

## Manejo del paciente con cardiopatía isquémica crónica y comorbilidades asociadas

# Indicaciones actuales de tratamiento médico

Fernando Arós <sup>a,\*</sup>, Javier Rekondo <sup>a</sup>, Miren Morillas <sup>b</sup> e Iñaki Lekuona <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Araba, Vitoria, Álava, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Vizcaya, España

---

**Palabras clave:**

Cardiopatía isquémica crónica  
Angina de pecho  
Comorbilidades  
Tratamiento médico

---

**Keywords:**

Chronic ischemic heart disease  
Angina  
Comorbidities  
Medical therapy

---

**RESUMEN**

La mortalidad cardiovascular se ha reducido en las últimas décadas. Este hecho, junto con el envejecimiento de la población, ha producido un aumento de las prevalencias de la cardiopatía isquémica crónica y la angina de pecho estable y, por lo tanto, un incremento de pacientes con comorbilidades relacionadas. Las comorbilidades más prevalentes son la hipertensión y la diabetes mellitus, aunque la vasculopatía periférica, la enfermedad obstructiva crónica, la insuficiencia cardiaca y la fibrilación auricular también son frecuentes. En este contexto, el tratamiento médico es cada vez más complejo por la necesidad de utilizar múltiples fármacos, aunque los nuevos antianginosos como la ranolazina y la ivabradina ofrecen nuevas posibilidades para controlar los síntomas. En cualquier caso, el tratamiento médico óptimo siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica es la primera opción terapéutica.

---

**Current Indications for Medical Therapy**

**ABSTRACT**

Mortality associated with cardiovascular disease has decreased in recent decades. The occurrence of this decrease at a time when the population is aging has led to a rise in the prevalence of chronic ischemic heart disease and stable angina and, consequently, an increase in the number of patients with associated comorbidities. Although the most prevalent comorbidities are hypertension and diabetes mellitus, peripheral arterial disease, chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, and atrial fibrillation are also common. In this setting, medical therapy is increasingly complex because of the number of drugs that have to be prescribed. Moreover, new antianginal drugs, such as ranolazine and ivabradine, have provided alternative ways of achieving symptom control. Nevertheless, first-line therapy still involves the administration of optimum medical treatment in accordance with clinical practice guidelines.

---

**INTRODUCCIÓN**

En las últimas décadas se ha producido una disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica<sup>1</sup>. La supervivencia tras presentar un síndrome coronario agudo ha aumentado de manera significativa<sup>2</sup> y esto, junto con el envejecimiento general de la población, conlleva que la cardiopatía isquémica crónica (CIC) sea cada vez más prevalente.

Los pacientes alcanzan fases más avanzadas de la enfermedad a edad más avanzada, con el consiguiente incremento de las comorbilidades y la dificultad de manejo.

En este artículo se revisa el tratamiento médico de la CIC, con especial referencia a la angina de pecho estable (AP), y se analiza la repercusión de la comorbilidad en su manejo y sus posibles soluciones.

---

**TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO DE LA ANGINA DE PECHO**

La AP es el síntoma más frecuente de la CIC y aumenta con la edad<sup>3</sup>. La revascularización no consigue controlarla definitivamente. Hemingway et al<sup>4</sup> señalaron que la tasa de angina era del 52% 1 año después de una angioplastia y un 40% tras cirugía coronaria. Un estudio sueco<sup>5</sup> situaba en el 44% los pacientes con angina a los 5 años de la cirugía.

El tratamiento médico recomendado por las guías de práctica clínica hoy vigentes<sup>3,6</sup> incluye recomendaciones encaminadas a prolongar la vida, controlar los síntomas y cambiar el estilo de vida (tabla 1). El conjunto de los tres grupos de terapias es lo que se conoce por tratamiento médico óptimo (TMO)<sup>7</sup>.

Los bloqueadores beta son los fármacos antianginosos de primera línea en ausencia de contraindicaciones. Si no se controlan los síntomas, se recomienda añadir un antagonista del calcio o un nitrato de

---

\*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Araba, Sede Txagorritxu, José Achótegui s/n, 01009 Vitoria-Gasteiz, Álava, España.  
Correo electrónico: aborau@secardiologia.es (F. Arós).

## Abreviaturas

AP: angina de pecho estable  
 CIC: cardiopatía isquémica crónica  
 DM: diabetes mellitus  
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
 PA: presión arterial  
 TMO: tratamiento médico óptimo

**Tabla 1**  
 Esquema del tratamiento médico óptimo de la angina estable<sup>3,6,7</sup>

Mejoría pronóstica	Mejoría de síntomas	Ambos
Ácido acetilsalicílico	Bloqueadores beta	Actividad física
Estatinas	Antagonistas del calcio	Dieta mediterránea
IECA	Nitratos	Control del tabaquismo
Bloqueadores beta*	Nicorandil	Control del peso
	Ivabradina	

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

\*Con infarto previo o insuficiencia cardíaca.

acción prolongada. Otras opciones son un estimulador de los canales de potasio (nicorandil) o un inhibidor del canal  $I_f$  (ivabradina). Se recomienda considerar la revascularización cuando se utilizan al menos dos fármacos a dosis adecuadas y persisten los síntomas.

Después de publicadas las guías, varios ensayos clínicos han confirmado la bondad del TMO. El estudio COURAGE<sup>8</sup> analizó si la angioplastia coronaria inicial junto con TMO era superior al TMO solo. Se aleatorizó a 2.287 pacientes con isquemia en el ECG basal o en el test de provocación. El 78% tenía AP. La mediana de seguimiento fue 4,6 años y no se encontraron diferencias significativas en el objetivo compuesto de muerte, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (ACV) (el 20% con angioplastia frente al 19,5% en el TMO). En el grupo de TMO, a los 5 años mantenían tratamiento con antiagregantes el 95%, con bloqueadores beta el 85%, con antagonistas del calcio el 52%, con nitratos el 57%, con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) el 78% y con estatinas el 93%. El porcentaje de pacientes libres de angina fue mayor con angioplastia durante los primeros 2 años, si bien se igualó a partir del tercero<sup>9</sup>.

En 2011 se publicó el estudio STICH<sup>10</sup>, con 1.212 pacientes con CIC y fracción de eyección  $\leq 35\%$  susceptibles de revascularización quirúrgica. Se los aleatorizó en dos grupos: tratamiento médico sólo o tratamiento médico más cirugía coronaria. Más del 60% de los pacientes tenían angina. Al final del seguimiento (mediana, 56 meses), no hubo diferencias significativas respecto a mortalidad por cualquier causa —que era el objetivo principal—, aunque sí se produjeron menos reingresos en el grupo quirúrgico. Es de destacar que, al final del estudio, el seguimiento era superior al 85% para cada uno de los fármacos que prolongan la vida en la CIC (tabla 1) en ambos grupos.

Sin embargo, la aplicación del TMO en la práctica diaria no ha cambiado a pesar de estos resultados. En una publicación reciente, Borden et al<sup>11</sup>, con más de 450.000 pacientes de Estados Unidos, comprobaron que el TMO había aumentado apenas un 2% después de la publicación del COURAGE, alcanzando el 44,7% antes de la angioplastia y el 63,5% al alta hospitalaria tras la revascularización.

La explicación a estos hallazgos no es fácil. En el *Euro Heart Survey*<sup>12</sup>, la presencia de contraindicaciones de la medicación alcanza a alrededor del 20% de los pacientes, y es probable que la educación sanitaria y la labor de los profesionales de enfermería puedan mejorar esta situación<sup>13</sup>. Otro factor que seguro que limita la utilización de algunos fármacos es la presencia de comorbilidades.

**Tabla 2**

Comorbilidades relacionadas con la cardiopatía isquémica crónica. Datos de tres registros extrahospitalarios y un ensayo clínico

	<i>Euro Heart Survey</i> <sup>14</sup>	CADENCE <sup>15</sup>	CIBAR <sup>16</sup>	COURAGE <sup>8</sup>
Pacientes, n	3.779	2.006	1.108	2.287
Edad (años)	61 $\pm$ 11	71 $\pm$ 11	69,2 $\pm$ 11	61,5 $\pm$ 10
Varones, %	58	64	72	85
DM, %	18	30	28,7	35
HTA, %	62	72	65,5	66,5
Vasculopatía, %	7	17	13,8	—
ACV o AIT, %	5	—	—	8,8
EPOC, %	8	22	—	—
Insuficiencia renal, %	1	—	9,2	—
Insuficiencia cardíaca, %	—	22	10,8	4,5
Fibrilación auricular, %	—	10	14,4	—

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial.

## COMORBILIDADES RELACIONADAS CON LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA

Para analizar la dimensión del problema en los pacientes con AP son especialmente apropiados los registros extrahospitalarios, ya que así es el entorno habitual de estos enfermos. En la tabla 2 aparecen los datos de tres registros extrahospitalarios, dos con sólo pacientes con AP (*Euro Heart Survey*<sup>14</sup> y el estudio CADENCE<sup>15</sup>), mientras el estudio gallego CIBAR<sup>16</sup> incluye a pacientes con CIC en general. Como referencia se aportan datos del estudio COURAGE<sup>8</sup>. Se puede comprobar que en este caso la distancia entre los registros y los ensayos clínicos no es muy marcada.

El hallazgo común de los tres registros es que las comorbilidades relacionadas más frecuentemente con AP o CIC son la hipertensión arterial (un 60-70% de los pacientes) y la diabetes mellitus (DM) (20-30%). La vasculopatía periférica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular afectan a un 10-20% de los pacientes.

La comorbilidad es un factor independiente respecto a mortalidad y calidad de vida. En la escala de riesgo pronóstico para pacientes con AP propuesta por el *Euro Heart Survey*<sup>17</sup>, la DM añade 57 puntos al cálculo del riesgo, mientras que las demás comorbilidades tienen un peso de 86 puntos. En ese estudio, la comorbilidad incluye eventos cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica, EPOC, enfermedad hepática, insuficiencia renal, enfermedades inflamatorias y neoplasias (las cuatro últimas con prevalencia  $< 2\%$ ).

En el estudio CIBAR-BARBANZA<sup>18</sup>, realizado con pacientes de la zona de Santiago de Compostela, el principal factor pronóstico de muerte cardiovascular fue la insuficiencia cardíaca previa. También se relacionaron con la mortalidad de modo significativo el ingreso hospitalario reciente, la DM y la insuficiencia renal.

En el estudio CADENCE<sup>15</sup>, que es un registro estratificado entre los médicos de atención primaria de Australia, el número de crisis de angina que los pacientes habían sufrido y, por lo tanto, la calidad de vida percibida se relacionaron significativamente con el sexo femenino, la insuficiencia cardíaca previa y la vasculopatía periférica.

Por otro lado, todas estas comorbilidades conllevan la necesidad de utilizar tratamientos específicos, con lo que es más posible la «polifarmacia», que implica peor cumplimiento terapéutico y mayor riesgo de interacciones medicamentosas. En la tabla 3 se exponen las implicaciones en el manejo terapéutico de las diferentes comorbilidades.

**Tabla 3**  
Comorbilidades más frecuentes y sus consecuencias en el manejo farmacológico

Comorbilidad	Consecuencia en el manejo
Diabetes mellitus	Dificultad para conseguir objetivos con BB
Hipertensión arterial	Posibilidad de curva en J
Enfermedad vascular periférica	Dificultad de manejo con BB
ACV o AIT	Antitrombóticos
Asma bronquial	Contraindicación para BB
Insuficiencia renal	Ajustes de dosis, farmacocinética
Insuficiencia cardíaca	Contraindicación para verapamilo, diltiazem
Fibrilación auricular	Antitrombóticos, hemorragias
Hipotensión	La mayoría de los fármacos están contraindicados
Bradycardia extrema	Contraindicados BB, diltiazem y verapamilo
Anemia	Antitrombóticos, hemorragias
Demencia, trastornos cognitivos	Adherencia

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; BB: bloqueadores beta.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Las guías de práctica clínica del manejo de AP europeas y americanas<sup>3,6</sup> recomiendan un control estricto de la presión arterial en presencia de DM y/o insuficiencia renal, con un objetivo terapéutico < 130/80 mmHg. Sin embargo, esta recomendación se modificó en la actualización de las guías de la hipertensión del año 2009, y las nuevas cifras son 130-139/80-85 mmHg<sup>19</sup>.

Publicaciones posteriores avalan esta recomendación. Así, un análisis *post-hoc* del estudio INVEST sobre 6.400 pacientes con enfermedad coronaria y DM, un control estricto de presión arterial a 130 mmHg no redujo eventos respecto a un grupo control con 130-140 mmHg; incluso en el seguimiento el control estricto de la presión arterial se asoció a un incremento de la mortalidad<sup>20</sup>.

En el estudio PROVE-IT, en el análisis de pacientes con enfermedad coronaria los pacientes con presiones de 136/85 mmHg presentaban el menor riesgo de eventos vasculares, y sin embargo había mayor mortalidad entre los pacientes con los valores de presión arterial más bajos<sup>21</sup>.

En el análisis del TNT, con 10.001 pacientes con CIC, las cifras de presión arterial de 146/81 mmHg se asociaron al menor riesgo de eventos cardiovasculares. Se observó una relación no lineal en curva J entre presión arterial sistólica y diastólica y eventos, excepto para la presión arterial sistólica y el ictus<sup>22</sup>.

En el estudio ACCORD, se evaluó bajar la presión arterial a 120 frente a 140 mmHg en pacientes con DM. La tercera parte de los pacientes tenían enfermedad vascular, y se demostró que las cifras más próximas a 120 mmHg no reportaban beneficio clínico<sup>23</sup>.

Recientemente se ha publicado el seguimiento de 5.788 pacientes con enfermedad vascular sintomática en relación con la aparición de nuevos eventos vasculares (infarto agudo de miocardio, ictus o muerte vascular) y todas las causas de mortalidad, con un seguimiento de 5 (2,6-8,1) años. La relación con ajuste de covariables entre la presión arterial sistólica media, la diastólica y la de pulso de presión seguía una curva en J con incremento de los eventos por encima y por debajo de 143/82 mmHg. Una relación no lineal similar se encontró entre la presión arterial diastólica y todas las causas de mortalidad<sup>24</sup>.

Así pues, hay datos suficientes para aceptar un efecto en J en el control de la presión arterial y, por lo tanto, la reducción por debajo de 130-139/80-85 mmHg tiene efectos deletéreos para los pacientes con CIC e hipertensión.

## ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Con frecuencia se evita usar bloqueadores beta por la preocupación relacionada con el broncospasmo o la posibilidad de bloquear el efecto de los broncodilatadores que utilizan agonistas beta y empeorar la calidad de vida de los pacientes con EPOC. Sin embargo, datos recientes confirman la conveniencia de su utilización en pacientes con esta enfermedad.

Short et al<sup>25</sup>, en un estudio retrospectivo de 5.977 pacientes mayores de 50 años y un seguimiento medio de 4,3 años, comprobaron que los bloqueadores beta cardioselectivos pueden reducir la mortalidad en los pacientes con EPOC y disminuir las exacerbaciones cuando se utilizan con la terapia inhalada progresiva convencional, independientemente de la enfermedad cardiovascular subyacente y el tratamiento cardioactivo.

Bien es cierto que en más del 50% de los casos no se puede utilizar dosis de estos fármacos hasta situar la frecuencia cardíaca en torno a 60-70 lpm. En una revisión de la Cochrane de 22 ensayos aleatorizados en que se utilizaron bloqueadores beta cardioselectivos en pacientes con EPOC, no hubo efectos adversos en los síntomas respiratorios ni en los tests de función respiratoria respecto a placebo<sup>26</sup>. Los bloqueadores beta están formalmente contraindicados en el asma o la hiperreactividad bronquial graves.

## PSICOFÁRMACOS Y DEPRESIÓN

Los pacientes psiquiátricos presentan un exceso de muerte súbita de origen no explicado. Algunos estudios han relacionado la enfermedad mental en sí misma con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como dislipemia o DM. Sin embargo, otras observaciones indican que la utilización de fármacos antipsicóticos o antidepresivos podría estar relacionada con la muerte súbita<sup>27</sup>.

Un estudio reciente ha analizado la incidencia de muerte súbita en el infarto agudo de miocardio. Se comparó a los pacientes que murieron súbitamente en la fase aguda con una cohorte de pacientes que sobrevivieron al infarto. Se compararon diferentes parámetros, como el uso previo de antipsicóticos y antidepresivos. Las víctimas de muerte súbita consumían fármacos antipsicóticos más frecuentemente que los supervivientes —*odds ratio* (OR) = 4,36 (287-6,62)—, aunque también los antidepresivos mostraron OR = 1,60 (1,17-2,19), con un efecto aditivo de la utilización de un antidepresivo y un antipsicótico. Aparece como especialmente maligna la combinación de fenotiacidas con fármacos antidepresivos<sup>28</sup>.

Por lo tanto, hay que extremar las precauciones en el tratamiento de pacientes con problemas psiquiátricos que precisan fármacos potencialmente proarrítmicos por alargamiento del intervalo QT con fármacos antiisquémicos.

## NUEVOS FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

La aparición de dos nuevos fármacos antianginosos en los últimos años ha abierto nuevas opciones al manejo de los pacientes con CIC y comorbilidad, como exponemos a continuación.

### Ivabradina

La ivabradina bloquea selectivamente los canales I<sub>f</sub> del nodo sinusal y reduce la pendiente de despolarización diastólica espontánea de las células marcapasos. De este modo disminuyen la frecuencia cardíaca y el consumo miocárdico de oxígeno sin modificar la contractilidad miocárdica, la conducción intracardiaca ni la repolarización ventricular.

La eficacia antianginosa es similar a la del atenolol 100 mg/día<sup>29</sup> y además presenta un efecto aditivo al combinar ambos fármacos. Tardiff et al<sup>30</sup> estudiaron a 889 pacientes con AP tratados con atenolol 50 mg/día. A los 2 y a los 4 meses con ivabradina, todos los paráme-

tros de la prueba de esfuerzo mejoraron respecto a placebo, con buena tolerancia clínica de la combinación.

En un subestudio del BEAUTIFUL, la ivabradina redujo un 24% el objetivo primario de la mortalidad cardiovascular u hospitalización por infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca en pacientes con AP y disfunción sistólica (fracción de eyección < 40%) que tenían una frecuencia cardiaca en reposo > 70 lpm a pesar del tratamiento con bloqueadores beta<sup>31</sup>.

De hecho, la frecuencia cardiaca en reposo es un factor pronóstico en la CIC y la disfunción sistólica. Así, el efecto beneficioso de los bloqueadores beta en pacientes con insuficiencia cardiaca guarda más relación con la magnitud de la reducción de la frecuencia que con la dosis alcanzada<sup>32</sup>. En pacientes con CIC y disfunción ventricular izquierda, la frecuencia cardiaca  $\geq$  70 lpm se asocia a un aumento de muerte cardiovascular o ingreso por insuficiencia cardiaca, y estos efectos aumentan por cada incremento de 5 lpm de la frecuencia cardiaca basal<sup>33</sup>. En el estudio SHIFT<sup>34</sup>, se aleatorizó a recibir hasta 7,5 mg de ivabradina cada 12 h o placebo a 6.558 pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección  $\leq$  35% en ritmo sinusal con frecuencia cardiaca > 70 lpm ingresados en el último año por insuficiencia cardiaca. Tras una mediana de seguimiento de 22,9 meses, el objetivo principal del estudio (muerte cardiovascular o reingreso por insuficiencia cardiaca) se redujo significativamente en el grupo de ivabradina. La utilización de bloqueadores beta era del 89% en el grupo de ivabradina y el 90% en el grupo de placebo respectivamente.

Por todo lo expuesto, se puede concluir que la ivabradina es una buena opción para los pacientes con angina que tienen intolerancia o contraindicación para los bloqueadores beta. Se puede agregar a estos para los pacientes que no tienen un control apropiado de la frecuencia cardiaca en reposo, como los que sufren disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardiaca.

## Ranolazina

La ranolazina es un fármaco antianginoso que inhibe la corriente tardía de entrada de Na ( $I_{NaL}$ ) en las células miocárdicas, reduce la acumulación intracelular de Na<sup>+</sup> y la posterior de Ca<sup>++</sup>, así como las anomalías mecánicas, eléctricas y metabólicas en el miocardio isquémico o insuficiente.

### Ranolazina en la cardiopatía isquémica crónica

Se han realizado tres ensayos clínicos con ranolazina en el contexto de la AP. El estudio MARISA<sup>35</sup> incluyó a 175 pacientes con ergometría positiva limitante, a los que se aleatorizó a placebo o ranolazina en dosis de 500, 1.000 y 1.500 mg cada 12 h. Se comprobó un alargamiento del tiempo de ejercicio al aumentar la dosis del fármaco respecto a placebo.

El estudio CARISA valoró el efecto de añadir ranolazina o placebo en 823 pacientes con AP tratados con atenolol (50 mg), amlodipino (5 mg) o diltiazem (180 mg) que seguían sintomáticos. Tanto la dosis de

750 mg como la de 1.000 mg de ranolazina prolongaron el tiempo de ejercicio y disminuyeron los episodios de angina respecto a placebo<sup>36</sup>.

En el estudio ERICA se aleatorizó a 565 pacientes con AP que persistían sintomáticos o con isquemia objetivada con pruebas de imagen a pesar del tratamiento con amlodipino 10 mg/día. La ranolazina 1.000 mg dos veces al día consiguió disminuir el número de episodios de angina y la necesidad de nitroglicerina sublingual en comparación con placebo<sup>37</sup>.

Recientemente se han publicado algunos estudios clínicos muy sugerentes pero que se deben valorar con cautela, dado el escaso número de pacientes. Así, Figueredo et al<sup>38</sup> comprobaron una mejora en la función sistólica y diastólica en 22 pacientes con angina tras 2 meses con ranolazina. Mehta et al<sup>39</sup> han publicado un estudio aleatorizado y controlado con placebo en 20 mujeres diagnosticadas de angina microvascular. Además de una mejoría sintomática, la ranolazina disminuyó la isquemia miocárdica evaluada con cardiorresonancia. Por último, Greene et al<sup>40</sup> han comprobado la eficacia clínica de ranolazina en 18 pacientes con angina refractaria a pesar de revascularización previa y tratamiento previo con bloqueadores beta (94%), nitratos (83%) y antagonistas del calcio (61%).

### Ranolazina y comorbilidades

La DM es una de las comorbilidades más frecuentemente relacionada con la CIC (tabla 2). En un análisis *post-hoc* del estudio CARISA, se comprobó por vez primera una reducción significativa de la glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) con la ranolazina respecto a placebo. Las dosis de ranolazina 750 y 1.000 mg dos veces al día redujeron la HbA<sub>1c</sub> un 0,48  $\pm$  0,18% y un 0,70  $\pm$  0,18% respectivamente<sup>41</sup>. Se observaron resultados similares en el estudio MERLIN-TIMI 36. Después de 4 meses de tratamiento con ranolazina o placebo, la HbA<sub>1c</sub> disminuyó significativamente tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos, siendo mayor el descenso en el grupo de diabéticos. Además, los pacientes diabéticos tuvieron mayor probabilidad de alcanzar una HbA<sub>1c</sub> < 7% al finalizar el tratamiento con ranolazina<sup>42</sup>. En un análisis posterior en pacientes con DM e hiperglucemia de moderada a grave (HbA<sub>1c</sub> 8-10%) se repitieron los resultados favorables con ranolazina<sup>43</sup>, lo que indica que la respuesta puede estar relacionada con la concentración plasmática de glucosa basal.

Los efectos antiarrítmicos de la ranolazina también merecen un comentario. En un subanálisis preespecificado del estudio MERLIN-TIMI 36, se comprobó que entre los pacientes con ranolazina hubo durante la fase hospitalaria menor incidencia de arritmias ventriculares y taquicardias supraventriculares de más de 4 latidos y > 120 lpm, sin menor incidencia de fibrilación auricular<sup>44</sup>. Sin embargo, Murdock et al<sup>45</sup> consiguieron la reversión a ritmo sinusal en el 72% de los 18 pacientes con fibrilación auricular paroxística de menos de 48 h de evolución a los que administraron 2 g de ranolazina. Por último, conviene destacar la experiencia preliminar en la prevención de la fibrilación auricular tras cirugía coronaria en un estudio retrospectivo con 111 pacientes tratados con ranolazina y 145 tratados con amiodarona.

**Tabla 4**

Manejo de los fármacos antianginosos según comorbilidad

	BB	ACa	Nitratos	Ivabradina	Ranolazina*
Diabetes mellitus	Difícil control	OK	OK	OK	OK
EPOC	Cardioselectivos	OK	OK	OK	OK
IC	OK	Contraindicados	OK	OK	OK
FA	OK	OK	OK	No indicado	Datos preliminares
Hipotensión	Limitación	Limitación	Limitación	OK	OK

ACa: antagonistas del calcio; BB: bloqueadores beta; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca.

\*La ranolazina está indicada como terapia complementaria para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que sean intolerantes o que no se controlen adecuadamente con las terapias antianginosas de primera línea (como bloqueadores beta y/o antagonistas del calcio).

Presentaron la arritmia el 15% de los tratados con amiodarona y el 11% de los de ranolazina<sup>46</sup>.

De hecho, en una revisión reciente sobre ranolazina se comentan varios ensayos clínicos en marcha que aportarán datos sobre el papel de la ranolazina oral e intravenosa en diversos entornos cardiovasculares: arritmias auriculares y ventriculares, insuficiencia cardiaca, síndrome coronario agudo, DM y vasculopatía periférica<sup>47,48</sup>.

## PROPUESTA FINAL Y CONCLUSIONES

Creemos que los datos aportados sobre comorbilidades y su manejo, así como las posibilidades que abren los nuevos fármacos antianginosos, justifican el manejo que proponemos en la tabla 4.

En cualquier caso, consideramos bien documentado que las comorbilidades empeoran el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica y dificultan su manejo. A pesar de ello, el TMO recomendado por las guías de práctica clínica es la primera opción terapéutica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-98.
- Arós F, Heras M, Vila J, Sanz H, Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, et al. Reducción de la mortalidad precoz y a 6 meses en pacientes con IAM en el periodo 1995-2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:972-80.
- Fox K, Alonso García MA, Ardissimo D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guía sobre el manejo de la angina estable. Versión resumida. Grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el Manejo de la Angina Estable. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:919-70.
- Hemingway H, Crook AM, Feder G, Banerjee S, Dawson, JR, Magee P, et al. Underuse of coronary revascularization procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization. *N Engl J Med*. 2001;344:645-54.
- Herlitz J, Brandrup-Wognsen G, Caidahl K, Haglid M, Hartford M, Karlson B, et al. Symptoms of chest pain and dyspnea and factors associated with chest pain and dyspnea 10 years after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2008;156:580-7.
- 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines 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 Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2264-74.
- Boden WE. Weighing the evidence for decision making about percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2012;125:1827-31.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
- Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkovic C, et al; for the COURAGE Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:677-87.
- Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al; for the STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1607-16.
- Borden WD, Redberg RF, Mushlin AI, Dai D, Kaltenbach LA, Spertus JA. Patterns and intensity of medical therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2011;305:1882-9.
- Daly CA, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al; on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The initial management of stable angina in Europe from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J*. 2005;26:1011-22.
- Cohen MG, Pascual M, Scirica BM, Ohman EM. Metas terapéuticas en pacientes con angina refractaria crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:571-82.
- Daly CA, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, et al; on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J*. 2005;26:996-1010.
- Beltrame JF, Weekes AJ, Morgan C, Tavella R, Spertus JA. The Prevalence of weekly angina among patients with chronic stable angina in primary care practices. The Coronary Artery Disease in General Practice (CADENCE) Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:1491-9.
- Otero Raviña F, Mazón-Ramos P, Grigorian-Shamagian L, Nores-Lorenzo A, Zugaza-Gurruchaga K, Seoane-Blanco R, et al; en representación de los investigadores del Grupo Barbanza y del Estudio CIBAR. Influencia de la diabetes en las características clínicas y el pronóstico de pacientes con cardiopatía isquémica crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1371-6.
- Daly CA, Bianca De Stavola B, Fox KM; on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro Heart Survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006;332:262-5.
- Vidal-Perez R, Otero-Raviña F, Franco M, Rodríguez García JM, Stolle RL, Alvarez RE, et al; on behalf of the BARBANZA investigators. Determinants of cardiovascular mortality in a cohort of primary care patients with chronic ischemic heart disease. BARBANZA Ischemic Heart Disease (BARHID) study. *Int J Cardiol*. 2012 Feb 2 [Epub ahead of print].
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosec E, Ambrosioni E, Burniere M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121-58.
- Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavy AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010;304:61-8.
- Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 Trial. *Circulation*. 2010;122:2142-51.
- Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J*. 2010;31:2897-908.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
- Dorresteijn JAN, Van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FL; on behalf of the Secondary Manifestations of Arterial Disease Study Group. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension*. 2012;59:14-21.
- Short PM, Lipworth SW, Elder DH, Schembert S, Lipworth BJ. Effect of beta-blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011;342:d2549.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blocker for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database System Rev*. 2005;(4): CD003586.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009;360:225-35.
- Honkola J, Hookana E, Malinen S, Kaikkonen KS, Junttila MJ, Isohanni M, et al. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J*. 2012;33:745-51.
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K; for the INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I<sub>f</sub> inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26:2529-36.
- Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; for the ASSOCIATE study Investigators. Efficacy of the I<sub>f</sub> 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.
- 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.
- McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: -blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med*. 2009;150:784-94.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; on behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:817-21.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al; on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875-85.
- Chaitman BR, Skettino SR, 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.
- Chaitman BR, Pepine CJ, Parker J, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem in exercise tolerance and angina frequency in patients with chronic severe angina. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:309-16.
- Stone P, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERIKA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:566-75.
- Figueredo VM, Pressman GS, Romero-Corral A, Murdock E, Holderbach P, Morris DL. Improvement in left ventricular systolic and diastolic performance during ranolazine treatment in patients with stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011;16:168-72.
- Mehta PK, Goykhman P, Thomson LEJ, Shufelt CH, Wei J, Yang Y, et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;47:514-22.
- Greene RS, Rangel RM, Edwards KL, Chastain LM, Brouse SD, Alvarez CA, et al. Ranolazine for the treatment of refractory angina in a veterans population. *Cardiovasc Revasc Med*. 2012;13:141e1-5.

41. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA<sub>1c</sub> in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J*. 2006;27:42-8.
42. 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.
43. Chisholm JW, Goldfine AB, Dhalla AK, Braunwald E, Morrow DA, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effect of ranolazine on A1C and glucose levels in hyperglycemic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2010;33:1163-8.
44. 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.
45. Murdock DK, Kersten M, Kaliebe J, Larrain G. The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation: a review of experience with implications for possible "pill in the pocket" approach to atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2009;9:260-7.
46. Miles RH, Murdock DK. Ranolazine versus amiodarone for prophylaxis against atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Heart Rhythm*. 2010;7:258.
47. Bonadei I, Vizzardi E, Quinzani F, Piovaneli B, Rovetta R, D'Aloia A, et al. Effects of ranolazine on cardiovascular system. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2011;6:215-21.
48. Sossalla S, Maier LS. Role of ranolazine in angina, heart failure, arrhythmias, and diabetes. *Pharmacol Ther*. 2012;133:311-23.