

EL NICORANDIL EN LA ANGINA

Debashis Roy,
BSc MRCP MD

Hospital St George's, Londres

Angina de pecho.

- La coronariopatía es altamente prevalente en todo el mundo.
- La angina estable es un cuadro común.
- La estenosis de arteria coronaria es la causa más común de angina estable.

Angina de pecho estable.

Objetivos del tratamiento

Aliviar los síntomas.

Disminuir el progreso de la enfermedad.

Prevención del IM y otros eventos graves.

Mejorar la sobrevida.

1. Ben-Dor I, Battler A. Tratamiento de la angina estable. *Heart* 2007;93:868-874

Tratamiento de la angina de pecho estable.

Recomendaciones actuales (guías de la Sociedad Europea de Cardiología) para la terapia farmacológica para mejorar los síntomas y reducir la isquemia en pacientes con angina estable.

Clase I

- 1) *Nitroglicerina de acción breve para el alivio de síntomas agudos. **NIVEL DE EVIDENCIAS B***
- 2) *Probar los efectos de un beta bloqueante 1 y titulación a dosis completa. **NIVEL DE EVIDENCIAS A***
- 3) *En el caso de intolerancia al beta-bloqueante o poca eficacia, intentar una monoterapia con bloqueante del canal de calcio (**nivel de evidencias A**), nitratos de acción prolongada (**C**) o nicorandil (**C**)*
- 4) *Si los efectos de la monoterapia con beta-bloqueantes no son suficientes, agregar un bloqueante dihidropiridínico del canal de calcio*

Clase IIa

- *Si la terapia de combinación no es exitosa, sustituirla con nitrato o nicorandil de acción prolongada*
- *Mejorar los síntomas en pacientes con Síndrome X*

2. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2006

Nicorandil.

- El nicorandil es un ester de nicotinamida con un componente de nitrato
- Mecanismo de acción:
 - Abre los canales K^+ abiertos por ATP
 - Dilata las arteriolas periféricas y de resistencia coronaria
- Su componente de nitrato dilata las venas sistémicas y las arterias coronarias epicárdicas
- Además, el nicorandil imita los efectos del pre-condicionamiento isquémico, lo que implica la activación del los canales K^+ dependientes de ATP

El rol del nicorandil en el tratamiento de la angina estable.

- **Potente acción vasodilatadora**
- **Además de sus propiedades anti-anginosas, se cree que es cardioprotector**
- **Se utiliza como agregado en terapias donde los síntomas de isquemia no se controlan bien**
- **La tolerancia cruzada con los nitratos no parece ser un problema**

Ensayos con nicorandil.

- **IONA (Impacto del Nicorandil en la Angina)**
- **Estudios de pre-condicionamiento**
- **Estudios de intervención**

El ensayo IONA.

- Se investigó si los efectos cardioprotectores del nicorandil demostrados en los estudios experimentales podrían duplicarse en un estudio longitudinal de puntos finales
- 5126 pacientes ingresaron al ensayo
- Los pacientes se asignaron a grupos con nicorandil 20 mg dos veces por día o placebo, además de la terapia anti-anginosa estándar.

2. Dargie H et al. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the IONA randomised trial. *Lancet* 2002 Vol 359:1269-1274

El ensayo IONA.

- Punto final combinado primario:
Muerte cardiovascular, IM no fatal, internación con dolor torácico
- Punto final secundario
Objetivo combinado: muerte por coronariopatía o IM no fatal
- Seguimiento promedio
1,6 años

El ensayo IONA - Resultados

Grupo PLACEBO	398 (15,5%) Eventos del punto final primario	134 (5,2%) Eventos del punto final secundario	436 (17%) Todos los eventos del sistema cardiovascular
	Razón de riesgo 0,83 IC: 0,72-0,97 P=0,014	Razón de riesgo 0,79 IC: 0,61-1,02 P= 0,068	Razón de riesgo 0,86 IC: 0,75-0,98 P= 0,027
Grupo NICORANDIL	337 (13,1%) Eventos del punto final primario	107 (4,2%) Eventos del punto final secundario	378 (14,7%) Todos los eventos del sistema cardiovascular

IONA: Resumen de resultados.

- El tratamiento con nicorandil se asoció con una reducción (21%) del punto final compuesto de muerte por coronariopatía, IM no fatal y angina inestable
- Todos los eventos del sistema cardiovascular disminuyeron en el grupo con nicorandil
- No hubo cambios en la mortalidad total
- Reducción no significativa del riesgo de muerte por coronariopatía e IM no fatal

IONA – Análisis de subgrupo.

- Los subgrupos se definieron por los factores de riesgo tradicionales y antecedentes de medicamentos
- La reducción de riesgo con nicorandil fue consistente a través de los terciles del riesgo basal
- El NNT durante 18 meses en los 3 subgrupos fueron: 28, para el grupo de riesgo elevado; 46, para el grupo de riesgo medio y 63 para el grupo de riesgo bajo

**3. Ford I et al. Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses.
HEART 2004;90: 1427-1430**

Mecanismos de efectos benéficos

El rol de los canales K-ATP mitocondriales

- Se sabe que los períodos breves de isquemia previa mejoran el daño causado por períodos más prolongados de isquemia.
- El pre-condicionamiento resulta en un segundo período de protección, que ocurre 2-3 días después
- Los canales K-ATP son los principales mediadores de la cardioprotección en el pre-condicionamiento isquémico
- El nicorandil activa los canales K⁺ATP y refuerza la tolerancia isquémica de los miocitos cardíacos

Pre-condicionamiento isquémico.

- El pre-condicionamiento isquémico ocurre clínicamente en el contexto de la angioplastia coronaria, cirugía cardíaca e IAM.
- En pacientes con angina estable, el nicorandil prolonga el tiempo hasta el inicio del infradesnivel ST.
- Los estudios en humanos sugieren que el nicorandil imita el efecto beneficioso del pre-condicionamiento isquémico.
- Por el contrario, la terapia con sulfonilúreas, que bloquea los canales K-ATP, aumenta la mortalidad precoz en pacientes diabéticos con IAM.
- Los estudios sugieren firmemente que la activación farmacológica de los canales K-ATP mitocondriales son un objetivo terapéutico.

Efectos miocárdicos protectores potenciales del Nicorandil

- Nicorandil en pacientes con angina inestable que se someten a angioplastia
- Tratados con nicorandil IV durante 12-48 horas antes de angioplastia
- Índice más bajo del aumento de troponina cardíaca post angioplastia en el grupo con nicorandil versus placebo ($p = 0,01$)
- Sugiere que un efecto protector miocárdico del nicorandil inhibe el daño miocárdico durante angioplastia

8. Kim J, Jeong M, Yun K et al. Myocardial protective effects of nicorandil during percutaneous coronary intervention in patients with unstable angina. *Circ J* 2005; 69:306-310

The role of this potential myocardial protective effect on long term prognosis is unknown.

Nicorandil en la práctica clínica.

Resumen:

- El nicorandil puede tener un rol adicional en los efectos beneficiosos del pre-condicionamiento isquémico
- Reducción de riesgo en el ensayo IONA impulsado por los efectos de la “internación por dolor torácico cardíaco”
- Sin embargo, la reducción de riesgo con respecto a la muerte cardíaca o IM no fatal no fue significativa

Conclusiones:

- Parece ser un agente anti-anginoso útil en combinación con la terapia estándar o cuando no se tolera la terapia estándar
- Guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología con respecto al nicorandil: recomendación IIa, Clase I