

Guías de tratamiento

José López-Sendón y Almudena Castro Conde

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

El tratamiento de la angina crónica estable está reflejado en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, aceptadas por la Sociedad Española de Cardiología, e incluye el uso razonable de terapia médica y revascularización miocárdica. De acuerdo con las guías, todos los pacientes deben recibir los consejos y la medicación adecuados para la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica, así como medicación para controlar la isquemia. Se puede identificar fácilmente a los enfermos en alto riesgo empleando escalas de riesgo clínicas sencillas. Una estratificación adicional del riesgo puede incluir pruebas de detección de isquemia cuando el paciente recibe el tratamiento médico adecuado y angiografía coronaria. Los factores relacionados con mayor riesgo incluyen edad, gravedad de la isquemia, función ventricular, persistencia de la isquemia con el tratamiento médico óptimo y comorbilidades.

El tratamiento médico para controlar la isquemia incluye bloqueadores beta, antagonistas del calcio, nitratos, inhibidores de los canales de potasio, inhibidores de la corriente I_r e inhibidores de la corriente lenta del sodio. Todavía se considera que los bloqueadores beta son la primera opción terapéutica, aunque la información obtenida en ensayos clínicos contemporáneos indica un beneficio a favor del empleo de los nuevos fármacos antiisquémicos en un grupo amplio de pacientes y tendrá impacto en las próximas ediciones de guías de práctica clínica.

La revascularización es actualmente objeto de controversia, con nueva información procedente de estudios recientes que influirán en las estrategias de tratamiento, pero la revascularización miocárdica aún debe considerarse en pacientes con isquemia no controlada a pesar del tratamiento médico óptimo, así como en pacientes en alto riesgo con lesiones adecuadas para revascularización.

Palabras clave: Angina crónica. Isquemia miocárdica. Revascularización miocárdica. Antagonistas del calcio. Bloqueadores beta. Ivabradina. Nitratos. Ranolazina.

Treatment Guidelines

The treatment of chronic stable angina is specified by European Society of Cardiology guidelines, which have been accepted by the Spanish Society of Cardiology. Treatment involves the use of medical therapy and myocardial revascularization, as appropriate. The guidelines recommend that all patients should undergo counseling and receive appropriate medication for the secondary prevention of ischemic heart disease in addition to drugs for controlling ischemia. High-risk patients can be easily identified using simple clinical risk scores. More detailed risk stratification may involve carrying out tests to detecting ischemia occurring while the patient is receiving optimal medical treatment, and coronary angiography. Factors associated with an increased risk include age, ischemia severity, left ventricular function, persistent ischemia on optimal medical treatment, and co-morbid conditions.

The medical treatments used for controlling myocardial ischemia include beta-blockers, calcium channel blockers, nitrates, potassium channel blockers, I_r current inhibitors, and late sodium current inhibitors. Beta-blockers are still considered as first-line therapy, although data from recent clinical trials suggest that new anti-ischemic agents can provide greater benefits in a wide range of patients, observations that will be reflected in future versions of clinical practice guidelines.

Currently there is some controversy about revascularization and new data from recent studies could have an influence on treatment strategies. However, at present, myocardial revascularization must be considered in patients with uncontrolled ischemia despite optimal medical therapy as well as in high-risk patients with lesions that are suitable for revascularization.

Key words: Chronic angina. Myocardial ischemia. Myocardial revascularization. Calcium channel blockers. Beta-blockers. Ivabradine. Nitrates. Ranolazine.

INTRODUCCIÓN

En el año 2006, la Sociedad Europea de Cardiología publicó las guías de valoración y tratamiento de la angina de pecho estable¹, que fueron aceptadas por la Sociedad Española de Cardiología²,

y en 2007 la American Heart Association publicó una actualización resumida de unas guías similares³. Ambas siguen en vigor, pues no hay otras más recientes que incorporen los avances en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la angina de pecho estable y, en general, la isquemia miocárdica crónica. En estos 4 años se dieron a conocer los resultados de varios estudios multicéntricos de gran importancia que compararon tratamiento médico con revascularización miocárdica y cirugía de revascularización frente a intervención coronaria percutánea; han me-

Correspondencia: Dr. J. López-Sendón.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: jlsendon@terra.es

ABREVIATURAS

EKG: electrocardiograma.
 EMEA: European Medicines Agency.
 FDA: Food and Drug Administration.
 TC: tomografía computarizada.

orado las técnicas de revascularización y hay abundante información sobre la eficacia de nuevos fármacos antiisquémicos, evidencia no disponible en el momento de preparar las guías de actuación clínica. Sin embargo, la inmensa mayoría de las recomendaciones siguen siendo actuales, y en este artículo se resumen los aspectos fundamentales de las guías de tratamiento de la Sociedad Europea de Cardiología, aceptados por la Sociedad Española de Cardiología, y se incluyen posibles nuevas recomendaciones de tratamiento de acuerdo con los conocimientos actuales.

ASPECTOS CLAVE EN LA ANGINA DE PECHO ESTABLE

La valoración y el tratamiento de los pacientes con angina de pecho estable deben incluir en todos los casos (tabla 1): *a*) valoración general del paciente, con especial referencia a los factores de riesgo cardiovascular y los posibles factores contribuyentes a la isquemia miocárdica causante de la angina; *b*) diagnóstico específico de isquemia miocárdica y su cuantificación; *c*) tratamiento médico, dirigido al control de la isquemia y la prevención secundaria, y *d*) revascularización miocárdica en casos seleccionados, fundamentalmente con alto riesgo de episodios cardiovasculares, como la enfer-

medad de tronco común de la arteria coronaria izquierda y la persistencia de la angina/isquemia a pesar del correcto tratamiento médico.

Igual que en todas las enfermedades crónicas, es importante señalar la importancia de la participación del paciente (adherencia a las recomendaciones) para el buen resultado del tratamiento.

Valoración general del paciente con angina estable

En todos los pacientes se debe realizar una valoración completa inicial que incluya la investigación sistemática de los factores de riesgo convencionales, las comorbilidades, los posibles factores asociados que puedan precipitar o contribuir a la isquemia (como alteraciones de la presión arterial), las arritmias (especialmente fibrilación auricular), la anemia, las valvulopatías (estenosis aórtica) y las posibles contraindicaciones del tratamiento médico o de revascularización (tabla 1)¹⁻³.

Diagnóstico específico de isquemia miocárdica y su cuantificación

La angina de pecho se define como dolor o malestar precordial secundario a isquemia miocárdica. Por lo tanto, el diagnóstico se basa en síntomas clínicos, pero se debe descartar otras causas de dolor precordial no secundarias a isquemia y, además, demostrar la isquemia miocárdica, especialmente en pacientes sin diagnóstico previo de cardiopatía isquémica. Es preciso recordar que las molestias precordiales no isquémicas son muy frecuentes en la población general, y no es adecuado iniciar y, sobre

TABLA 1. Valoración de los pacientes con angina estable

1. Diagnóstico correcto de angina	Identificar isquemia como causa de la angina Excluir otras causas de angina; factores agravantes/precipitantes Hipertensión arterial Arritmias Anemia Estenosis aórtica
2. Caracterizar el perfil de riesgo de episodios cardiovasculares	Comorbilidades (diabetes mellitus, etc.) Gravedad de la isquemia Función ventricular
3. Identificación de factores de riesgo cardiovascular	Hábitos de vida Tabaco Alimentación Sedentarismo Dislipemias Hipertensión arterial Diabetes mellitus
4. Identificar posibles contraindicaciones para tratamiento médico/revascularización	Bradicardia Hipotensión Insuficiencia renal

todo, mantener un tratamiento prolongado sin un diagnóstico correcto.

El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en reposo puede presentar alteraciones de la repolarización, de las que la más específica es la depresión del segmento ST, especialmente durante los episodios de dolor precordial, pero es normal en muchas ocasiones, sobre todo si no se puede obtener un ECG durante las crisis de angina⁴.

Un test de estrés de detección de isquemia, con o sin técnicas de imagen complementarias, es más sensible y específico que el ECG convencional y se recomienda en la valoración inicial de todos los pacientes con sospecha de angina^{5,6}. Aunque los tests de isquemia con imagen (ecocardiografía, isótopos, resonancia magnética) son más sensibles y específicos, en principio, el test de esfuerzo convencional es el de elección por su mayor disponibilidad en la práctica clínica. Para los pacientes en quienes no sea posible la correcta interpretación del ECG (bloqueo de rama, ritmo de marcapasos, alteraciones inespecíficas de la repolarización en el ECG de reposo), la prueba de estrés más utilizada es la ecocardiografía de esfuerzo y, si el paciente no puede caminar, los tests farmacológicos, especialmente la ecocardiografía con dobutamina. El empleo de isótopos, muy popular hasta hace sólo unos años, no es superior a las otras pruebas de detección de isquemia y presenta el inconveniente de la radiación a la que se expone al paciente (equivalente a unas 400 radiografías de tórax), por lo que se debe considerarla una prueba muy secundaria, únicamente indicada en situaciones en que no es posible utilizar las otras.

Identificación de las lesiones coronarias

En un porcentaje de pacientes con angina no se observan lesiones significativas en las arterias coronarias epicárdicas, y la isquemia en estos casos es secundaria a disfunción endotelial, aumento del consumo de oxígeno u otras causas. En el otro extremo, algunos pacientes presentan graves lesiones asociadas, con muy alto riesgo, por lo que, al menos teóricamente, sería deseable conocer la anatomía coronaria en una amplia proporción de pacientes. Sin embargo, se desconoce si esta estrategia aporta algún beneficio clínico, y en el momento actual es suficientemente cuestionable para aconsejar más investigación clínica en este campo. Actualmente, la angiografía coronaria debe reservarse a pacientes de alto riesgo o pacientes cuya angina/isquemia no se controle suficientemente con el tratamiento médico convencional adecuado a cada paciente^{1,3}.

La tomografía computarizada (TC) multicorte permite valorar la anatomía coronaria sin necesidad

de cateterismo cardíaco. No obstante, todavía hay limitaciones para la correcta cuantificación de las lesiones coronarias; además, si existen y se indica revascularización, la angiografía coronaria convencional todavía es necesaria y se somete al paciente al doble de radiación. Por lo tanto, el mayor valor de esta técnica es la identificación de ausencia de lesiones coronarias y actualmente la utilidad de la TC multicorte en la valoración del paciente con angina es poca.

Estratificación del riesgo

El pronóstico de los pacientes con angina estable es muy variable y la estratificación del riesgo facilita la selección de las opciones terapéuticas, en particular la necesidad de revascularización miocárdica^{1,3}.

El mejor predictor de pronóstico es la función ventricular (fracción de eyección)⁷. Sin embargo, otros factores correspondientes al perfil clínico del paciente contribuyen a una mejor valoración del riesgo. Estos factores incluyen edad, sexo, historia previa de cardiopatía isquémica, comorbilidades, gravedad de la angina⁸, respuesta inicial al tratamiento médico, presencia y gravedad de los factores de riesgo convencional (tabaco, diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipemia)^{9,10} y alteraciones electrocardiográficas (infarto de miocardio previo, depresión del segmento ST)¹¹. Como ejemplo, en la figura 1 se representa el sistema de cálculo de riesgo basado en los datos del Stable Angina Euro Heart Survey⁸.

La respuesta al ejercicio proporciona datos adicionales y se han desarrollado diferentes tablas de puntuación; la más popular es la de la Universidad de Duke¹².

Por último, la extensión y la gravedad de las lesiones coronarias constituyen un factor pronóstico independiente a largo plazo. Las lesiones de peor pronóstico son las de tronco coronario izquierdo, de tres vasos y de la porción proximal de la arteria descendente anterior¹³.

Aunque no existe una escala de riesgo validada y aceptada universalmente, los pacientes con angina se pueden clasificar en tres categorías de riesgo relacionado con la posibilidad de sufrir episodios cardiovasculares a medio-largo plazo: riesgo bajo, intermedio y alto (fig. 2).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son: *a*) el alivio del dolor en las crisis de angina; *b*) control de los síntomas (fármacos antiisquémicos, revascularización), y *c*) mejora del pronóstico, muy relacionado con la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular (tabla 2).

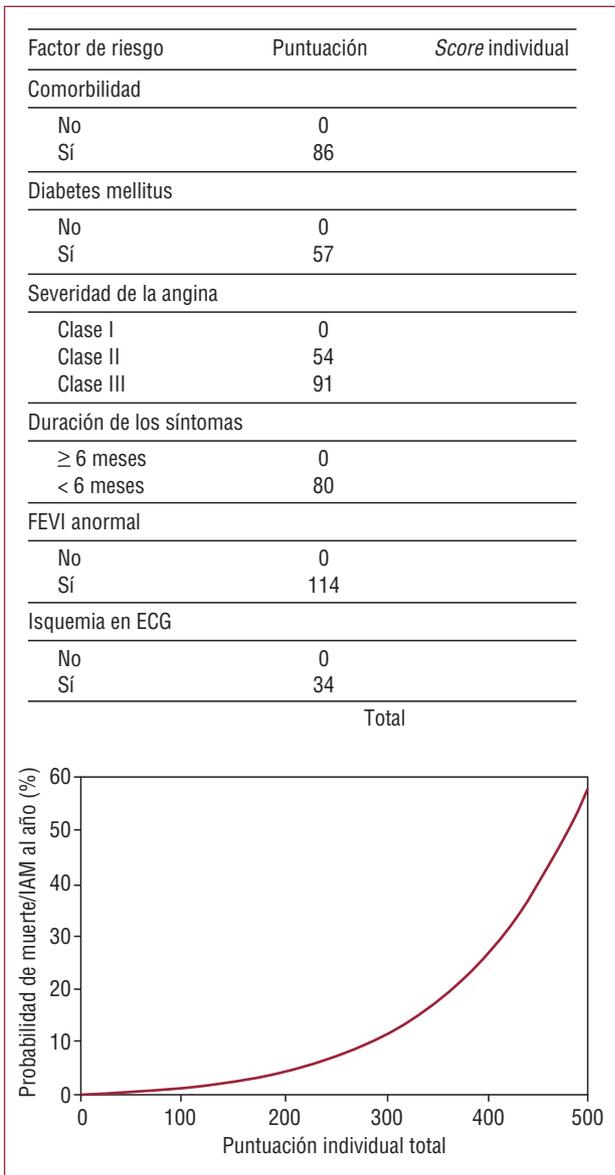


Fig. 1. Escala de riesgo en pacientes con angina crónica estable. Euro Heart Survey of Stable Angina⁸.

Alivio inmediato del dolor

La mayoría de las veces se consigue simplemente suspendiendo la causa desencadenante del episodio de isquemia (generalmente la actividad física). Si no es así, la administración sublingual de nitratos es muy efectiva. Si persiste el dolor después de la administración de nitratos, la recomendación es acudir a urgencias. Estas recomendaciones son generales, y el enfermo debe entenderlas.

Control de la angina/isquemia a largo plazo

El control de la angina implica la abolición o reducción del número de episodios isquémicos y su

TABLA 2. Objetivos del tratamiento de la angina estable

1. Alivio inmediato de la crisis de angina
2. Control de la angina/isquemia
 - Reducción/control de los episodios isquémicos
 - Mejoría de la capacidad funcional
3. Prevención secundaria (mejora el pronóstico)
 - Reducción de la morbilidad
 - Aumento de la supervivencia

gravidad, así como la mejoría de la capacidad funcional, de forma que el paciente pueda realizar una vida normal. La primera medida consiste en el control de los factores agravantes o precipitantes de episodios isquémicos: ejercicio excesivo, hipertensión o hipotensión, anemia, arritmias y otros factores asociados al aumento del consumo miocárdico de oxígeno.

Tratamiento médico

Los fármacos con los que se ha demostrado beneficio clínico para reducir la isquemia miocárdica son bloqueadores beta (BB), antagonistas del calcio, nitratos, inhibidores de los canales de potasio (nicorandil) y, más recientemente, inhibidores de la corriente I_f (ivabradina) y de la corriente tardía de los canales del sodio (I_{Na}) (ranolazina) (tabla 3). Sorprendentemente, hay relativamente poca información sobre la eficacia relativa de los fármacos antianginosos; no hay estudios actuales (en la era moderna de la prevención secundaria y de la revascularización) y sólo recientemente se dispone del valor actual de los fármacos convencionales: BB, nitratos y antagonistas del calcio.

Los BB continúan siendo los fármacos considerados de primera elección, especialmente en pacientes con infarto de miocardio previo o mala función ventricular^{1-3,14}. Los BB reducen los episodios de angina, mejoran la capacidad funcional y, en pacientes con insuficiencia cardiaca, reducen la mortalidad¹⁴. Si el BB está contraindicado o no se tolera, se recomienda reemplazarlo por otro fármaco. Si el BB no es suficiente para controlar la isquemia, la recomendación es añadir otro fármaco. En las guías de 2006, la recomendación en estas situaciones clínicas era el empleo de un antagonista del calcio¹⁵ o añadir otro fármaco: antagonista del calcio dihidropiridínico¹⁶ o un nitrato de acción prolongada¹⁷ o nicorandil¹⁸ o ivabradina¹⁹⁻²⁴ o ranolazina²⁵⁻²⁹. Con todos se ha demostrado un beneficio en el tratamiento de la angina estable, fundamentalmente reducción de los episodios isquémicos y aumento de la capacidad funcional. De todos ellos, hay varios fármacos que merecen una atención es-

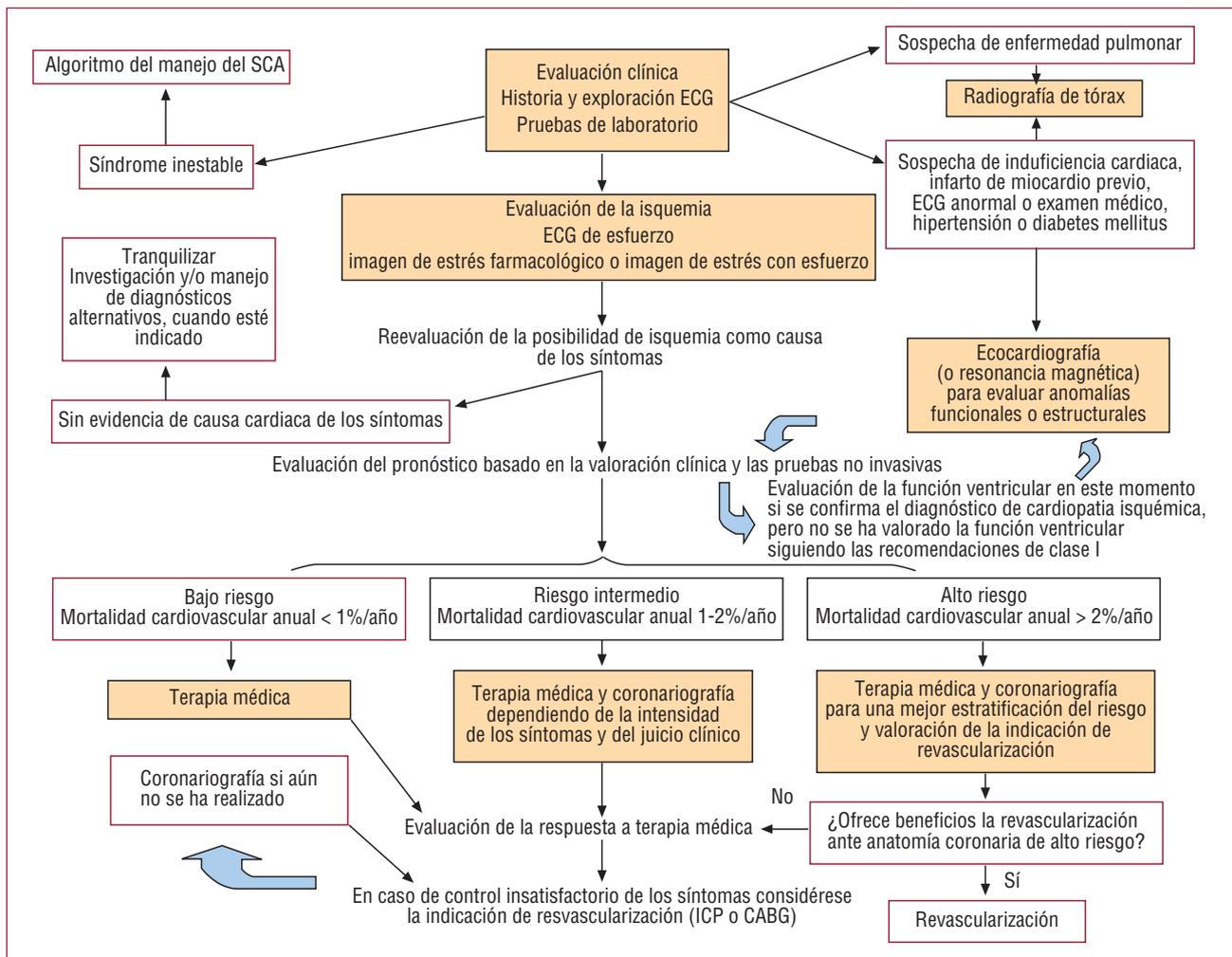


Fig. 2. Algoritmo para la valoración inicial del paciente con angina crónica estable y estrategia de tratamiento de la angina estable según el riesgo de complicaciones isquémicas. Guías de la Sociedad Europea de Cardiología².

pecial debido a la importancia de los resultados de estudios recientes.

En el estudio IONA¹⁸, la administración de nicorandil asociado a la terapéutica convencional redujo el parámetro combinado de mortalidad, infarto u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

En otro estudio, el ACTION³⁰, en el que se incluyó a 7.000 pacientes, la administración de nifedipino de acción prolongada no fue superior a la administración de placebo durante un seguimiento de 5 años. Estos resultados ponen en duda la verdadera utilidad de este tipo de antagonistas del calcio en el tratamiento de la isquemia miocárdica.

Con ivabradina se ha observado un efecto antiisquémico en comparación con placebo¹⁹, con BB y con antagonistas del calcio^{20,21}, y combinada con atenolol produce un efecto antiisquémico extra, con un aumento de la capacidad funcional²². La influencia de ivabradina en el pronóstico se analizó

en el estudio BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAIUaTion of the I_f inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction)²³. Aunque no se observó un efecto significativo en el conjunto de los pacientes, en los que tenían frecuencia cardíaca > 70 lpm se observó una reducción significativa de los episodios isquémicos, incluido el infarto de miocardio en el seguimiento a largo plazo, y en el subgrupo de enfermos con angina estable previa se observó una reducción significativa de la asociación de mortalidad, infarto de miocardio o ingreso por insuficiencia cardíaca²⁴. Sobre la base de los resultados de estos estudios, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó su utilización en pacientes con angina, en ritmo sinusal con contraindicaciones para BB o controlados insuficientemente con BB y una frecuencia cardíaca > 60 lpm.

Con ranolazina, un inhibidor de la corriente tardía de Na⁺ (I_{Na}), también se ha observado un efecto an-

TABLA 3. Tratamiento médico de los pacientes con angina estable

1. Alivio inmediato del dolor	Nitratos sublinguales. Instruir al paciente Acudir a urgencias si el dolor no cede en minutos o cambia de patrón
2. Control de la angina/isquemia	Control de los factores agravantes/precipitantes Bloqueadores beta como primera opción, especialmente en caso de infarto previo o mala función ventricular Añadir a bloqueadores beta en caso de insuficiente control de la isquemia o sustituir en caso de intolerancia: Ivabradina: añadir si la frecuencia cardiaca persiste > 60 lpm Ranolazina: añadir si persisten angina o isquemia Nitratos: añadir si persisten angina o isquemia Antagonistas del calcio dihidropiridínicos: añadir si persiste isquemia Manidón o verapamilo: intolerancia a bloqueadores beta. Opción frente a ivabradina Considerar revascularización si alto riesgo o persiste isquemia
3. Prevención secundaria	Estilo de vida No fumar en absoluto Dieta saludable (mediterránea) Ejercicio físico regular Control/tratamiento de los factores de riesgo Hipertensión Diabetes mellitus Dislipemia. Objetivo LDL < 100 (estatinas primera opción) AAS para todos los pacientes. Clopidogrel en intolerancia al AAS Estatinas para todos los pacientes IECA en caso de mala función ventricular o riesgo moderado/alto de episodios vasculares

AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

tiisquémico evidente en pacientes tratados con la estrategia actual, tanto médica como de revascularización actual, y a este fármaco se dedica la mayor parte de esta monografía, detallando su mecanismo de acción y los estudios de eficacia que han conducido a su aprobación por las agencias reguladoras europea y americana. En resumen, la ranolazina reduce la isquemia y aumenta la capacidad funcional en comparación con placebo en un estudio en angina crónica estable (MARISA [Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina trial])²⁵, efecto que fue dependiente de la dosis. En otro estudio (CARISA [Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina])²⁶, en el que se incluyó a 823 pacientes con angina crónica estable y en tratamiento con dosis estándar de atenolol, amlodipino o diltiazem, la ranolazina también aumentó la capacidad de ejercicio y disminuyó la isquemia espontánea e inducida por el esfuerzo en comparación con placebo. Resultados similares se observaron en el estudio ERICA en pacientes tratados basalmente con amlodipino a dosis plenas.

El posible efecto beneficioso de la ranolazina también se estudió en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST en el estudio MERLIN-TIMI 36 (The Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes trial)²⁷. En él se incluyó a 6.560 pacientes que recibían inicialmente placebo o ranolazina por vía intravenosa durante 4 días y pos-

teriormente una pauta oral hasta una dosis máxima de 1.000 mg/12 h durante 12 meses. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e isquemia recurrente, sin efectos secundarios importantes (sensación de mareo y estreñimiento son los más frecuentes), y además se observó una reducción significativa del riesgo de isquemia recurrente en el grupo de ranolazina (13,1%) en comparación con el grupo de pacientes con tratamiento estándar y placebo (15,1%) (riesgo relativo [RR] = 0,865; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,76-0,98; p = 0,027) y una reducción de los niveles de glucohemoglobina en los pacientes diabéticos²⁸. Es interesante que la recurrencia de taquicardias ventriculares y otras arritmias graves fuera menor en el grupo de ranolazina²⁹. En el subgrupo de pacientes con historia previa de angina crónica estable del estudio³⁰, la variable principal combinada (muerte cardiovascular, infarto de miocardio o isquemia recurrente) se redujo significativamente en el grupo de ranolazina (el 25,2 frente al 29,4% con placebo; HR = 0,86; IC del 95%, 0,75-0,97; p = 0,017).

Los resultados de los estudios mencionados justifican la aprobación del fármaco por la EMEA para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que no se controlan adecuadamente con la primera línea de terapia o no toleran los BB y los antagonistas del calcio. La aprobación de la FDA es un poco más amplia.

Revascularización miocárdica

Un factor común en la fisiopatología de la angina crónica estable son las estenosis significativas de las arterias coronarias epicárdicas. Por ello, la revascularización miocárdica, percutánea o quirúrgica ha sido y sigue siendo uno de los pilares básicos del tratamiento. Sin embargo, el beneficio de la revascularización debe compararse con el tratamiento médico y ambos tipos de tratamiento no son excluyentes; deben ir unidos.

La revascularización miocárdica en la angina estable está indicada: *a)* cuando el control de la angina con tratamiento médico es insuficiente, y *b)* en pacientes con alto riesgo de complicaciones isquémicas (fig. 2)¹⁻³. Estas indicaciones se detallan en otro artículo de esta monografía.

El beneficio pronóstico de la revascularización sobre el tratamiento médico nunca se ha demostrado en pacientes con bajo riesgo. Sin embargo, en pacientes con isquemia grave y mala función ventricular, la cirugía puede mejorar el pronóstico³¹. Lo mismo sucede en presencia de lesiones de tronco común de la arteria coronaria izquierda o sus equivalentes.

La revascularización percutánea tampoco se ha podido asociar a un beneficio en el pronóstico respecto a la cirugía o el tratamiento médico³². La ventaja de la revascularización percutánea frente a la cirugía es la mayor facilidad inicial, aunque a medio y largo plazo la necesidad de repetir la revascularización es más frecuente después de la revascularización percutánea³². Múltiples estudios recientes, sin resultados claramente favorables a la revascularización o un tipo de revascularización, ponen de manifiesto la necesidad de nuevos estudios para definir mejor la utilidad y las indicaciones de la revascularización miocárdica en pacientes con cardiopatía isquémica estable³³⁻³⁷.

Prevención secundaria

Las medidas de prevención secundaria desempeñan un papel crucial en todos los pacientes con cardiopatía isquémica crónica y son obligadas para todos los pacientes con angina estable, con o sin revascularización miocárdica¹⁻³. El abandono completo del tabaco³⁸, practicar ejercicio³⁹, la dieta saludable del tipo mediterráneo⁴⁰ y el tratamiento y el control de los factores de riesgo principales, como la hipertensión arterial⁴¹ y las dislipemias⁴², se relacionan claramente con una reducción de las complicaciones cardiovasculares y mejora del pronóstico.

Por las mismas razones, el empleo a largo plazo de ácido acetilsalicílico⁴³ y estatinas^{44,45} está recomendado para todos los pacientes y los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina a todos excepto los pacientes en bajo riesgo^{46,47}.

CONCLUSIONES

La angina crónica estable es un importante problema sanitario debido a su elevada prevalencia. La valoración correcta incluye la identificación y la cuantificación de la isquemia miocárdica, así como la identificación de los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades. El tratamiento debe incluir las medidas generales de prevención secundaria y el control de la isquemia miocárdica. Los estudios recientes abren nuevas posibilidades de tratamiento médico de la isquemia miocárdica, entre otros, ivabradina y ranolazina. La revascularización miocárdica está indicada para pacientes en alto riesgo y cuando el tratamiento para médico no es suficiente para controlar la isquemia.

CONFLICTO DE INTERESES

El autores declaran haber recibido becas de investigación de Servier, Menarini, AstraZeneca, Lilly y Roche.

BIBLIOGRAFÍA

- Members of the Task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-81.
- Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo de la angina estable. Guía sobre el manejo de la angina estable. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:919-70.
- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Management of Patients with Chronic Stable Angina. 2007 Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the Management of patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2007;116:2762-72.
- Kleber AG. ST-segment elevation in the electrocardiogram: a sign of myocardial ischemia. *Cardiovasc Res*. 2000;45:111-8.
- Lee TH, Boucher CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1840-5.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1531-40.
- Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994;90:2645-57.
- Daly CA, De Stavola B, López-Sendón J, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, et al. EuroHeart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina —results from the EuroHeart Survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006;332:262-7.
- Phillips AN. The role of risk factors in heart attacks occurring in men with pre-existing ischaemic heart disease. *Br Heart J*. 1988;60:404-10.
- Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report

- from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation*. 2004;109:706-13.
11. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:20-6.
 12. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991;325:849-53.
 13. Hammermeister, KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation*. 1979;59:421-30.
 14. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology consensus statement. *Eur Heart J*. 2004;25:1341-62.
 15. 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.
 16. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. 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. The TIBET Study Group. *Eur Heart J*. 1996;17:104-12.
 17. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med*. 1998;338:520-31.
 18. The 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.
 19. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, for the Ivabradine Investigators Group. 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.
 20. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs*. 2007;67:393-405.
 21. Tardif J, Ford I, Tendera M, Bourasa MG, Fox K, for the INITIATIVE investigators.. Efficacy of ivabradine, a new selective I_f inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26:529-36.
 22. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, for the ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I_f current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4 month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2009;30:540-8.
 23. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, for the BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
 24. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J*. 2009;30:2337-45.
 25. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al, for the MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1375-82.
 26. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. 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.
 27. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. 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.
 28. 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.
 29. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, Buros JL, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1510.
 30. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, Van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al, on behalf of ACTION trial investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:849-57.
 31. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344:563-70.
 32. Holmes D, Gersh B, Whitlow P, King III SB, Dove JT. Percutaneous coronary intervention for chronic stable angina. A reassessment. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2008;1:34-43.
 33. Boden, W, O'Rourke R, Teo K, Hartigan P, Maron D, Kostuk W, et al; for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1-14.
 34. Serruys PW, Morice MC, Kappetein P, Colombop A, Holmes DR, Mack MJ, et al; for the Syntax investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;30:961-72.
 35. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503-15.
 36. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, De Belder M, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:432-40.
 37. Seung KB, Park DW, Kim Y, Lee S, Lee C, Hong M, et al. Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2008;358:1781-92.
 38. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290:86-97.
 39. Hambrecht R, Walter C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared

- with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial. *Circulation*. 2004;109:1371-8.
40. Lorigeril M, Salen P, Martín JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85.
 41. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
 42. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*. 2004;93:136-41.
 43. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:166-81.
 44. Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
 45. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53.
 46. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8.
 47. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362:1527-35.