)
Cefalea	41 (5,5)
Infarto de miocardio	37 (5)
Diabetes mellitus	37 (5)
Lumbalgia	36 (4,8)
Anemia	34 (4,6)
Artralgias	33 (4,4)
Disnea	32 (4,3)
Vértigo	32 (4,3)
Catarro	31 (4,2)
Diarrea	28 (3,8)

Efectos secundarios

Analizando conjuntamente los ensayos en que se ha empleado ranolazina, se puede observar que su tolerabilidad es buena y la aparición de efectos secundarios graves, muy poco frecuente. Hay que destacar que todos los pacientes incluidos en estos ensayos presentaban síntomas limitantes de angina, lo cual explicaría que el efecto secundario registrado más frecuentemente sea la angina de pecho (tabla 2). Como ya se ha mencionado, no se ha atribuido ningún caso de taquicardia ventricular ni muerte súbita al tratamiento con ranolazina; además, ninguno de los efectos secundarios más frecuentes asociados al tratamiento (mareos, náuseas, astenia o estreñimiento) fue grave ni comprometió la situación clínica de los pacientes.

CONCLUSIONES

La ranolazina es una nueva estrategia antianginosa que ejerce sus principales acciones previniendo la sobrecarga patológica de sodio y calcio intracelulares desencadenada por la isquemia miocárdica; como consecuencia, no afecta a la frecuencia cardíaca y la presión arterial ni facilita la aparición de arritmias. La ranolazina aumenta el tiempo de ejercicio hasta la aparición de angina y disminuye el número de crisis de angina y la necesidad de tratamiento con nitratos. Se ha demostrado en el SCASEST que reduce la isquemia recurrente, pero

no la mortalidad. Además, la ranolazina es bien tolerada y no produce efectos secundarios graves.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Heras M, Marrugat J, Aros F, Bosch X, Enero J, Suarez MA, et al. Reducción de la mortalidad por infarto agudo de miocardio en un periodo de 5 años. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:200-8.
- Cubbon RM, Wheatcroft SB, Grant PJ, Gale CP, Barth JH, Sapsford RJ, et al. Temporal trends in mortality of patients with diabetes mellitus suffering acute myocardial infarction: a comparison of over 3000 patients between 1995 and 2003. *Eur Heart J.* 2007;28:540-5.
- Davies AR, Smeeth L, Grundy EM. Contribution of changes in incidence and mortality to trends in the prevalence of coronary heart disease in the UK: 1996-2005. *Eur Heart J.* 2007;28:2142-7.
- Rodríguez Artalejo F, López García E, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas Banegas JR, Lafuente Urdinguio PJ, Domínguez Rojas V. La transición de la cardiopatía isquémica aguda a la crónica en España, 1980-1994. *Prev Med.* 2002;34:72-81.
- Dewilde S, Carey IM, Richards N, Whincup PH, Cook DG. Trends in secondary prevention of ischaemic heart disease in the UK 1994-2005: use of individual and combination treatment. *Heart.* 2008;94:83-8.
- Pérez-Vizcayno MJ, Hernández-Antolín RA, Alfonso F, Bañuelos de LC, Escaned J, Jiménez P, et al. Evolución en los últimos 20 años en el perfil demográfico, epidemiológico y clínico, técnica y resultados de los procedimientos coronarios percutáneos. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:932-42.
- Dilmanian H, Aronow WS, Kaplan S, Pucillo AL, Weiss MB, Kalapatapu K, et al. Comparison of age, body mass index, and frequency of systemic hypertension and diabetes mellitus in patients having coronary angioplasty in 1996 versus in 2006. *Am J Cardiol.* 2007;100:1224-6.
- Daly C, Clemens F, Lopez-Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J.* 2006;27:1298-304.
- Hlatky MA, Boothroyd DB, Melsop KA, Brooks MM, Mark DB, Pitt B, et al. Medical costs and quality of life 10 to 12 years after randomization to angioplasty or bypass surgery for multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2004;110:1960-6.
- Rogers AM, Ramanath VS, Grzybowski M, Riba AL, Jani SM, Mehta R, et al. The association between guideline-based treatment instructions at the point of discharge and lower 1-year mortality in Medicare patients after acute myocardial infarction: the American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) initiative in Michigan. *Am Heart J.* 2007;154:461-9.
- Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyorala K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation.* 2008;117:1526-36.
- Lopez-Bescos L, Cosin J, Elosua R, Cabades A, De los Reyes M, Aros F, et al. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España: estudio PANES. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:1045-56.

13. Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazon P, Aznar J, Bueno H. Control de los factores de riesgo y tratamiento de la cardiopatía isquémica: Registro TRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:807-11.
14. Cordero A, Bertomeu-Martinez V, Mazon P, Quiles J, Aznar J, Bueno H. Differences in medical treatment of chronic coronary heart disease patients according to medical specialities. *Cardiovasc Ther*. 2009;27:173-80.
15. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM, et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation*. 2004;110:904-10.
16. Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet*. 2008;372:1335-41.
17. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1375-82.
18. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:309-16.
19. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:566-75.
20. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1775-83.
21. Koren MJ, Crager MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1027-34.
22. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation*. 2007;116:1647-52.
23. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation*. 2009;119:2032-9.