Angina de pecho estable. Trascendencia clínica en la era de la intervención, limitaciones y avances actuales de su terapia farmacológica

Joaquín J. Alonso[a] y Héctor Bueno[b]

[a]Servicio de Cardiología. Hospital de Fuenlabrada. Madrid. España.
[b]Unidad Coronaria. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La angina de pecho estable continúa siendo en la era de la revascularización un problema relevante. Su trascendencia se sustenta en su alta prevalencia (un 2-4% de la población) y en el consumo de recursos sanitarios que origina. Su pronóstico es más favorable que el de los síndromes coronarios agudos, pero origina deterioro de la calidad de vida y frecuentes problemas terapéuticos. La mortalidad anual se encuentra en torno a un 0,5-2,6% y la incidencia de infarto no fatal es del 1-2% al año. Los objetivos del tratamiento de los pacientes con angina estable son: *a)* mejorar el pronóstico previniendo el infarto de miocardio y la muerte mediante la reducción de la incidencia de eventos trombóticos agudos y el desarrollo de disfunción ventricular izquierda, y *b)* mejorar los síntomas reduciendo los episodios isquémicos y aumentar la calidad de vida. El tratamiento antianginoso frecuentemente es subóptimo por un bajo grado de adhesión a las guías y por los frecuentes efectos secundarios. Intervenciones destinadas a mejorar la cumplimentación de las guías y nuevos fármacos, como la ivabradina, pueden ayudar a optimizar el tratamiento de los pacientes con angina estable.

Palabras clave: *Cardiopatía isquémica. Angina de pecho.*

Stable Angina Pectoris. Clinical Relevance in the Era of Coronary Interventions and Limitations of Pharmacological Therapy

Stable angina continues to be an important problem, even in the era of coronary revascularization. Its significance lies in its high prevalence (i.e., 2–4 % of the population) and its impact on health resources. Although the prognosis of stable angina is more favorable than that of acute coronary syndrome, angina leads to a deterioration in quality of life and to frequent problems with therapy. Annual mortality is some 0.5–2.6% and the incidence of nonfatal myocardial infarction is 1–2% a year. The aims of treatment in patients with stable angina are: 1) to improve prognosis by preventing myocardial infarction and death by reducing the incidence of acute thrombotic events and by countering the development of left ventricular dysfunction, and 2) to improve symptoms by reducing the number of ischemic episodes and improving quality of life. Antianginal treatment is frequently suboptimal because of a low level of adherence to treatment guidelines, which also results in frequent side effects. Interventions aimed at increasing guideline adherence and new drugs, such as ivabradine, can help improve treatment in patients with stable angina.

Key words: *Coronary artery disease. Angina pectoris.*

INTRODUCCIÓN

La angina de pecho estable es la expresión clínica más común de la cardiopatía isquémica crónica sintomática[1] y la manifestación inicial de la enfermedad coronaria en más de la mitad de los pacientes[2]. Como reconoce el reciente documento sobre el manejo de la angina de pecho estable de la Sociedad Europea de Cardiología[3], esta entidad no ha recibido la misma atención en los últimos años que las diferentes formas clínicas del síndrome coronario agudo (SCA), ni desde el punto de vista de la investigación fisiopatológica, epidemiológica o de su tratamiento ni desde la ordenación y crítica de los nuevos conocimientos que se tiene de ella. Las razones de este menor interés por la angina crónica estable por parte de la comunidad cardiológica son: *a)* el menor avance en el conocimiento de sus mecanismos y terapéuticas en las últimas décadas en relación con el SCA; *b)* las dificultades que conlleva la investigación en este campo (pacientes no hospitalizados,

Correspondencia: Dr. J.J. Alonso.
Servicio de Cardiología. Hospital de Fuenlabrada.
Camino del Molino, 2. 28942 Fuenlabrada. Madrid. España.
Correo electrónico: jalonso.hflr@salud.madrid.org

ABREVIATURAS

IECA: inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina.
SCA: síndrome coronario agudo.
SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento T.

dificultades en el desarrollo de definiciones claras y en la cuantificación de sus parámetros clínicos), y *c)* la inadecuada percepción de que tiene una menor importancia al ser su pronóstico más favorable que el del SCA.

Sin embargo, la angina estable continúa siendo un problema relevante, no sólo por su frecuencia, sino por los problemas que conlleva el tratamiento antianginoso en algunos pacientes. Esta situación justifica la pertinencia de este número monográfico de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA SUPLEMENTOS y en concreto de este capítulo, que tiene como objetivo describir el papel de la angina de pecho estable en la cardiología actual, inmersa en la estrategia de la revascularización, y las bases, limitaciones y nuevas oportunidades de su manejo farmacológico y en concreto de su tratamiento antianginoso. El resto de la terapia farmacológica de la angina crónica estable, destinada fundamentalmente a la prevención secundaria y terciaria (antiagregación, estatinas, etc.) de la cardiopatía isquémica, no será más que enumerada, ya que es objeto frecuente de actualizaciones y revisiones en otras publicaciones al ser similar a la del SCA.

DEFINICIÓN

La cardiopatía isquémica crónica tiene diversas expresiones clínicas. Una de las más frecuentes es su forma asintomática. Ésta incluye a todos los pacientes que han debutado con un SCA o angina estable, han recibido un tratamiento adecuado, frecuentemente con revascularización percutánea o quirúrgica asociada, y se encuentran en el seguimiento asintomáticos y sin datos de isquemia en las pruebas de provocación. Otro grupo importante de pacientes es el formado por los asintomáticos con isquemia silente (diabéticos o pacientes que por otros mecanismos tienen isquemia de esfuerzo físico o en situaciones de estrés emocional que no se expresa clínicamente como angina o sus equivalentes). Por último, queda el subgrupo con angina de esfuerzo estable como forma inicial de manifestación de la cardiopatía isquémica o como situación residual a pesar del tratamiento realizado después de un SCA. No existen estudios que hayan analizado la frecuencia relativa de estas distintas formas clínicas de la cardiopatía isquémica estable. El tratamiento antianginoso, cuyo análisis es objeto fundamental de este artículo, afecta a las tres formas de presentación de la cardiopatía isquémica crónica mencionadas, pero especialmente a la última. En este grupo de pacientes, uno de los objetivos principales de su manejo es conseguir que el paciente deje de presentar angina, de forma que pueda realizar una actividad lo más normal posible, y es aquí donde surgen problemas para alcanzarlo.

La definición de angina de pecho crónica o estable ha permanecido sin modificaciones sustanciales desde la década de los ochenta. De hecho, la definición de las últimas guías de práctica clínica publicadas[3] (Sociedad Europea de Cardiología, 2006), como un síndrome clínico caracterizado por sensación de molestia o malestar en el tórax, las mandíbulas, los hombros, la espalda o los brazos que típicamente se desencadena por el ejercicio y se alivia con el reposo o la nitroglicerina y es atribuible a isquemia miocárdica, es similar a la propuesta en 1982 por el Grupo de Trabajo de la Angina de Pecho de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología[4] y que mantuvo en 1995 la misma Sección en sus documentos que pretendían normalizar los conceptos y la terminología[5]. En la definición contenida en las recomendaciones de ambas sociedades se aclaran dos aspectos conceptuales que son importantes. El primero es que, aunque la causa más común de la isquemia miocárdica es la enfermedad coronaria arteriosclerótica, se puede inducir isquemia miocárdica en ausencia de ésta en casos de miocardiopatía hipertrófica o dilatada, estenosis aórtica u otras afecciones inusuales en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva aterosclerótica[3]. En estos casos, las consideraciones sobre su manejo son diferentes y estas situaciones especiales no se analizan en este capítulo. El segundo se refiere a que, por definición, la angina estable es la angina de esfuerzo en cuyo patrón de presentación no ha habido cambios en el último mes de evolución. Ciertas modificaciones en el umbral anginoso, incluso algún dolor esporádico y breve en reposo, pueden ser atribuidas a variaciones en el tono vascular y no deben modificar el concepto de estabilidad[1].

TRASCENDENCIA CLÍNICA DE LA ANGINA DE PECHO ESTABLE EN LA ERA DE LA INTERVENCIÓN CORONARIA

La trascendencia clínica de una determinada afección está determinada por su incidencia y su prevalencia, su perfil clínico y su pronóstico.

Prevalencia e incidencia

Dos de los marcadores importantes de la trascendencia clínica de una enfermedad son su incidencia y prevalencia, que nos dan una idea fiel de su impacto cuantitativo. Ambas son muy difíciles de medir en el caso de la angina estable. El diagnóstico de la angina crónica se establece sobre bases clínicas fundamentalmente y, por tanto, está sometido a un grado importante de subjetividad[3]. No hay parámetros objetivos, analíticos, electrocardiográficos o de otro tipo que puedan sustituir a la evaluación de la his-

toria clínica. Esto origina las principales dificultades para la investigación de la mayoría de los aspectos de la angina de pecho estable, entre los que se encuentran su incidencia y prevalencia, y explica la variabilidad que se ha observado entre diversos estudios. La mayor parte de los estudios epidemiológicos utiliza el cuestionario de Rose y Blackburn[6], recomendado por la OMS[7], que ha demostrado ser un predictor de la morbimortalidad cardiovascular independiente de otros factores de riesgo, aunque sobrestima la prevalencia de angina de pecho. Especialmente tiene una alta tasa de falsos positivos entre las mujeres. Así, no se la debe considerar una herramienta diagnóstica, pero sí tiene un claro valor epidemiológico[1,3].

La prevalencia de angina estable en estudios comunitarios o poblacionales se incrementa con la edad desde un 0,1-1% en mujeres de 45-54 años al 10-15% en las de 65-74 años. De igual forma en los varones pasa del 2-5% de los de 45-54 años al 10-20% de los de 65-74 años. Analizando los estudios europeos, el documento más reciente de la Sociedad Europea de Cardiología[3] estima una prevalencia de angina estable en Europa que oscila entre el 2 y el 4%. La incidencia total anual de la angina estable se estima en torno al 0,5%, aunque con marcadas variaciones geográficas[3]. Así, en el último estudio[8], publicado en 2001, en el que el diagnóstico de angina se basó en la valoración clínica y exigía dolor torácico en reposo o ejercicio con alguna prueba de provocación de isquemia positiva, confirmó esta asimetría en la incidencia. La incidencia de angina en Irlanda del Norte fue del 0,5% personas/año y en Francia del 0,26% personas/año, es decir la mitad. Esta variabilidad está de acuerdo con las diferencias de mortalidad cardiovascular observadas en las distintas áreas geográficas.

En España, los principales datos sobre el impacto de la angina estable proceden de 2 estudios, el PANES[9,10] y el REGICOR[11]. Los datos generales, por grupos de edad y según el sexo, de ambos estudios se muestran en la tabla 1. Como se puede observar, la prevalencia es algo más alta en el estudio PANES que en el estudio REGICOR y que en los datos referidos en las Guías de Manejo de la Angina de Pecho Estable[3] de la Sociedad Europea de Cardiología. Así, la prevalencia media en el estudio PANES fue del 7,5% (el 7,3% en varones y el 7,7% en mujeres), con cifras que oscilan de un 5,7% en varones de 45-54 años al 8,8% en mujeres de 65-74 años, mientras que en el estudio REGICOR (incluye a pacientes de 25-74 años) fue del 2,6% en varones y del 3,4% en las mujeres, variando del 1,6% en varones de 45-54 años al 13,4% en mujeres de 65-74 años. Este último dato de alta prevalencia de angina en mujeres mayores puede ser una sobreestimación o una diferencia extrema del patrón clínico de expresión de la cardiopatía isquémica. En relación con estos datos sobre prevalencia de la angina de pecho en España es necesario comentar dos aspectos. El primero se relaciona con el hecho de que su prevalencia, como se ha descrito, es al menos igual, sino superior, a la observada en Europa. Esto contrasta sustancialmente con la incontrovertible menor mortalidad por cardiopatía isquémica de nuestro país. Obviamente, esto sólo puede explicarse porque la prevalencia observada esté sobrestimada o por la existencia en nuestro medio de algunos factores protectores (genéticos o ambientales) que hacen que la alta prevalencia de factores de riesgo en nuestro país se traduzca en una forma de cardiopatía isquémica más benigna[1,10]. El otro aspecto, al igual que cuando se considera de forma general en Europa o cualquier región mundial, es que la prevalencia es muy variable de unas regiones a otras. En el estudio PANES la mayor prevalencia correspondió a las Baleares, Valencia, Andalucía, Galicia y Asturias y la menor, al País Vasco, Navarra y Extremadura[10]. No hay información relevante sobre la incidencia de la angina de pecho en España.

TABLA 1. **Prevalencia de la angina estable en España. Resultados de los estudios PANES[9,10] y REGICOR[11]. Prevalencias por grupos de edad y sexo de ambos estudios**

	PANES		REGICOR	
Edad	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
45-54 años	5,7%	6,4%	1,6%	3,7%
55-64 años	7,9%	7,1%	4,5%	5,9%
65-74 años	8%	8,8%	6,9%	13,4%

Tiene interés el análisis de las tendencias generales de la prevalencia, que indica una disminución de la prevalencia de la angina estable en las últimas décadas[12,13], siguiendo la misma tendencia de disminución de la mortalidad cardiovascular observada en el estudio MONICA[14]. Sin embargo, la percepción subjetiva de la situación es que la frecuentación de pacientes con cardiopatía isquémica crónica en la consulta no sólo no disminuye, sino que aumenta. Parece razonable pensar que la incidencia de angina de pecho como forma de presentación de la cardiopatía isquémica en el mundo occidental disminuye por efecto de las actividades de prevención primaria. También es muy probable que el porcentaje de pacientes que quedan asintomáticos tras un episodio de SCA o tras ser diagnosticados de angina de pecho sea alto por efecto de los avances en la terapia farmacológica, la reperfusión y la prevención secundaria. Es decir, hay menos casos nuevos y de los que se producen quedan más asintomáticos. Por tanto, existen menos pacientes con angina estable y cada día más pacientes con cardiopatía isquémica crónica asintomática que acuden a revisiones y viven más años, lo que ocasiona esta percepción, probablemente real, de que hay un número alto y creciente de pacientes que se revisan en la consulta.

Pronóstico y perfil clínico

El conocimiento tanto del perfil clínico como del pronóstico de los pacientes con cardiopatía crónica estable,

especialmente de la angina de pecho estable, aporta información complementaria sobre su trascendencia. Determina la gravedad de los pacientes, el consumo de recursos para el tratamiento de su enfermedad y su impacto social.

Como se ha descrito previamente, el perfil clínico de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica es muy variado. Incluye a pacientes con angina estable o asintomáticos con isquemia demostrada que no han sido revascularizados, bien por que están en proceso de evaluación, bien porque se ha decidido así tras el análisis de su situación, y a los pacientes sintomáticos o que no han sido revascularizados. No se conoce bien la proporción relativa de cada una de sus formas. El recientemente publicado European Heart Survey of Stable Angina[15,16] es un registro promovido por la Sociedad Europea de Cardiología que aporta información actualizada sobre el perfil clínico de los pacientes que tienen angina estable y son evaluados por primera vez por un cardiólogo o de nuevo remitidos al cardiólogo para revaluación transcurrido al menos un año desde la última visita. Los criterios de inclusión exigían que el paciente no estuviera revascularizado. Este registro es voluntario y en él participaron 197 centros que incluyeron a 3.779 pacientes en marzo de 2002. Las características de los pacientes se resumen en la tabla 2, donde también se aporta información sobre cómo fue su manejo farmacológico; la figura 1 muestra cuáles fueron las exploraciones complementarias que se utilizaron en su evaluación. El registro documenta una población relativamente joven (en comparación con los pacientes con SCA, tienen una edad media inferior y hay mayor proporción de mujeres) y con alta prevalencia de factores de riesgo modificables que presentan mayoritariamente angina leve o moderada no complicada por insuficiencia cardiaca. Hay una clara discrepancia entre las recomendaciones de las guías de práctica clínica en la evaluación inicial de la hipercolesterolemia y la glucemia. Llama la atención que, a pesar de las recomendaciones, en más de la cuarta parte de los pacientes no se determinaron los lípidos en sangre y en la tercera parte no se determinó la glucemia. Por el contrario, hay buen acuerdo con las guías en la utilización de exploraciones no invasivas, como el ecocardiograma y los test de provocación de isquemia estándar y con técnicas de imagen.

Otra de las formas clínicas más frecuentes de cardiopatía isquémica crónica es la formada por los pacientes con angina estable tras la revascularización. No todos los pacientes con angina estable o SCA re-

TABLA 2. **Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el European Heart Survey of Stable Angina[15,16], así como tratamiento inicial o planeado en la evaluación inicial**

Perfil clínico	%	Tratamiento	Global (%)	España (%)
Varones	58	Ácido acetilsalicílico	78	83
Edad (años), media ± DE	64 ± 11	Estatinas	48	60
Diabetes mellitus	18	Bloqueadores beta	67	54
Hipertensión	62	Nitratos	61	66
Hipercolesterolemia	38	Antagonistas del calcio	27	25
Tabaquismo	23	IECA	40	34
Historia familiar	43	Angioplastia	8	—
Enfermedad vascular previa	7	Cirugía coronaria	6	
ACV/TIA	5			

ACV/TIA: accidente cerebrovascular previo establecido o transitorio; DE: desviación estándar; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

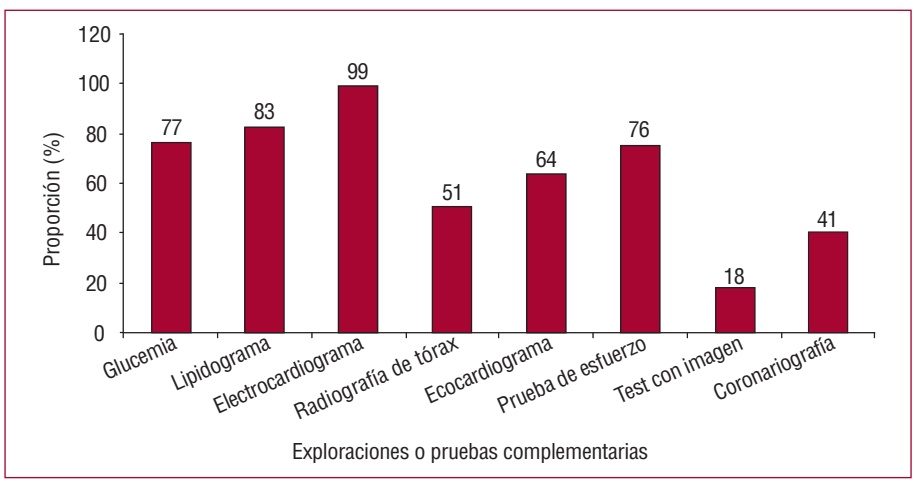

Fig. 1. Proporción de pacientes en el European Heart Survey of Stable Angina[15] en los que se han realizado o planeado exploraciones o pruebas complementarias.

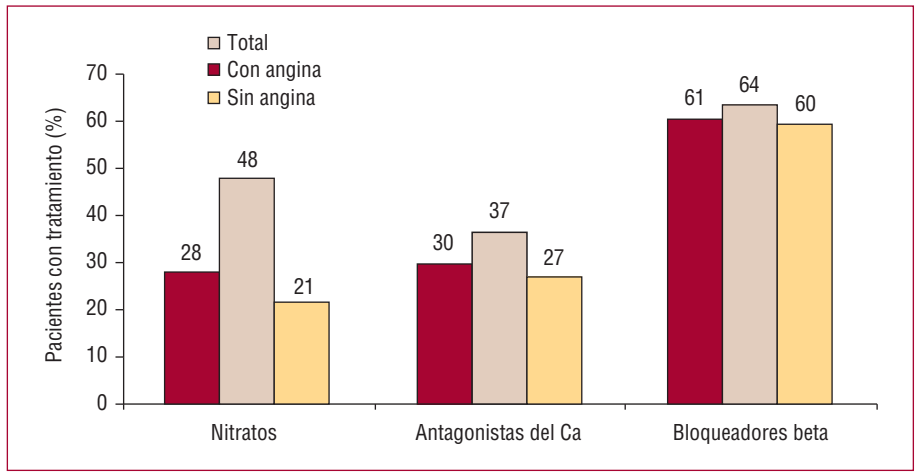

Fig. 2. Porcentaje de tratamiento con nitratos, antagonistas del calcio y bloqueadores beta de los pacientes con y sin angina del NHLBI Dynamic Registry of Coronary Interventions[17].

vascularizados están libres de eventos o de angina en el seguimiento. Una proporción sustancial de los pacientes que son tratados de forma percutánea o quirúrgica tienen posteriormente angina como consecuencia de que la revascularización no fue completa o por desarrollo de reestenosis u oclusión o estenosis de los injertos. Los datos del NHLBI Dynamic Registry of Coronary Interventions[17], que recoge información sobre la situación clínica de 1.755 pacientes sometidos a angioplastia coronaria de julio de 1997 a febrero de 1998, mostraron que al año el 26% de los pacientes tenían angina, a pesar de que se utilizaron *stents*. El desarrollo de angina fue más frecuente en los pacientes más jóvenes, en las mujeres, en los pacientes con historia de cirugía coronaria o angioplastia, antecedentes de infarto de miocardio, diabetes y enfermedad coronaria extensa.

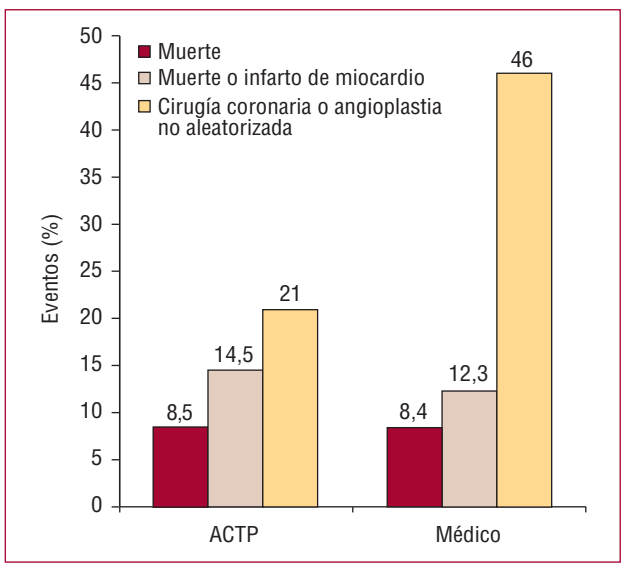

Fig. 3. Incidencia de muerte, muerte o infarto de miocardio y de angioplastia o cirugía coronaria no aleatorizada en los pacientes del estudio RITA 2[18] a una mediana de seguimiento de 7 años.

Los pacientes con angina, como parece razonable, necesitaban más tratamiento (fig. 2). Esta angina se asoció a limitación en su capacidad funcional y a empeoramiento de la calidad de vida. Por ello, Holubkov et al[17] estiman que la angina estable tras la revascularización es una situación trascendente que se debe incluir entre los parámetros de evaluación de las técnicas de revascularización. Los resultados del estudio RITA-2 analizan la evolución de 1.018 pacientes con cardiopatía isquémica fundamentalmente estable aleatorizados a angioplastia o tratamiento médico[18]. La incidencia de eventos a largo plazo (mediana de 7 años) se muestra en la figura 3, donde se observa que una proporción importante de pacientes revascularizados con angioplastia continúan con angina o se desarrolla a pesar de haber sido revascularizados. La prevalencia de angina de grado 2 o superior es baja en los pacientes tratados con angioplastia en relación con los pacientes tratados médicamente (el 19 y el 36%; $p < 0,01$), pero se igualan en torno al 25-30% a los 7 años. El estudio ARTS II[19] proporciona datos de la evolución en la época actual de los *stents* y la cirugía con conductos arteriales en la revascularización multivaso. La mortalidad y la incidencia de infarto de miocardio se muestran en la figu-

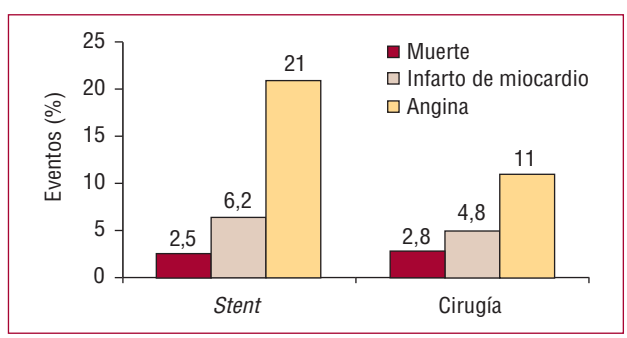

Fig. 4. Incidencia de muerte, infarto de miocardio y angina en los pacientes del estudio ARTS[19] al año.

ra 4. Las cifras de muerte e infarto son similares; sin embargo, la tasa de angina al año se duplica en los pacientes tratados con *stent* respecto a los operados (el 21 y el 11%; p < 0,001). Por lo tanto, la tasa de angina oscila tras la revascularización quirúrgica en torno al 20% en la mayoría de las series. Este grupo de pacientes probablemente es el subgrupo más numeroso de entre los que tienen angina estable en el momento actual y el que origina la mayor parte de los problemas terapéuticos. Muchos de los pacientes han agotado las posibilidades de revascularización y frecuentemente presentan una alta incidencia de comorbilidades que dificultan la instauración de tratamientos eficaces. Otro grupo de gran importancia, más por el consumo de recursos que determina que por su aspecto clínico, es el de los pacientes asintomáticos y sin isquemia tras tratamiento médico o revascularizador. Este grupo de pacientes, muy numeroso en la consulta del cardiólogo y del médico de atención primaria, ha sido poco estudiado.

La cardiopatía isquémica estable, entre las que se cuenta la angina de pecho crónica, tiene mejor pronóstico a corto plazo que las demás formas de expresión clínica de la enfermedad coronaria. Los datos más contemporáneos recogidos en las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología, ensayos clínicos (APSIS, TIBET, INVEST) y registros observacionales[3,20-23] muestran una mortalidad anual que se encuentra en torno al 0,5-2,6% y una incidencia de infarto no fatal también en torno al 1-2% al año. Esto se compara desfavorablemente con el pésimo pronóstico del SCA a corto y medio plazo. Por ejemplo, según los datos del estudio APSIS (estudio que compara la evolución a largo plazo del tratamiento de pacientes con angina estable con metoprolol y con verapamilo)[15], la mortalidad a los 5 años fue del 5,4% (grupo a metoprolol) o del 6,2% (grupo a verapamilo), mientras que en el estudio DESCARTES[24] con pacientes ingresados por SCASEST, la mortalidad de los pacientes que no eran de alto riesgo fue del 5,5%, mientras que en los de alto riesgo la mortalidad fue superior al 17%. Es decir, aun en pacientes sin alto riesgo la mortalidad a los 6 meses es similar a la de los pacientes con angina estable del estudio APSIS a los 5 años. Este buen pronóstico tiene impacto en la trascendencia de la cardiopatía isquémica crónica, ya que aumenta el consumo de recursos en la atención primaria y la especializada.

En resumen, aunque la incidencia de enfermedad coronaria disminuye, la prevalencia de la cardiopatía isquémica crónica está aumentando por la disminución de la mortalidad del SCA debido a los avances terapéuticos y al buen pronóstico de la angina estable. Esta alta prevalencia, el alto consumo de recursos sanitarios en diferentes ámbitos y las dificultades del tratamiento en algunos de sus pacientes por su perfil clínico determinan que la cardiopatía isquémica crónica sea en el momento actual una enfermedad de indudable trascendencia al comienzo de esta centuria.

BASES Y LIMITACIONES DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA

Bases de la estrategia terapéutica en la angina estable

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con angina estable están claramente especificados en las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas[1-3] y se pueden reducir a dos. El primer objetivo es mejorar el pronóstico previniendo el infarto de miocardio y la muerte mediante la reducción de la incidencia de eventos trombóticos agudos y el desarrollo de disfunción ventricular izquierda. Los cambios en el estilo de vida y la modificación de factores de riesgo, junto con intervenciones farmacológicas, pueden mejorar el pronóstico reduciendo la progresión de las placas de ateroma y estabilizándola (disminuyendo la inflamación y preservando la función endotelial) y previniendo la trombosis si se produce la rotura de la placa o la disfunción del endotelio. En algunos pacientes con enfermedad coronaria extensa y gran cantidad de miocardio en riesgo, la revascularización ha demostrado alargar la vida. El segundo objetivo de la estrategia terapéutica de la angina estable es mejorar los síntomas reduciendo los episodios isquémicos y mejorar la calidad de vida.

Las medidas generales, independientemente de las farmacológicas, deben incluir información a los pacientes y sus personas cercanas sobre la naturaleza y las implicaciones de su enfermedad y su tratamiento y un grupo de intervenciones en campos tan diversos como: *a)* el tratamiento y manejo de los episodios agudos; *b)* el tabaquismo; *c)* la dieta; *d)* la actividad física y sexual, y *e)* el control riguroso de los tres grandes factores de riesgo, además del tabaquismo, como son la dislipemia, la diabetes y la hipertensión arterial. Junto con estas medidas generales se debe instaurar un tratamiento farmacológico de la angina estable con los objetivos de mejorar la calidad de vida reduciendo la gravedad y la frecuencia de los episodios de angina y mejorar el pronóstico. En los aspectos pronósticos es imprescindible el control adecuado de la diabetes y la hipertensión arterial, conseguir que el paciente deje de fumar con o sin ayuda farmacológica y corregir la dislipemia de acuerdo con las guías de prevención secundaria disponibles. La antiagregación plaquetaria está indicada como en todo paciente con cardiopatía isquémica, y los bloqueadores beta, independientemente de su efecto antisquémico, se recomiendan en pacientes que han tenido un infarto o insuficiencia cardiaca. Además, las estatinas y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) aportan protección más allá de su efecto en los lípidos y el control de la presión arterial. Las recomendaciones, el grado de indicación y evidencia de las distintas intervenciones farmacológicas destinadas a mejorar el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, de acuerdo con las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología[3], se resumen en la tabla 3.

Tratamiento farmacológico de los síntomas y la isquemia en la angina estable

Se puede tratar y reducir los síntomas anginosos y los signos de isquemia mediante fármacos que reduzcan el consumo de oxígeno e incrementen el flujo de sangre a las áreas isquémicas. Los fármacos antiisquémicos más utilizados son los bloqueadores beta, los nitratos y los antagonistas del calcio. La disminución de la demanda de oxígeno se consigue mediante la disminución de la frecuencia cardiaca en reposo y durante los esfuerzos y la disminución de la precarga y la poscarga condicionada por la vasodilatación periférica. El aumento del aporte de sangre se logra mediante la vasodilatación coronaria. Todos ellos han probado su eficacia en el control de los síntomas.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología han actualizado las evidencias y las recomendaciones sobre el tratamiento antianginoso de la angina estable[3]. La base del tratamiento continúa siendo los nitratos de acción corta (uso sublingual mediante comprimidos o pulverizaciones con aerosol) y los bloqueadores beta. La utilización de la nitroglicerina de acción corta para el tratamiento de los episodios anginosos o de manera profiláctica ante situaciones que aumenten el consumo de oxígeno es una indicación de tipo I con nivel de evidencia B. A la prescripción se debe añadir una cuidadosa instrucción del paciente sobre cómo utilizarlos. Junto con esto, el fármaco de elección es un bloqueador beta (indicación tipo I, nivel de evidencia A). Se debe utilizarlos en la dosis más alta posible y considerando que el efecto debe durar 24 h. En caso de que, tras optimizar la dosis de bloqueadores beta, los síntomas no estén adecuadamente controlados, se puede añadir un antagonista del calcio de tipo dihidropiridínico (indicación tipo I, nivel de evidencia B) o intentar monoterapia con antagonistas del calcio como el diltiazem o el verapamilo (indicación tipo I, nivel de evidencia A), nitratos de acción prolongada (nivel de evidencia C) o nicorandil (nivel de evidencia C). En caso de intolerancia o contraindicación a los bloqueadores beta, se puede utilizar como alternativa los antagonistas del calcio como el diltiazem o el verapamilo (indicación tipo I, nivel de evidencia A) o nitratos de acción prolongada (nivel de evidencia C) o nicorandil (nivel de evidencia C) en monoterapia. Como se comentará más tarde, un nuevo fármaco, la ivabradina (inhibidor de la corriente I_f con un importante efecto bradicardizante), puede utilizarse en caso de intolerancia a los bloqueadores beta (indicación tipo IIa, nivel de evidencia B). Los agentes metabólicos (trimetizidina) pueden usarse como fármaco añadido o sustitutivo en aquellos casos en que la terapia convencional no es tolerada (indicación tipo IIb, nivel de evidencia B). Por último, la triple terapia sólo debe indicarse si con 2 fármacos el efecto clínico es insuficiente.

La terapia antianginosa debe ser cuidadosamente diseñada por el cardiólogo para alcanzar los objetivos con los mínimos efectos secundarios. A pesar de la amplia variedad de fármacos disponibles, frecuentemente no se consigue un adecuado control de la angina por intolerancia o efectos secundarios que impiden una implementación óptima del tratamiento

TABLA 3. **Recomendaciones y grados de indicación y de evidencia de las distintas intervenciones farmacológicas destinadas a mejorar el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, de acuerdo con las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología[3]**

Recomendación	
Clase I	Aspirina (75 mg/día) en todos los pacientes sin contraindicación específica (hemorragia gastrointestinal activa, alergia a la aspirina o intolerancia previa a la aspirina) (nivel de evidencia A) Estatinas en todos los pacientes con enfermedad coronaria (nivel de evidencia A) IECA en pacientes con otra indicación para el tratamiento con IECA como hipertensión, insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda, infarto de miocardio previo con disfunción ventricular izquierda o diabetes (nivel de evidencia A) Bloqueadores beta por vía oral en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca (nivel de evidencia A)
Clase IIa	IECA en todos los pacientes con angina y enfermedad coronaria probada (nivel de evidencia B) Clopidogrel como una alternativa en pacientes que no pueden tomar aspirina (nivel de evidencia B) Dosis altas de estatinas en pacientes de alto riesgo (mortalidad cardiovascular superior al 2% anual) con enfermedad coronaria probada (nivel de evidencia B)
Clase IIb	Tratamiento con fibratos en pacientes con HDL bajo y triglicéridos altos que tienen diabetes o síndrome metabólico (nivel de evidencia B) Tratamiento con fibratos o ácido nicotínico junto con estatinas en pacientes de alto riesgo (mortalidad cardiovascular superior al 2% anual) con HDL bajo y triglicéridos altos (nivel de evidencia C)

HDL: lipoproteínas de alta densidad; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Limitaciones y avances de la terapia farmacológica antianginosa

Hay evidencia suficiente para poder afirmar que en la práctica clínica un porcentaje sustancial de pacientes con angina estable no reciben un tratamiento suficiente desde el punto de vista cualitativo (fármacos adecuados) o cuantitativo (dosis adecuada) para poder controlar sus síntomas. Como se muestra en la tabla 2, y a pesar de que existe indicación tipo I de tratamiento con bloqueadores beta en la angina estable, los datos del EuroHeart Survey[16] muestran que sólo se utilizaban en el 67% de los pacientes y que se redujo al 54% en el caso de los pacientes incluidos en España. Wiest et al[25], en un estudio transversal de las Clínicas de Veteranos de Estados Uni-

dos, analizaron a 7.038 pacientes con angina estable para evaluar el grado de adecuación del tratamiento. Sólo el 36% de los pacientes tenía prescritos bloqueadores beta, y sólo el 58% de ellos estaba con dosis terapéuticas. En relación con los antagonistas del calcio y los nitratos, se prescribieron en el 42% (el 75% a dosis terapéuticas) y en el 30% de los pacientes (el 71% a las dosis terapéuticas), respectivamente. Los autores sólo encontraron contraindicación para bloqueadores beta en el 9% de los pacientes, para antagonistas del calcio en el 19% y para nitratos en el 2%. Por tanto, es difícil explicar las causas de este desfase entre recomendaciones de las guías y práctica habitual. Además, el estudio mostró que en el 30% de los pacientes más sintomáticos había un 22% que no recibía tratamiento antianginoso y el 33%, sólo un fármaco; por otra parte, de estos pacientes que recibían al menos una medicación, el 18% no tomaba ningún fármaco a dosis terapéutica. Esta insuficiencia terapéutica condiciona un deterioro de la calidad de vida de los pacientes, mejorable al optimizar el tratamiento[26].

Las causas de esta frecuente inadecuación del tratamiento son variadas. Además de la falta de observancia de las guías, la intolerancia y los efectos secundarios, sobre todo con dosis terapéuticas, se encuentran en la base de muchos de los casos con tratamiento subóptimo. La lista de los efectos secundarios de la medicación antianginosa es larga: depresión, disfunciones sexuales, fatigabilidad, broncospasmo, frialdad de extremidades y edema, molestias gastrointestinales, hipotensión, cefalea, bradicardia y bloqueo auriculoventricular y efecto inotrópico negativo. Estos efectos secundarios obligan a suspender la medicación o utilizar dosis bajas en una alta proporción de pacientes. Así, en los estudios TIBET[21] y APSIS[20] obligaron a suspender el tratamiento con atenolol, nifedipino, metoprolol o verapamilo en el 27, el 40, el 11 y el 15% de los pacientes, respectivamente. Los efectos secundarios se producen principalmente en pacientes mayores y con mucha comorbilidad, que son características muy frecuentes en los pacientes con angina estable tratada médicamente. La prevalencia en los pacientes del EuroHeart Survey de las principales enfermedades asociadas que pueden interferir con el tratamiento antianginoso se muestra en la figura 5. La diabetes mellitus, la enfermedad cerebrovascular, las enfermedades respiratorias crónicas y la enfermedad vascular periférica son las más frecuentes.

Las limitaciones descritas, determinadas por la falta de eficacia y efectos secundarios de la terapia farmacológica antianginosa, conducen a que en una proporción no despreciable de pacientes no se consiga el objetivo de mejorar los síntomas y la calidad de vida. Estos hechos han justificado la investigación en nuevos antianginosos más potentes y/o con menos efectos secundarios. Entre éstos destacan los inhibidores del nodo sinusal (ivabradina), los fármacos con efecto en los canales de potasio (nicorandil) y los agentes que actúan sobre el metabolismo celular (trimetizidina y ranolazina).

NUEVOS FÁRMACOS ANTIANGIONOSOS

Inhibidores de la corriente I_f de las células del nodo sinusal (ivabradina)

La ivabradina es uno de los fármacos antianginosos nuevos que mayor interés ha despertado. Su mecanismo de acción y su eficacia clínica y farmacológica se describen en otros capítulos de esta monografía. Es un inhibidor muy selectivo de los canales I_f de las células marcapasos del nodo sinusal que determinan la corriente de despolarización lenta. Su inhibición disminuye la pendiente de despolarización lenta y, por lo tanto, tiene un efecto cronotropo negativo. Al disminuir la frecuencia cardiaca de forma aislada y sin otros efectos cardiovasculares, disminuye el consumo de oxígeno y, por otra parte, aumenta el flujo coronario al prolongar la diástole sin efecto vasoconstrictor. Sus principales ventajas se relacionan con: efecto exclusivo en la reducción de la frecuencia cardiaca; ausencia de efecto inotropo negati-

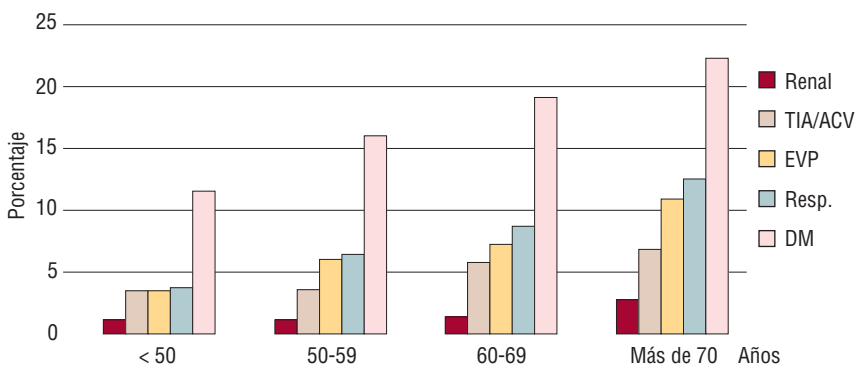

Fig. 5. Prevalencia de comorbilidades en los pacientes incluidos en el EuroHeart Survey de angina estable (presentado en el ESC Congress 2004) según los grupos de edad.
ACV/TIA: accidente cerebrovascular definitivo o transitorio; DM: diabetes mellitus; EVP: enfermedad vascular periférica; Renal: insuficiencia renal; Resp.: bronconeumopatía crónica.

vo; ausencia de efecto en la relajación ventricular; no produce vasoconstricción coronaria; preserva la conducción auriculoventricular y ventricular; ausencia de efecto en la presión arterial, y no produce broncoconstricción. Ha demostrado buena tolerabilidad, y el único efecto secundario relevante son los síntomas visuales, que ocurren en el 2-4% de los pacientes y obligan a retirarla en menos del 1% de los pacientes. Diversos estudios han probado su eficacia antianginosa, similar a la de atenolol y amlodipino[27-29], y se están realizando estudios sobre su eficacia combinada con atenolol, así como sus posibles efectos beneficiosos, no sólo antiisquémicos, en el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica y disfunción ventricular izquierda. También se están ensayando sus potenciales beneficios en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Su utilización por la EMEA fue aprobada en julio de 2005 como alternativa al tratamiento con bloqueadores beta en los pacientes con angina estable que no los toleran *(symptomatic treatment of chronic stable angina pectoris in patients with normal sinus rhythm who have a contraindication or intolerance for β-blockers),* y las recientes guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología lo recomiendan en caso de intolerancia a los bloqueadores beta o contraindicación con una indicación tipo IIa y nivel de evidencia B[3].

Otros agentes antiisquémicos

El nicorandil tiene un doble mecanismo de acción (activa los canales del potasio y efecto similar al del nitrato). Tiene efecto antiisquémico y cardioprotector, aunque puede desarrollarse tolerancia en los tratamientos crónicos. Ha demostrado disminuir los reingresos por angina añadido a la terapia convencional[30]. La trimetazidina es un agente metabólico con efectos protectores contra la isquemia que actúa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos. La ranolazina es un inhibidor de la corriente tardía de sodio que se activa con la isquemia, lo que produce sobrecarga de calcio. Produce disminución de la distensibilidad y compresión capilar. Ambos fármacos han probado su efecto antianginoso[31-34] y pueden ser usados en combinación con fármacos activos hemodinámicamente, ya que su efecto primario no se produce a través de la reducción de la frecuencia cardiaca y la presión arterial. La ranolazina todavía no ha sido aprobada por la EMEA y no se conocen los efectos de estos fármacos en el pronóstico de los pacientes con angina estable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Palomeque C, Bardají JL, Concha M, Cordo JC, Cosín J, Magriñá J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina estable. Rev Esp Cardiol. 2000;53: 967-96.
2. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. 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), 2002. Disponible en: www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable
3. Fox K, Alonso MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehl002.
4. Grupo de trabajo de Angina de Pecho. Conclusiones del grupo de trabajo de «Angina de Pecho». Clasificación y tratamiento de la angina de pecho. Rev Esp Cardiol. 1985;35:297-305.
5. Azpitarte J, Cabadés A, López-Merino V, De los Reyes M, San José J, en representación del Grupo de estudio de Angina de Pecho de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias de la Sociedad Española de Cardiología: Angina de pecho. Concepto y clasificación. Rev Esp Cardiol. 1995;48:373-82.
6. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. Monogr Ser World Health Organ. 1968;56:1-188.
7. Cook DG, Shaper AG, MacFarlane PW. Using the WHO (Rose) angina questionnaire in cardiovascular epidemiology. Int J Epidemiol. 1989;18:607-13.
8. Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, YarnellJ. 5 year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. Int J Epidemiol. 2001;30:1057-62.
9. Cosín J, Asín E, Marrugat J, Elosúa R, Arós F, De los Reyes M, on behalf of the PANES study investigators. Prevalence of angina pectoris in Spain. Eur J Epidemiol. 1999;15:323-30.
10. López-Bescós L, Cosín J, Elosúa R, Cabadés A, De los Reyes M, Arós F. Prevalencia de angina y factores de riesgo cardiovascular en las diferentes comunidades autónomas de España. Estudio PANES. Rev Esp Cardiol. 1999;52:1045-56.
11. Masia R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Paresi M, et al, and the REGICOR investigators. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. J Epidemiol Commun Health. 1998;52:707-15.
12. Lampe FC, Morris RW, Whincup PH, Walker M, Ebrahim S, Shaper AG. Is the prevalence of coronary heart disease falling in british men? Heart. 2001;86:499-505.
13. Sigurdsson E, Thorgeirsson G, Sigvaldason H, Sigfusson N. Prevalence of coronary heart disease in Icelandic men 1968-1986. The Reykjavic Study. Eur Heart J. 1993;14:584-91.
14. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet. 1999;353:1547-57.
15. Daly CA, Clemens F, López Sendón JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologist in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. Eur Heart J. 2005;26:996-1010.
16. Daly CA, Clemens F, López Sendón JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al. The initial management of stable angina in Europe: from the EuroHeart Survey. A description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the EuroHeart Survey of Stable Angina. Eur Heart J. 2005;26:1011-22.
17. Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, Slater JC, Bourassa MG, Aslanidou Vlachos H, et al. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: a report from the NHLBI dynamic registry. Am Heart J. 2002;144:826-33.

18. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KAA, Julian DG, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1161-70.
19. Serruys PW, Unger F, Sousa E, Jatene A, Bonnier HJRM, Schönberger JPAM, et al for the Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. N Engl J Med. 2001;344:1117-24.
20. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Bjorkander I, Eriksson SV, Forslund L, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). Eur Heart J. 1996;17:76-81.
21. Dargie HJ, Ford I, Fox KM on behalf of the TIBET study group. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. Eur Heart J. 1996;17:104-12.
22. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290:2805-16.
23. Brunelli C, Cristofani R, L'Abbate A. Long-term survival en medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importante of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Mulicentre Study OD1). Eur Heart J. 1989;10:292-303.
24. Heras M, Bueno H, Bardaji A, Fernández-Ortiz A, Martí H, Marrugat J. Magnitude and consequences of undertreatment in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Insights from the DESCARTES Registry. Heart. 2006; 92:1571-6.
25. Wiest FC, Bryson CL, Burman M, McDonell MB, Henikoff JG, Fhin S. Suboptimal pharmacotherapeutic management of chronic stable angina in the primary care setting. Am J Med. 2004;117:234-41.
26. Spertus JA, Dewhurst T, Dougherty CM, Nichol P. Testing the effectiveness of converting patients to long-acting antianginal medications: The Quality of Life in Angina Research Trial (QUART). Am Heart J. 2001;141:550-8.
27. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I_f inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation. 2003;107:817-23.
28. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J. 2005;26:2529-36.
29. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M. Antianginal and antiischemic effects of the I_f current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherpy in patients with chronic stable angina [resumen]. Eur Heart J. 2004;25 Suppl:878.
30. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002;359:1269-75.
31. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Coron Artery Dis. 2003;14:171-9.
32. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG, et al. Trimetazidine in angina combination therapy —the TCT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris ina a randomized, placebo-controlled, multicenter study. Am J Ther. 2005;12:35-42.
33. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin K, 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.
34. 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.