









MATERIA 3 LECCIÓN 2 ENFERMEDAD CORONARIA

Angina estable

Alfredo Bardají Ruiz

La angina estable es un síndrome clínico debido a isquemia miocárdica, caracterizado por malestar en el pecho, mandíbulas, hombros, espalda o brazos, que aparece con el ejercicio o el estrés y remite con el reposo o con la administración de nitroglicerina. Aunque la causa más común de la isquemia miocárdica es la aterosclerosis coronaria, existen otros procesos cardiovasculares que causan isquemia miocárdica, como la miocardiopatía hipertrófica o dilatada o la estenosis aórtica 1

1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E HISTORIA NATURAL

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en nuestro país. En el año 2000, dichas enfermedades causaron 124.000 muertes (el 34,8% del total; el 29,4% en varones y el 36,1% en mujeres). Entre las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía isquémica fue la primera causa de muerte en los varones seguida de la enfermedad cerebrovascular, mientras que en las mujeres fue a la inversa ^{2.}

Al comparar con otros países, nuestra tasa de mortalidad coronaria ajustada por edad es similar a la de los países mediterráneos y claramente inferior a las del centro y norte de Europa. Respecto a las tasas de mortalidad cerebrovascular, compartimos con los países mediterráneos una posición media-baja en el contexto europeo.

Desde mediados de los años 1970 se ha producido en nuestro país un descenso de las tasas ajustadas por edad de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, fundamentalmente a expensas de la mortalidad cerebrovascular y, en menor medida, debido al descenso de la mortalidad por cardiopatía isquémica. Esta tendencia descendente se ha producido en todas las comunidades autónomas. Sin embargo, y debido fundamentalmente al envejecimiento de la población, el número de muertes por cardiopatía isquémica sigue aumentando. Respecto a la morbilidad hospitalaria de las enfermedades cardiovasculares, no ha parado de aumentar desde la década de los años 1990. Por ello, el impacto sanitario y social de estas enfermedades seguirá aumentando durante los próximos años.

La prevalencia de la angina aumenta marcadamente con la edad en ambos sexos, de un 0,1-1% en mujeres de edades comprendidas entre 45 y 54 años a un 10-15% en mujeres de 65-74 años y de un 2-5% en varones de 45-54 años a un 10-20% en varones de 65-74 años. Se calcula que en la mayoría de los países europeos sufren angina entre 20.000 y 40.000 individuos por millón de habitantes³.

La información sobre el pronóstico relacionado con la angina crónica estable se ha obtenido de estudios poblacionales prospectivos a largo plazo, de ensayos clínicos sobre terapias antianginosas y de registros, en los que la selección de pacientes produce un sesgo importante que hay que tener en cuenta al evaluar y comparar los datos disponibles. Datos recientes recogidos en ensayos clínicos sobre terapia antianginosa o revascularización indican que la tasa anual de mortalidad varía entre el 0,9 y el 1,4% por año, con una incidencia anual de infarto de miocardio no fatal entre el 0,5% y el 2,6% 1.







Alfredo Bardají Ruiz

No obstante, entre la población con angina estable, el pronóstico individual puede variar considerablemente (el riesgo de muerte puede ser hasta 10 veces mayor de unos pacientes a otros) dependiendo de factores clínicos, funcionales y anatómicos basales, lo que señala la importancia de una cuidadosa estratificación del riesgo.

2. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la angina incluye la valoración clínica, pruebas de laboratorio y estudios cardiacos específicos. Los estudios cardiacos específicos pueden ser invasivos o no invasivos y sirven a diversos fines: para confirmar el diagnóstico de isquemia en pacientes en quienes se sospecha angina estable, para identificar o excluir enfermedades concomitantes o factores precipitantes, para la estratificación del riesgo y para evaluar la eficacia del tratamiento. En la práctica, la valoración del diagnóstico y del pronóstico se realiza conjuntamente, y no de forma separada, y la mayoría de los procedimientos utilizados para el diagnóstico proporcionan también información pronóstica ⁴.

2.1. SÍNTOMAS Y SIGNOS

La historia clínica del paciente es el elemento fundamental en el diagnóstico de la angina de pecho. En la mayoría de los casos es posible realizar un diagnóstico fiable basado solamente en la historia clínica, aunque la exploración física y las pruebas objetivas son necesarias para confirmar el diagnóstico y valorar la severidad de la enfermedad subyacente.

Las características del malestar relacionado con la isquemia miocárdica (angina de pecho) se basan en cuatro aspectos: localización, carácter, duración y relación con el ejercicio u otros factores que acentúan o alivian la angina. El malestar causado por la isquemia miocárdica se localiza normalmente en el pecho, cerca del esternón, pero se puede sentir en cualquier parte del cuerpo, desde el epigastrio a la mandíbula o los dientes, entre los omóplatos o en cualquiera de los dos brazos hasta la muñeca y los dedos. El malestar se suele describir como opresión, tensión o pesadez y puede ir acompañado de sensación de estrangulamiento, constricción o quemazón. La severidad de la angina puede variar mucho y no está relacionada con la severidad de la enfermedad coronaria subyacente. La falta de aire puede acompañar a la angina y el malestar torácico puede acompañarse de otros síntomas menos específicos como fatiga o desfallecimiento, náusea, eructos, ansiedad/inquietud o sensación de muerte inminente.

En la mayoría de los casos los episodios de angina son breves, generalmente de menos de 10 minutos. Una característica importante es su relación con el ejercicio, una actividad específica o el estrés. Es típico que se acentúen los síntomas con el aumento del ejercicio, como subir una cuesta o caminar contra el viento, y remitan rápidamente en unos minutos cuando desaparezcan los factores causales. Otra característica típica de la angina es la acentuación de los síntomas después de una comida pesada o a primera hora de la mañana. La nitroglicerina por vía sublingual alivia rápidamente la angina.

El malestar no anginoso carece de las características antes descritas, puede afectar a una zona localizada del hemitórax izquierdo y se mantiene durante horas o incluso días. Normalmente no se alivia con nitroglicerina (aunque sí en el caso del espasmo esofágico) y se puede provocar con la palpación (tabla I).

En los pacientes con angina estable resulta muy útil clasificar la severidad de los síntomas utilizando un sistema de gradación como el de la Canadian Cardiovascular Society (tabla II).

La exploración física del paciente con sospecha de angina de pecho es importante para determinar la presencia de hipertensión, enfermedad valvular o miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Durante un episodio de isquemia miocárdica, o inmediatamente después, se pueden oír un tercer o cuarto ruido y puede hacerse evidente una insuficiencia mitral. Sin embargo, estos signos son difíciles de interpretar y no se los considera específicos.

2.2. PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio se pueden agrupar en: las que proporcionan información sobre las posibles causas de la isquemia, las que ayudan a establecer los factores de riesgo cardiovascular y enfermedades rela-







Alfredo Bardají Ruiz

Tabla I Clasificación clínica del dolor torácico

Angina típica (confirmada)	Cumple las tres características: • Opresión retroesternal. • Provocada por el ejercicio o el estrés. • Se alivia con el reposo o nitroglicerina.
Angina atípica (probable)	Cumple dos de las tres características
Dolor torácico no cardiaco	Cumple una o ninguna característica

Tabla II Clasificación clínica del dolor torácico

Clase I	La actividad física ordinaria, como caminar o subir escaleras, no causa angina. La angina sólo aparece con la actividad extrema o un ejercicio rápido y prolongado.
Clase II	Ligera limitación para la actividad ordinaria. La angina aparece caminando o subiendo escaleras rápidamente o tras las comidas, con frío, viento o estrés, o sólo en las primeras horas tras despertar.
Clase III	Marcada limitación para la actividad ordinaria. La angina aparece caminando una o dos manzanas o subiendo un piso de escaleras en condiciones normales y a paso normal.
Clase IV	Imposibilidad de realizar ninguna actividad sin dolor torácico. Los síntomas pueden aparecer en reposo.

cionadas; y las que se utilizan para estimar el pronóstico. Entre las primeras se encuentran la determinación de la hemoglobina y el análisis de las hormonas tiroideas cuando hay sospecha de anemia o distiroidismo como posibles causas de la isquemia. El hemograma completo, que incluye recuento total de leucocitos y determinación de hemoglobina, puede proporcionar información pronóstica. La determinación de la creatinina es un método simple para evaluar la función renal, recomendado en la evaluación inicial de todos los pacientes con sospecha de angina. En caso de sospecharse angina inestable se determinan los marcadores bioquímicos de daño cardiaco como la troponina o la fracción MB de la creatincinasa (CK-MB), medida como CK-MB masa, para excluir daño miocárdico. En caso de que estos marcadores estén en valores elevados, el manejo del paciente se realizará de acuerdo con las recomendaciones para los síndromes coronarios agudos, en lugar de los de angina estable. Tras la valoración inicial, no se recomienda repetir sistemáticamente esas pruebas en evaluaciones ulteriores.

En todos los pacientes con sospecha de isquemia, incluida la angina estable, se deben determinar la glucemia y el perfil lipídico en ayunas, incluido el colesterol total, el colesterol ligado a lipoproteínas de densidad alta (HDL-c), el colesterol de las lipoproteínas de densidad baja (LDL-c) y los triglicéridos, para evaluar el perfil <mark>de riesgo del paciente y determinar la necesidad de tratamiento</mark>. El perfil lipídico y el estado glucémico se evaluarán periódicamente para determinar la eficacia del tratamiento y, en los pacientes no diabéticos, para detectar el eventual desarrollo de diabetes (tabla III).

Otras pruebas de laboratorio, incluidas las subfracciones del colesterol, las apolipoproteínas A y B, la homocisteína, la lipoproteína(a), proteínas de la hemostasia y los marcadores inflamatorios como la proteína C-







Angina estable

Alfredo Bardají Ruiz

Tabla III Recomendaciones para la realización de estudios incruentos rutinarios en pacientes con angina estable (referencia 4)

	Diagnóstico	Pronóstico
Laboratorio		
Hemograma, creatinina, glucemia basal, perfil lipídico	I C	ΙB
 Proteína C-reactiva, homocisteína, Lp(a), apoA y apoB 	IIb B	IIb B
ECG		
Evaluación inicial	ΙC	ΙB
Durante episodio angina	I B	
De rutina en visitas sucesivas	IIb C	IIb C
Holter en sospecha de arritmia	I B	
Holter en sospecha de angina vasospástica	lla C	
Radiografía de tórax		
Sospecha de insuficiencia cardiaca o auscultación anormal	ΙB	
Sospecha de enfermedad pulmonar	I B	ΙB
Ecocardiograma		
• Sospecha de insuficiencia cardiaca, auscultación anormal, ECG anormal, ondas q,		
bloqueo de rama, alteraciones marcadas del ST.	I B	ΙB
Infarto previo.	I C	ΙB
Hipertensión o diabetes		I B/C
Prueba de esfuerzo ECG		
• En la primera evalución (si puede hacerse esfuerzo y ECG evaluable).	ΙC	ΙB
 En pacientes con enfermedad coronaria conocida y síntomas progresivos. 		ΙB
Repetición rutinaria si síntomas controlados.		IIb C
Técnica de imagen con ejercicio		
En evaluación inicial en pacientes con ECG no evaluable.	I B	ΙB
• En test de ejercicio no concluyentes.	I B	ΙB
• En angina post-revascularización.	IIa B	lla B
• En valoración funcional de lesiones intermedias en la coronariografía.	lla C	
Técnica de imagen con sobrecarga farmacológica		
Pacientes que no pueden hacer ejercicio.	I C	I B
• Pacientes con test de ejercicio no concluyente por baja capacidad de ejercicio.	ΙB	ΙB
Para evaluar viabilidad miocárdica.	lla B	
Coronariografía no invasiva por TAC		
Pacientes con baja probablidad de enfermedad y tests de esfuerzo no concluyentes	llb C	

Recomendación Clase I: evidencia o acuerdo general de que un determinado test es beneficioso, útil o efectivo. Clase lla: peso de la evidencia o de la opinión de que un determinado test es útil. Clase IIb: peso de la evidencia o de la opinión de que un determinado test tiene una utilidad menos establecida. Nivel de Recomendación A: datos de múltiples estudios aleatorizados o metanálisis. B: datos de un único estudio aleatorizado, C: consenso de opinión.







Angina estable

Alfredo Bardají Ruiz

reactiva, han suscitado gran interés como métodos para mejorar la actual predicción de riesgo. Sin embargo, los marcadores inflamatorios fluctúan en el tiempo y no se pueden considerar predictores fiables del riesgo a largo plazo. Recientemente se ha demostrado que el fragmento aminoterminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-proBNP) es un importante predictor de la mortalidad a largo plazo, independiente de la edad, la fracción de eyección ventricular y los factores de riesgo convencionales. No obstante, no disponemos de información adecuada que permita determinar si la modificación de estos índices bioquímicos puede mejorar significativamente las estrategias actuales de tratamiento y recomendar su uso en todos los pacientes, especialmente si se consideran las restricciones en los costes y la disponibilidad.

2.3. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax se utiliza frecuentemente en la valoración de los pacientes con sospecha de enfermedad cardiaca. Sin embargo, en la angina estable, la radiografía de tórax no ofrece información específica para el diagnóstico o la estratificación del riesgo. Sólo se solicitará esta prueba para los pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca, enfermedad valvular o enfermedad pulmonar significativa

3. PRUEBAS CARDIACAS NO INVASIVAS

3.1. ELECTROCARDIOGRAMA EN REPOSO

En todos los pacientes con sospecha de angina de pecho basada en los síntomas se realiza un electrocardiograma (ECG) en reposo de 12 derivaciones. Es preciso señalar que un ECG normal en reposo es bastante frecuente, incluso en pacientes con angina severa, y no excluye el diagnóstico de isquemia. El ECG en reposo puede mostrar signos de cardiopatía isquémica, como un infarto de miocardio previo o alteraciones de la repolarización. El ECG es útil en el diagnóstico diferencial si se realiza durante un episodio de angina, porque permite la detección de cambios dinámicos del segmento ST y también permite identificar signos de enfermedad pericárdica. El ECG realizado durante el episodio anginoso es especialmente útil en caso de sospecha de vasoespasmo. También puede mostrar otras anomalías, como hipertrofia del ventrículo izquierdo, bloqueo completo de rama izquierda, preexcitación, arritmias o defectos de conducción. Esta información puede ayudar a identificar los mecanismos desencadenantes del dolor torácico, seleccionar las pruebas diagnósticas que se deben realizar y establecer el tratamiento adecuado a cada paciente.

3.2. ECOCARDIOGRAMA EN REPOSO

El ecocardiograma bidimensional y Doppler en reposo es útil para detectar o descartar la posibilidad de otras enfermedades, como las valvulopatías o la miocardiopatía hipertrófica, como causa de los síntomas y para evaluar la función ventricular. Con un propósito puramente diagnóstico, la ecocardiografía es útil en pacientes con soplos, con cambios electrocardiográficos o historia clínica compatible con miocardiopatía hipertrófica y con infarto de miocardio previo y síntomas o signos de insuficiencia cardiaca.

3.3. ELECTROCARDIOGRAFÍA AMBULATORIA

La electrocardiografía ambulatoria (método de Holter) puede poner de manifiesto signos de isquemia miocárdica durante las actividades diarias normales, pero rara vez aporta más información diagnóstica o pronóstica de importancia que la prueba de esfuerzo en la angina estable crónica. Sin embargo, la monitorización ambulatoria puede ser útil en los pacientes con sospecha de angina vasospástica. En los pacientes con angina estable y sospecha de arritmias, la monitorización con Holter es un buen método para diagnosticar las arritmias. No se recomienda la repetición sistemática del ECG ambulatorio para la evaluación de pacientes con angina estable crónica.

3.4. ECG DE ESFUERZO

El ECG de esfuerzo es más sensible y específico que el ECG de reposo para detectar isquemia miocárdica y, según criterios de coste y disponibilidad, es la prueba de elección para identificar la isquemia inducible en







Angina estable

Alfredo Bardají Ruiz

la mayoría de los pacientes con sospecha de angina estable ^{5.} Existen numerosos informes y metanálisis sobre el ECG de esfuerzo en el diagnóstico de la enfermedad coronaria. Utilizando el descenso del segmento ST durante el ejercicio para definir la positividad de la prueba (figura 1), se han publicado valores de sensibilidad y especificidad para la detección de la enfermedad coronaria significativa que varían entre el 23 y el 100% (media = 68%) y entre el 17 y el 100% (media = 77%), respectivamente. El ECG de esfuerzo no ofrece valor diagnóstico en presencia de bloqueo completo de rama izquierda, marcapasos o síndrome de Wolff-Parkinson-White, al no poderse interpretar los cambios en el ECG. Además, los resultados falsos positivos son más frecuentes en pacientes con un ECG anormal en reposo e hipertrofia del ventrículo izquierdo, desequilibrio electrolítico, anomalías en la conducción intraventricular y tratamiento con digital. El ECG de esfuerzo es menos sensible y específico en mujeres ⁶.

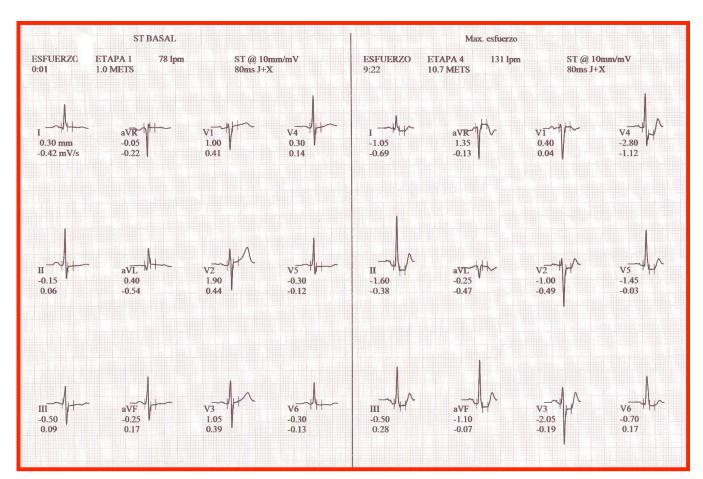


Figura 1. Prueba de esfuerzo electrocardiográfica.

Para la interpretación de los hallazgos del ECG de esfuerzo se requiere aplicar el método bayesiano. En este método la estimación previa de la enfermedad por el médico se combina con los resultados de las pruebas diagnósticas para generar posteriormente una serie de probabilidades de la enfermedad individualizadas para cada paciente. La probabilidad antes de la prueba está influida por la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada y por las características clínicas del paciente 7 (tabla IV).

Por tanto, en la detección de la enfermedad coronaria la probabilidad antes de la prueba está influida, en primer lugar, por la edad y el sexo, y luego se modifica por la naturaleza de los síntomas del paciente individual, antes de que se utilicen los resultados de la prueba de esfuerzo para determinar las probabilidades posteriores a la prueba.









Alfredo Bardají Ruiz

Tabla IVProbabilidad previa de enfermedad coronaria en pacientes con diferentes riesgos según el tipo de dolor, edad y sexo, según la Duke Database (tomada de referencia 5)

	Dolor torácico	no anginoso	Angina	atípica	Angina	a típica
Edad (años)	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
35	3-35	1-19	8-59	2-39	30-88	10-78
45	9-47	2-22	21-70	5-43	51-92	20-79
55	23-59	4-24	45-79	10-47	80-95	38-82
65	49-69	9-29	71-86	20-51	93-98	56-84

Al valorar el significado de la prueba, se deben tomar en consideración no sólo los cambios del ECG, sino también la carga de trabajo, el aumento y la recuperación de la frecuencia cardiaca después del ejercicio, la respuesta de la presión arterial y el contexto clínico.

En algunos pacientes la ergometría puede no ser concluyente, por ejemplo, si no se alcanza como mínimo el 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica en ausencia de síntomas o isquemia, si el ejercicio está limitado por problemas ortopédicos u otras causas extracardiacas o si los cambios en el ECG son ambiguos. La prueba de esfuerzo puede ser útil también para evaluar la eficacia del tratamiento tras el control de la angina mediante terapia farmacológica o mediante revascularización y para prescribir ejercicio tras el control de los síntomas.

3.5. PRUEBA DE ESFUERZO COMBINADA CON TÉCNICAS DE IMAGEN

Las técnicas de imagen mejor establecidas son la ecocardiografía y la tomogammagrafía de perfusión miocárdica. Ambas técnicas se pueden utilizar para detectar la eventual isquemia inducida por el ejercicio físico o por fármacos ⁸. Entre las técnicas de imagen más modernas, se encuentra la resonancia magnética que, por limitaciones logísticas, se suele realizar con sobrecarga farmacológica en lugar de con esfuerzo.

Las técnicas de imagen presentan varias ventajas sobre la ergometría de esfuerzo convencional: mayor rendimiento diagnóstico para la detección de la enfermedad coronaria obstructiva, precisión para cuantificar y localizar zonas de isquemia, capacidad de ofrecer información diagnóstica en presencia de anomalías en el ECG en reposo y posibilidad de realizar la prueba cuando el paciente presenta limitaciones físicas. Por lo general, se prefieren las técnicas de imagen para los pacientes con intervención coronaria percutánea o quirúrgica previa, debido a su superioridad para localizar la isquemia.

3.5.1. Ecocardiografía de esfuerzo

Se ha desarrollado como una técnica alternativa a la ergometría clásica que permite establecer la presencia, la localización y la extensión de la isquemia miocárdica durante el ejercicio. Tras obtener un ecocardiograma en reposo, se realiza la prueba de esfuerzo, generalmente con un cicloergómetro, limitada por los síntomas, para obtener siempre que sea posible imágenes en las distintas fases del ejercicio y en el momento del máximo esfuerzo. Se considera respuesta isquémica el empeoramiento de la contractilidad regional durante el esfuerzo con respecto a la situación basal.

3.5.2. Tomogammagrafía de perfusión miocárdica de esfuerzo

Los radiofármacos más utilizados como trazadores son el ²⁰¹Tl y el ^{99m}Tc, empleados con tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) combinada con una prueba de esfuerzo (limitada por los síntomas) en cicloergómetro o en cinta sin fin. Aunque inicialmente se utilizaron imágenes planares en múltiples proyecciones, esta técnica ha sido ampliamente sustituida por la SPECT, que ofrece superiores capacidad de localización y cuantificación de la isquemia y calidad de imagen (figura 2).







Angina estable

Alfredo Bardají Ruiz

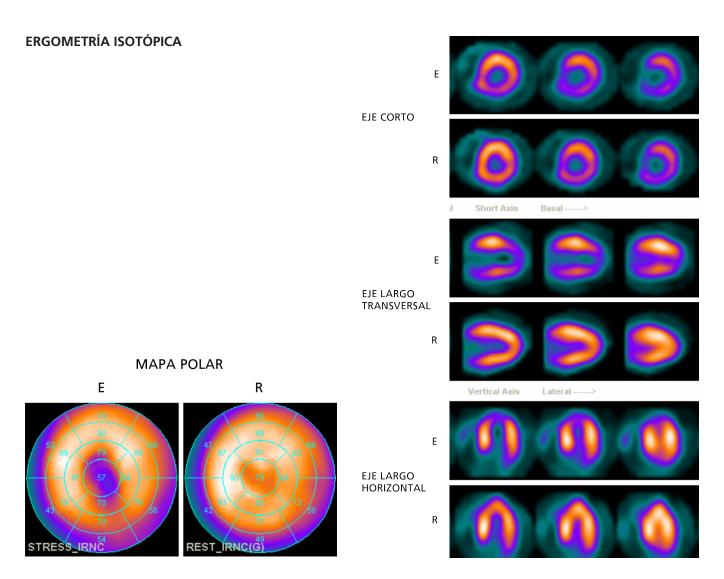


Figura 2. Gammagrafia cardiaca con isonitrilo de tecnecio en reposo y tras ejercicio.

La gammagrafía de perfusión con SPECT permite obtener imágenes regionales del trazador que reflejan el flujo sanguíneo miocárdico regional relativo. La hipoperfusión miocárdica se reconoce por la escasa presencia del trazador en las imágenes obtenidas durante o inmediatamente de finalizar el esfuerzo, comparadas con la captación en reposo. El aumento de captación del radiofármaco por los pulmones indica que el paciente tiene una cardiopatía isquémica severa y extensa. La SPECT proporciona un método de predicción de la cardiopatía isquémica más sensible y específico que el ECG de esfuerzo.

3.5.3. Pruebas de sobrecarga farmacológica con técnicas de imagen

Aunque siempre son preferibles las técnicas de imagen de esfuerzo, ya que permiten reproducir mejor la isquemia y valorar más adecuadamente los síntomas, las pruebas farmacológicas también son útiles. Combinadas con la tomografía de perfusión, con la ecocardiografía o con la resonancia nuclear magnética, están indicadas en pacientes con limitaciones para el ejercicio físico y también como alternativa a la prueba de esfuerzo. Los fármacos utilizados son de dos tipos: a) un simpaticomimético de acción rápida, como la dobutamina, en perfusión continua con incremento gradual de la dosis para incrementar el consumo de oxígeno del miocardio y simular el efecto del ejercicio físico; y b) vasodilatadores coronarios (como adenosina o dipi-









Alfredo Bardají Ruiz

ridamol) en inyección directa, que permiten observar la diferencia entre las regiones miocárdicas que reciben riego sanguíneo de arterias sanas, en las que se observa aumento de la perfusión, y las regiones perfundidas por arterias con una estenosis hemodinámicamente significativa, donde la perfusión apenas aumenta o incluso disminuye (fenómeno de robo).

En términos generales, la ecocardiografía, la tomografía de perfusión y la resonancia nuclear magnética bajo sobrecarga farmacológica tienen aplicaciones similares. La elección de cuál de ellas aplicar depende básicamente de las instalaciones del centro y de la experiencia del grupo. Las ventajas de la ecocardiografía sobre la gammagrafía son su mayor especificidad, la posibilidad de evaluar de forma más precisa la anatomía y la función cardiacas, su mayor disponibilidad y menor coste, además de no necesitar radiación. Sin embargo, el 5-10% de los pacientes no tienen una ventana ecocardiográfica adecuada. En la tabla V se resumen los rendimientos diagnósticos de los diferentes procedimientos utilizados en la evaluación de pacientes con angina estable.

Tabla VResumen del rendimiento diagnóstico de los diferentes tests utilizados en la evaluación de pacientes con angina estable (tomada de referencia 4)

	Diagnóstico de enfermedad coronaria		
	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	
Test de ejercicio ECG	68	77	
Ecocardiografia con ejercicio	80-85	84-86	
Perfusión miocárdica con ejercicio	85-90	70-75	
Ecocardiografía con dobutamina	40-100	62-100	
Ecocardiografía con vasodilatador	56-92	87-100	
Perfusión miocárdica con vasodilatador	83-94	64-90	

3.6. TÉCNICAS NO INVASIVAS PARA LA VALORACIÓN DE LA CALCIFICACIÓN Y LA ANATOMÍA CORONARIAS

La tomografía computarizada de haz de electrones y la tomografía multicortes son técnicas validadas en la detección y la cuantificación del grado de calcificación coronaria (figura 3, página siguiente). La escala de Agatston⁹, la más utilizada, se basa en el área y la densidad de las placas calcificadas. En estudios poblacionales, la detección del calcio coronario puede identificar a los pacientes con más riesgo de enfermedad coronaria; sin embargo, no se recomienda la cuantificación de la calcificación coronaria sistemática para la evaluación diagnóstica de los pacientes con angina estable.

Los tiempos de captación y la resolución de las imágenes para la tomografía multicortes se han acortado de tal forma que una coronariografía se puede realizar con una inyección intravenosa de contraste. En los estudios que han utilizado 64 detectores se ha informado de valores de sensibilidad y especificidad del 90-94% y del 95-97%, respectivamente, y, lo que es muy importante, un valor de predicción negativo del 93-99% ¹⁰

4. TÉCNICAS INVASIVAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA ANATOMÍA CORONARIA

La coronariografía forma parte de la batería de pruebas que se realizan para establecer el diagnóstico y determinar las opciones de tratamiento. Tiene un papel fundamental en la valoración de los pacientes con angina estable, ya que proporciona información anatómica fiable que permite identificar la presencia o au-







Angina estable

Alfredo Bardají Ruiz

Figura 3. Calcificación coronaria en TC coronaria.



sencia de estenosis en la luz coronaria, definir las opciones terapéuticas (indicación de tratamiento médico o revascularización miocárdica) y determinar el pronóstico.

La coronariografía permite identificar el grado de obstrucción de la luz arterial (figura 4). Otras técnicas invasivas, como la ecografía endocoronaria o las mediciones fisiológicas intracoronarias permiten una evaluación más completa de las lesiones, especialmente las de significación intermedia.

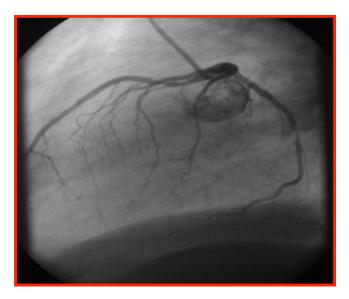


Figura 4A. Coronariografía izquierda en proyección lateral. Lesión severa en circunfleja media.



Figura 4B. Coronariografia derecha en proyección oblicua anterior izquierda 50° caudal. Lesión severa en tercio medio de coronaria derecha.







Alfredo Bardají Ruiz

5. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

La estimación del pronóstico a largo plazo de la angina estable es importante, ya que las opciones del tratamiento abarcan desde el simple control de los síntomas a complejas técnicas de revascularización. Cuando se pretende estratificar el riesgo en la angina estable, se entiende fundamentalmente el riesgo de muerte cardiovascular, aunque este término se utiliza frecuentemente de forma más amplia incorporando <mark>muerte</mark> <mark>cardiovascular e infarto de miocardio</mark>. El proceso de estratificación del riesgo obedece a dos objetivos diferentes: por un lado, para ofrecer una respuesta informada sobre el pronóstico a los propios pacientes; y en segundo lugar, para decidir el tratamiento cardiológico adecuado. En el caso de ciertas opciones de tratamiento, especialmente la revascularización y la terapia farmacológica intensiva, el beneficio pronóstico sólo es aparente en subgrupos de alto riesgo, con poco o ningún beneficio en pacientes con buen pronóstico. Esto obliga a identificar a los pacientes de alto riesgo, que se beneficiarán de un tratamiento más enérgico desde el inicio de la valoración de su angina.

En general, se consideran de alto riesgo los individuos con angina y riesgo de mortalidad anual > 3%, mientras que se considera de bajo riesgo una mortalidad anual < 1% y de riesgo intermedio del 1-2% 5 (tabla VI).

Tabla VI

Estratificación no invasiva del riesgo (tomada de referencia 5)

Alto riesgo (mortalidad anual superior al 3%)

- 1. Disfunción ventricular izquierda severa (FE < 0,35)
- 2. Puntuación de alto riesgo según la escala de Duke (- 11 puntos o menos)
- 3. Disfunción ventricular izquierda severa al ejercicio (FE < 0,35)
- 4. Amplio defecto de perfusión en una prueba de esfuerzo (especialmente si es anterior)
- 5. Múltiples defectos de perfusión de moderada extensión
- 6. Defecto de perfusión moderado con dilatación ventricular y captación pulmonar (201TI)
- 7. Anormalidad de la contracción en dos o más segmentos en el ecocardiograma a baja dosis de dobutamina o a baja frecuencia cardiaca
- 8. Ecocardiografía de sobrecarga con evidencia de isquemia extensa

Riesgo intermedio (mortalidad anual entre 1 y 3%)

- 1. Disfunción ventricular izquierda ligera o moderada en reposo (FE de 0,35 a 0,49)
- 2. Puntuación de riesgo intermedio según la escala de Duke (entre 11 y + 5 puntos)
- 3. Defectos de perfusión moderados en la prueba de esfuerzo, sin dilatación ventricular ni captación pulmonar
- 4. Alteraciones de la contractilidad de menos de dos segmentos a altas dosis de dobutamina en la ecocardiografía de esfuerzo o farmacológica

Riesgo bajo (mortalidad anual inferior al 1%)

- 1. Puntuación de bajo riesgo según la escala de Duke (más de 5 puntos)
- 2. Perfusión normal o muy discretamente reducida en la prueba de esfuerzo
- 3. Ausencia de alteraciones de la contractilidad segmentaria en la ecocardiografía de esfuerzo o con dobutamina

Puntuación de Duke en la prueba de esfuerzo: duración del ejercicio (min) – (5 x desviación del ST en mm) – (4 x índice de angina). Índice de angina: 0 = no angina; 1 = angina no limitante; 2 = angina que obliga a detener el ejercicio.

La valoración clínica, la respuesta a la prueba de esfuerzo, la cuantificación de la función ventricular y la extensión de la enfermedad coronaria son los cuatro datos clave para la estratificación del riesgo de un paciente. Por lo general, la estratificación del riesgo sigue una estructura progresiva y razonada en la que el requisito básico para todos los pacientes es la evaluación clínica, y se continúa en la mayoría de los casos con







Alfredo Bardají Ruiz

estudios no invasivos de la isquemia y de la función ventricular y, por último, con coronariografía en pacientes seleccionados.

5.1. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO MEDIANTE DATOS CLÍNICOS

La historia clínica y la exploración física, junto con el electrocardiograma basal y sencillas pruebas de laboratorio, pueden proporcionar importante información pronóstica. La diabetes, la hipertensión, el síndrome metabólico, el tabaquismo y los valores de colesterol se han mostrado predictores de resultado adverso en pacientes con angina estable o en otras poblaciones con enfermedad coronaria establecida. La edad avanzada es un factor importante a tener en cuenta, así como el infarto de miocardio previo, los síntomas y signos de insuficiencia cardiaca y el modo de aparición (episodio reciente o progresivo) y la severidad de la angina, especialmente si no responde al tratamiento.

La exploración física también puede ayudar a determinar el riesgo. La presencia de enfermedad vascular periférica (de miembros inferiores o carotídea) identifica a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares tras la angina estable. Además, los signos relacionados con la insuficiencia cardiaca (que reflejan la función ventricular izquierda) conllevan un pronóstico adverso.

Los pacientes con angina estable que presentan anomalías en el ECG en reposo: evidencia de infarto de miocardio previo, bloqueo de rama izquierda, hemibloqueo anterior izquierdo, hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo AV de segundo o tercer grado o fibrilación auricular tienen mayor riesgo de futuras complicaciones cardiovasculares que los pacientes con un ECG normal.

5.2. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO MEDIANTE LA PRUEBA DE ESFUERZO

La información pronóstica obtenida en las pruebas de esfuerzo no sólo está relacionada con la simple detección de la isquemia, sino también con el umbral isquémico, la extensión y la severidad de la isquemia (por técnicas de imagen) y la capacidad funcional (prueba de esfuerzo). Por sí sola, la prueba de esfuerzo no es suficiente para valorar el riesgo de futuras complicaciones; más bien debe formar parte de un proceso de estratificación del riesgo que incluya los datos obtenidos en la evaluación clínica.

5.2.1. Electrocardiograma de esfuerzo

El ECG de esfuerzo ha sido ampliamente validado como importante herramienta para la estratificación del riesgo en pacientes sintomáticos con sospecha o confirmación de enfermedad coronaria. Los marcadores pronósticos de la prueba de esfuerzo incluyen la capacidad de ejercicio y la isquemia inducida por el ejercicio (clínica y ECG). La capacidad máxima de ejercicio es un marcador pronóstico consistente, influida en parte por el grado de disfunción ventricular en reposo y la inducida por el ejercicio. Sin embargo, la capacidad de ejercicio también está afectada por la edad, la condición física general, las enfermedades asociadas y el estado psicológico. La capacidad de ejercicio se puede estimar a partir de la duración máxima del ejercicio, el nivel máximo de MET alcanzado, la máxima carga de trabajo en vatios, la frecuencia cardiaca máxima y el doble producto (frecuencia x presión). La variable específica utilizada para medir la capacidad de esfuerzo tiene menos importancia que la inclusión de este marcador en la valoración. La escala de Duke en cinta sin fin es un método validado que combina la duración del ejercicio, la desviación del segmento ST y la aparición de angina durante el ejercicio para calcular el riesgo del paciente 4.

La combinación de parámetros clínicos y de ejercicio, con aplicación formal o no de escalas como la de Duke, ha demostrado ser un método efectivo para discriminar los grupos de alto y bajo riesgo en pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada.

5.2.2. Ecocardiograma de esfuerzo o farmacológico

La ecocardiografía bajo sobrecarga es efectiva a la hora de estratificar a los pacientes de acuerdo con el riesgo de complicaciones cardiovasculares y ofrece un excelente valor de predicción negativa; la tasa anual de complicaciones graves (muerte o infarto de miocardio) en pacientes con resultado normal es < 0,5%. El riesgo de complicaciones varía con el número de anomalías en la contractilidad regional en reposo y con las anomalías de la contractilidad durante la isquemia, de modo que a mayor número de anomalías





Angina estable

Alfredo Bardají Ruiz

en reposo y mayor número de segmentos discinéticos durante la isquemia inducida mayor es el riesgo. La identificación de la cohorte de alto riesgo permite planificar los estudios diagnósticos y las intervenciones más adecuadas.

5.2.3. Gammagrafía de perfusión miocárdica de esfuerzo

Las imágenes normales de perfusión miocárdica de esfuerzo son altamente predictivas de un pronóstico benigno; los hallazgos anormales, por el contrario, se asocian a cardiopatía isquémica severa y al desarrollo de complicaciones cardiacas. Los defectos de perfusión inducidos importantes, los defectos en múltiples territorios coronarios, la dilatación isquémica transitoria del ventrículo izquierdo y, en los pacientes estudiados con 201Tl, la captación pulmonar aumentada tras el ejercicio o la sobrecarga farmacológica son indicadores de mal pronóstico. Las imágenes obtenidas con esfuerzo ofrecen más información pronóstica que las obtenidas con fármacos, pues aportan datos sobre los síntomas, la tolerancia y la respuesta hemodinámica al ejercicio que se suman a los obtenidos sobre la perfusión o la contractilidad.

5.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO MEDIANTE LA FUNCIÓN VENTRICULAR

La función del ventrículo izquierdo es el predictor más poderoso de la supervivencia a largo plazo. En los pacientes con angina estable, la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se relaciona con aumento de la mortalidad: una fracción de eyección en reposo < 0,35 se relaciona con una tasa anual de mortalidad > 3% ^{11.} Como se ha señalado, la valoración clínica permite identificar a pacientes con insuficiencia cardiaca que de por sí tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares evolutivas. Sin embargo, la prevalencia de la disfunción ventricular asintomática no es desdeñable; se ha valorado en, al menos, el doble de la prevalencia de la insuficiencia cardiaca, por lo que la cardiopatía isquémica es un importante factor de riesgo de que se desarrolle.

5.4. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO MEDIANTE CORONARIOGRAFÍA

A pesar de las conocidas limitaciones de la coronariografía para identificar placas vulnerables que puedan originar complicaciones coronarias agudas, se ha demostrado que la extensión y la severidad de la obstrucción de la luz de las coronarias y la localización de las lesiones son importantes indicadores del pronóstico en pacientes con angina. Se han utilizado diferentes índices pronósticos para relacionar la severidad de la enfermedad con el riesgo de complicaciones cardiacas ulteriores; el más simple y utilizado es la clasificación de la cardiopatía isquémica en afectación de una, dos, tres arterias coronarias o tronco común izquierdo. En el registro CASS de pacientes bajo tratamiento farmacológico, la supervivencia a 12 años de los pacientes con arterias coronarias normales fue del 91%, comparada con el 74% de los pacientes con lesión significativa de un vaso, el 59% de los pacientes con enfermedad de dos vasos y el 50% de los pacientes con enfermedad de tres vasos ¹². Los pacientes con estenosis severa del tronco común izquierdo tienen mal pronóstico con tratamiento farmacológico. La estenosis proximal severa de la descendente anterior también reduce significativamente la supervivencia. En la enfermedad de tres vasos y estenosis proximal de la descendente anterior > 95%, se han registrado tasas de supervivencia a los 5 años del 54%, comparadas con el 79% en la enfermedad de tres vasos sin estenosis en la descendente anterior.

6. TRATAMIENTO

El tratamiento médico de la angina debe enfocarse con el objetivo de aliviar los síntomas y, sobre todo, de mejorar el pronóstico del paciente reduciendo la incidencia de complicaciones trombóticos con medidas encaminadas a prevenir el infarto de miocardio y la muerte.

Los cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico modifican la evolución de la enfermedad estabilizando la placa aterosclerótica coronaria a través de la reducción de la activación plaquetaria y de las alteraciones fibrinolíticas e inflamatorias. En los pacientes que continúan con síntomas a pesar del tratamiento médico intensivo o presentan un perfil de alto riesgo, como la presencia de disfunción ventricular o de









Alfredo Bardají Ruiz

gran extensión de miocardio en riesgo, es necesario plantearse la coronariografía con vistas a una posible revascularización coronaria 4.

6.1. MEDIDAS GENERALES

Uno de los puntos claves en el manejo de los pacientes con angina es explicar las posibles causas por las cuales se ha desarrollado esta patología, las implicaciones del diagnóstico y los tratamientos que se pueden recomendar. Es necesario concienciar al paciente de los beneficios que los cambios de su estilo de vida pueden suponer a la hora de mejorar su pronóstico, incluyendo cuestiones relacionadas con la actividad física, el consumo de tabaco y los hábitos alimentarios. El tratamiento de la angina incluye tratar previamente las enfermedades concomitantes que pueden empeorar los síntomas de isquemia (anemia, hipertiroidismo, fiebre, hipoxia, etc.).

Se aconsejará la abstención absoluta del tabaco, así como la adopción de una dieta «mediterránea» rica en fruta, hortalizas, pescado y aves, recomendando reducir peso a aquellos pacientes que presenten un índice de masa corporal superior a 25 kg/m². El consumo moderado de alcohol puede ser beneficioso. Los aceites de pescado ricos en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 ayudan a reducir la hipertrigliceridemia, pero su exacta repercusión en un efecto sobre los eventos cardiovasculares es objeto de controversia 13. No se recomiendan los suplementos vitamínicos ni los antioxidantes.

Debe recomendarse la práctica regular de actividades físicas aeróbicas adaptadas a las posibilidades de cada paciente, que mejora el umbral de isquemia, el peso, el perfil lipídico, las cifras de presión arterial y la tolerancia a la glucosa.

Si el episodio anginoso no cede con el reposo, se recomienda nitroglicerina sublingual para aliviar los síntomas. Es aconsejable prevenir la posibilidad de hipotensión y cefalea con este fármaco, que el paciente debe tomar sentado. En el caso de que la angina persista más de 10-20 minutos después de descansar o de la administración del nitrato, hay que buscar ayuda médica. En ocasiones se recomendará su aplicación previa a las actividades que pueden desencadenar angina, aunque siempre es preferible evitar los esfuerzos excesivos.

El control estricto de la diabetes, de la hipertensión arterial y de la hipercolesterolemia con medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas es esencial ¹⁴. En los pacientes diabéticos una actuación multifactorial puede reducir de forma importante las complicaciones cardiovasculares y las propias de la diabetes ¹⁵ (tabla VII).

Tabla VII

Manejo de los factores de riesgo en prevención secundaria de la enfermedad coronaria

Factor de riesgo	Objetivo terapéutico	Actitud terapéutica
Tabaquismo	Abstinencia	Programas conductuales específicos, fármacos
Obesidad, sobrepeso	IMC 20-25 kg/m ²	Dieta, actividad física adaptada
Sedentarismo	Ejercicio cotidiano	Actividad física adaptada
Diabetes	HbA1C < 7%	Dieta, actividad física adaptada, tratamiento
Hipertensión arterial	<130/85 mm Hg	<140/90 mm Hg: dieta y actividad física adaptada. Asociar fármacos si hay lesión de órgano diana, dia- betes, insuficiencia renal o vasculopatía asociada
	<130/80 mm Hg en diabéticos o enfermedad renal establecida	>140/90 mm Hg: dieta, actividad física adaptada y fármacos desde el principio
LDL-c	<100 mg/dl (<70 mg/dl en diabéti- cos o alto riesgo cardiovascular)	Dieta, fármacos (estatinas, ezetimiba)
HDL-c	>35 mg/dl	Dieta, actividad física adaptada, fármacos (estatinas, ácido nicotínico)
Triglicéridos	<150 mg/dl	Dieta (ácidos grasos poliinsaturados n-3), actividad física adaptada, consumo moderado de alcohol, fármacos (fibratos)
IMC: índice de masa corporal; HbA1C: glucohemoglobina.		





Alfredo Bardají Ruiz

6.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA MEJORAR EL PRONÓSTICO (TABLA VIII)

6.2.1. Fármacos antitrombóticos

El tratamiento antiplaquetario, salvo que esté contraindicado, debe administrarse a todo paciente con angina secundaria a enfermedad coronaria aterosclerótica. El ácido acetilsalicílico (AAS) continúa siendo la piedra angular en la prevención de la trombosis en el árbol arterial. Ejerce su efecto antiagregante mediante inhibición irreversible de la ciclooxigenasa reduciendo la síntesis de tromboxano A2, vasoconstrictor coronario y activador de las plaquetas. Existe una relación lineal entre la dosis de AAS y el grado de inhibición del tromboxano A2, de tal forma que dosis inferiores a 50 mg al día tienen poco efecto sobre la inhibición de las plaquetas alcanzándose una inhibición completa con dosis superiores a 75 mg/día. Las formas masticables se absorben en unos 20 a 30 minutos. Al disminuir la síntesis de prostaglandinas gastrointestinales, provoca gastroduodenitis erosiva y úlcera péptica y aumenta la incidencia de hemorragia gastrointestinal. La dosis de AAS para tratamiento crónico debe ser la menor efectiva (75-150 mg/día) ^{16.} Está contraindicada en caso de intolerancia o alergia probada, sangrado activo o úlcera péptica activa.

Tabla VIIIRecomendaciones sobre el tratamiento farmacológico para mejorar el pronóstico con angina estable (Referencia 4)

Clase I	Nivel de evidencia
AAS (75 mg/día) a todos los pacientes sin contraindicaciones específicas (v.g.: hemorragia gastrointestinal activa, alergia o intolerancia)	А
Tratamiento con estatinas a todos los pacientes con enfermedad coronaria	А
• Tratamiento con IECA a todos los pacientes en los que está indicado (ej: hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda, infarto de miocardio previo o diabetes)	А
• Tratamiento con betabloqueantes orales en pacientes con infarto de miocardio previo o insuficiencia cardiaca	А
Clase IIa	
• Tratamiento con IECA a todos los pacientes con angina y enfermedad coronaria confirmada	В
Clopidogrel como agente antiplaquetario alternativo en pacientes con angina estable que no pueden tomar AAS (v.g.: alergia)	В
• Tratamiento con estatinas a altas dosis en pacientes de alto riesgo (mortalidad cardiovascular anual > 2%) con enfermedad coronaria confirmada	В
Clase IIb	
• Tratamiento con fibratos en pacientes con bajos niveles de HDL-c y altos de triglicéridos con diabetes o síndrome metabólico	В
• Tratamiento con fibratos o ácido nicotínico asociados a estatina en pacientes de alto riesgo (mortalidad cardiovascular anual > 2%) con bajos niveles de HDL-c y altos de triglicéridos	С

AAS: ácido acetilsalicílico; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

El clopidogrel es un antiagregante tienopiridínico que actúa mediante el antagonismo no competitivo de los receptores de adenosina y tiene efectos antitrombóticos similares a los del AAS. En el estudio CAPRIE, el clopidogrel a dosis de 75 mg/día fue ligeramente más efectivo comparado con 325 mg/día de AAS para la prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes de alto riesgo (infarto de miocardio previo, accidente cerebral previo o enfermedad vascular periférica), aunque este beneficio sólo se observó en el







Angina estable

Alfredo Bardají Ruiz

subgrupo con enfermedad vascular periférica ¹⁷. Por ello, la indicación del tratamiento con clopidogrel sería en sustitución del AAS en pacientes con contraindicaciones. Además, está indicado en asociación al AAS tras un síndrome coronario agudo durante un año, tras un tratamiento percutáneo coronario con implantación de endoprótesis metálicas convencionales (mínimo 4 semanas) o endoprótesis liberadoras de fármacos (6-12 meses); en estos casos se recomienda esta asociación durante al menos un año si no existe riesgo elevado de sangrado ¹⁸. En los pacientes clínicamente estables tratados crónicamente con AAS no está justificada la asociación sistemática de clopidogrel para reducir el riesgo de infarto, ictus o muertes de origen cardiovascular, pudiendo resultar perjudicial en prevención primaria de pacientes que presentan múltiples factores de riesgo ¹⁹. El clopidogrel no tiene efectos directos sobre la mucosa gástrica y puede producir menos síntomas de dispepsia, pero la incidencia de hemorragias gastrointestinales puede aumentar con cualquier régimen antiplaquetario. Se han descrito casos excepcionales de púrpura trombótica trombocitopénica en las dos primeras semanas de tratamiento con clopidogrel. En la actualidad existen alternativas al tratamiento con clopidogrel como prevención secundaria después de un síndrome coronario agudo: el prasugrel y el ticagrelor, fármacos que han demostrado una superioridad en cuanto a la prevención de eventos isquémicos, al precio de un ligero aumento en el riesgo de sangrado ¹⁴.

La asociación sistemática de dosis bajas de anticoagulante oral al AAS en supervivientes de infarto de miocardio no ha demostrado beneficio añadido al tratamiento con AAS, por lo que tal asociación sólo está indicada en pacientes que presenten algún factor embolígeno de alto riesgo como fibrilación auricular, trombo intraventricular, antecedente de ictus embólico o prótesis valvular mecánica. Si el AAS está contraindicado constituyen una buena alternativa en este tipo de pacientes. Hay que evitar en la medida de lo posible el tratamiento triple con AAS, clopidogrel y anticoagulante oral, por lo que los pacientes que obligatoriamente deben estar anticoagulados no deben recibir una endoprótesis farmacoactiva, manteniendo esta triple terapia un mes tras la implantación de una endoprótesis metálica convencional y suspendiendo posteriormente el clopidogrel.

Es interesante destacar la interacción entre los antiinflamatorios no esteroideos y la cardiopatía isquémica. Al reducir la producción de prostaciclina, estos fármacos pueden elevar la presión arterial, favorecen la aterogénesis e inducen trombosis, por lo que aumentan el riesgo de complicaciones trombóticas coronarias, de accidentes cerebrales, de insuficiencia cardiaca y de hipertensión²⁰. Por ello es conveniente evitarlos de forma prolongada en pacientes con aterosclerosis coronaria o alto riesgo cardiovascular. Si es necesaria su administración, son preferibles los no selectivos y reversibles combinándose con dosis bajas de AAS.

6.2.2. Hipolipemiantes

Las estatinas (inhibidores de la hidroxi-metilglutaril-CoA reductasa) son excelentes fármacos para disminuir las cifras de colesterol. Independientemente de su acción hipolipemiante, por sus llamados "efectos pleotropos" (antiinflamatorios, antioxidantes y antitrombóticos) son capaces de regular la función endotelial, disminuyen la síntesis de enzimas degradantes de la matriz de la placa de ateroma y la estabilizan, reduciendo por ello el riesgo de complicaciones cardiovasculares ateroscleróticas tanto en prevención primaria como en secundaria ²¹. La indicación del tratamiento con estatinas se basa no sólo en los niveles de colesterol, sino en el riesgo cardiovascular del paciente. Se han visto reducciones de un 30% de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad aterosclerótica tratados con simvastatina o pravastatina ²². Cabe destacar el beneficio obtenido con atorvastatina en prevención primaria tanto en pacientes diabéticos (estudio CARDS) ²³ como en pacientes hipertensos (estudio ASCOT-LLA) ²⁴ y con pravastatina en pacientes mayores de 70 años con enfermedad cardiovascular o ictus o alto riesgo de desarrollarlo (estudio PROSPER) ²⁵.

El objetivo terapéutico recomendado es alcanzar un colesterol total inferior a 175 mg/dl (4,5 mmol/l) y LDL-c inferior a 100 mg/dl (2,5 mmol/l) en pacientes con enfermedad coronaria establecida o con alto riesgo multifactorial (riesgo de complicaciones cardiovasculares fatales en 10 años superior al 5%). En los pacientes de muy alto riesgo (con enfermedad coronaria y factores de riesgo mal controlados, fundamentalmente diabéticos y fumadores activos) se sugiere alcanzar un nivel LDL-c inferior a 70 mg/dl (1,8 mmol/l) 14-26.

En la actualidad, prácticamente todos los pacientes con enfermedad coronaria deberían ser tratados con una estatina, a dosis crecientes hasta alcanzar objetivos en la medida que el paciente las tolere. Recientemen-







Angina estable Alfredo Bardají Ruiz

te se ha demostrado que altas dosis de atorvastatina (80 mg/día) reducen el riesgo de complicaciones cardiovasculares en comparación con una dosis de 10 mg/día en pacientes con cardiopatía isquémica estable ²⁷. Por ello, parece razonable el tratamiento inicial con estatinas potentes como atorvastatina o rosuvastatina a dosis elevadas, especialmente en los pacientes de alto riesgo.

Los efectos secundarios incluyen molestias gastrointestinales, alteraciones del perfil hepático y lesión del músculo esquelético (mialgias, elevación de la CK y, rara vez, rabdomiolisis), más frecuente si la dosis de estatina es elevada o si se asocia con fibratos.

Si la estatina a altas dosis no se tolera bien o no se consigue controlar las cifras de LDL-c, conviene reducir la dosis y añadir un inhibidor de la absorción del colesterol (ezetimiba)²⁸. El tratamiento con fibratos o ácido nicotínico y su combinación con estatinas podrían estar indicados en dislipemias severas con triglicéridos por encima de 200 mg/dl y HDL-c por debajo de 40 mg/dl. Hasta el momento, no se ha demostrado el posible beneficio adicional de la modulación farmacológica de las HDL, por ejemplo mediante la inhibición de la proteína transferidora de ésteres de colesteril, sobre las complicaciones cardiovasculares ²⁹.

6.2.3. Inhibidores angiotensínicos

El sistema renina-angiotensina-aldosterona constituye el eje neurohumoral por excelencia que actúa sobre los mecanismos de regulación homeostática de la presión arterial, la perfusión tisular, el volumen extracelular y el balance electrolítico, con amplia evidencia sobre sus efectos en la función endotelial, la aterosclerosis y el remodelado cardiovascular. De ahí que los fármacos que modulan este eje, los inhibidores la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los receptores AT 1 de la angiotensina II (ARA II) se indiquen en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca.

Al reducir la concentración o el efecto de la angiotensina II (potente vasoconstrictor con efectos profibróticos) y de la aldosterona, producen vasodilatación, mejoría de la función endotelial e inhibición de la proliferación del músculo liso vascular, favoreciendo la estabilización biológica de la placa de ateroma. En los estudios HOPE 30 (ramipril 10 mg), EUROPA 31 (perindopril 8 mg) y TRACE 32 (trandolapril 4 mg) se han investigado diferentes IECA en la prevención secundaria de pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardiaca, observándose una reducción relativa significativa del riesgo de los objetivos primarios en torno al 20% con ramipril y perindopril y una reducción no significativa del 4% con trandolapril. Por ello, en los pacientes con angina estable, el tratamiento con IECA está indicado si además tienen hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular izquierda, nefropatía diabética o no diabética con proteinuria superior a 0,5 g/24 h, enfermedad aterosclerótica en otro territorio vascular o después de un infarto de miocardio. En pacientes sin estos otros factores se deben sopesar el beneficio y los costes de esta terapia frente a los riesgos de efectos secundarios.

Los ARA II constituyen una excelente alternativa a los IECA cuando éstos están indicados y no se toleran. Concretamente los resultados del estudio ONTARGET han puesto de relieve que en una población de alto riesgo, en su mayoría con cardiopatía isquémica crónica, el tratamiento con telmisartán 80 mg/día es equivalente a ramipril 10 mg/día en cuanto al pronóstico cardiovascular, aunque con mejor tolerabilidad; la combinación de ambos fármacos no es superior a la monoterapia con ramipril y provoca más efectos adversos (hipotensión y disfunción renal) 33.

Las contraindicaciones para el tratamiento con estos fármacos son la hipersensibilidad, la estenosis bilateral de las arterias renales o en monorrenos con estenosis de la arteria renal, la hipotensión, la hiperpotasiemia y el embarazo. Los efectos secundarios más habituales son la hipotensión y la erupción maculopapular. En raras ocasiones se produce disgeusia (alteración del sentido del gusto). En el caso de los IECA, los efectos adversos específicos serían la tos y el angioedema. Todos pueden producir insuficiencia renal e hiperpotasiemia, por lo que debe controlarse la función renal antes del inicio del tratamiento, a las dos semanas de cada aumento de la dosis y cada 3-6 meses, así como al asociar otros fármacos que puedan deteriorar la función renal (caso de los antiinflamatorios no esteroideos).

6.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA MEJORAR LOS SÍNTOMAS (TABLA IX)

Los fármacos que reducen la demanda miocárdica de oxígeno o aumentan el flujo sanguíneo en zonas isquémicas pueden aliviar los síntomas anginosos. Los más utilizados son los nitratos, los betabloqueantes y los calcioantagonistas.







Angina estable

Alfredo Bardají Ruiz

Tabla IXRecomendaciones acerca del tratamiento farmacológico en pacientes con angina estable para mejorar los síntomas y/o reducir la isquemia (Referencia 4)

Clase I	Nivel de evidencia
 Nitroglicerina de acción rápida para el alivio de los síntomas agudos, con consejos apropiados sobre su empleo 	В
 Probar los efectos de un betabloqueante selectivo β-1 a dosis crecientes hasta alcan- zar la máxima; considerar protección contra la isquemia durante las 24 h 	А
 Ante intolerancia o ineficacia de los betabloqueantes, probar monoterapia con: un calcioantagonista, 	А
–un nitrato de acción prolongada	С
–o nicorandil	С
 Si los efectos de la monoterapia con betabloqueantes son insuficientes, añadir un calcioantagonista dihidropiridínico 	В
Clase IIa	
• En caso de intolerancia a los betabloqueantes, probar un inhibidor del nodo sinusal (ivabradina)	В
 Si la monoterapia con calcioantagonista o la terapia combinada (calcioantagonista y betabloqueante) no es eficaz, sustituir el calcioantagonista por un nitrato de acción prolongada o por nicorandil. Evitar la tolerancia a los nitratos 	С
Clase IIb	
• Se podrán utilizar agentes metabólicos, si están disponibles, como terapia añadida o como terapia de sustitución en caso de intolerancia al tratamiento convencional	В

6.3.1. Nitratos

Los nitratos, al transformarse en óxido nítrico en el interior de la célula muscular lisa, producen vasodilatación venosa y arterial (discreto efecto vasodilatador coronario directo), con lo que reducen tanto la precarga como la postcarga (disminuyen la tensión parietal miocárdica y la presión telediastólica) y mejoran la perfusión subendocárdica.

Los nitratos de acción rápida (nitroglicerina) alivian de forma efectiva la angina de pecho, por lo que si tras su administración no se produce una mejoría franca de la angina se debe solicitar asistencia médica inmediata, ya que podría tratarse de un infarto de miocardio. Los nitratos presentan un fenómeno de tolerancia debido al consumo de grupos sulfhidrilo de la célula endotelial. Los pacientes tratados con nitratos transdérmicos deben tener diariamente un período libre de fármaco de unas 6-8 horas (o bien por la noche o de día, dependiendo del patrón de aparición de la angina) y los tratados con nitratos de acción intermedia (dinitrato o mononitrato de isosorbida) una posología adaptada para preservar sus efectos terapéuticos. A pesar de su eficacia antianginosa, no se ha demostrado beneficio pronóstico después de un infarto de miocardio, por lo que se recomienda utilizarlos en un tercer escalón en el tratamiento de la angina ⁵.

Los efectos secundarios más frecuentes son los derivados de la vasodilatación (dependientes de dosis): rubefacción facial y cefalea. Ésta suele responder a analgésicos habituales pero en muchos casos obliga a su retirada. Los nitratos no pueden utilizarse simultáneamente con inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafilo, tadafilo y vardenafilo).

6.3.2. Betabloqueantes

Los receptores beta-1 adrenérgicos, predominantes en el corazón, inducen un efecto inotropo (contractilidad) y cronotropo (frecuencia cardiaca), por lo que su bloqueo disminuye la contractilidad y la frecuencia cardiaca, reduciendo con ello la demanda de oxígeno miocárdico y mejorando la perfusión de las zonas isquémicas al prolongar la duración de la diástole. Existen diferentes tipos de betabloqueantes: selectivos beta-1 (metoprolol, atenolol, bisoprolol, nebivolol, este último con efecto vasodilatador directo por aumento de la

Angina estable







Alfredo Bardají Ruiz

biodisponibilidad de óxido nítrico) y no selectivos beta-1 y beta-2 (propranolol, nadolol, carvedilol y labetalol, estos dos últimos con efecto alfabloqueante añadido). Los betabloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca inducen menos bradicardia y ofrecen menos protección que el atenolol en cuanto a la mortalidad tras infarto de miocardio. Los betabloqueantes disminuyen la incidencia de arritmias y complicaciones isquémicas tras un infarto de miocardio, por lo que se ha extrapolado su papel cardioprotector a pacientes con enfermedad coronaria estable (reducción de muerte cardiovascular o infarto de miocardio del 30%) 34. Sin embargo este extremo no ha sido comprobado en estudios controlados con placebo, excepto en pacientes con disfunción ventricular izquierda.

Las principales contraindicaciones de los betabloqueantes son: asma bronquial (contraindicación absoluta), bradicardia sinusal marcada, bloqueo AV avanzado no protegido con marcapasos, insuficiencia cardiaca aquda e hipotensión. En pacientes con enfermedad bronquial, diabetes o arteriopatía periférica son preferibles los cardioselectivos para evitar los efectos a nivel sistémico. Los efectos adversos más frecuentes son: hipotensión, bradicardia ligera a moderada, astenia, fatiga, deterioro de la capacidad sexual, frialdad de extremidades y empeoramiento de los síntomas respiratorios en las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (menos frecuentes con los bloquedores beta-1). En ocasiones aparecen bradicardia sinusal inferior a 40 lpm, bloqueo AV avanzado, depresión, trastornos del sueño, síndrome de Raynaud o enmascaramiento de los síntomas asociados a la hipoglucemia en los pacientes diabéticos.

Los betabloqueantes, por su efecto bradicardizante e hipotensor, son los fármacos antianginosos de primera elección en la enfermedad coronaria y deben ser prescritos a todos los pacientes salvo contraindicación. Deben elegirse los más selectivos cuyo efecto cubra las 24 horas del día: bisoprolol (semivida prolongada), metoprolol en formulación con liberación prolongada o el atenolol dos veces al día (semivida en plasma de 6-9 h). Respecto a la eficacia antianginosa de los betabloqueantes comparada con los calcioantagonistas en la angina estable, el estudio APSIS 35 (verapamilo SR 240-480 mg/día comparado con metoprolol CR 100-200 mg/ día) objetivó que la tasa de complicaciones cardiovasculares fue similar en los dos grupos. El estudio TIBET 36, que comparó los efectos del atenolol 50 mg dos veces día, el nifedipino 20-40 mg dos veces día y la combinación de ambos en la isquemia inducida por ejercicio, observó un beneficio significativo en los pacientes tratados tanto con nifedipino como con atenolol con respecto al placebo, y su asociación presentó tendencia a mayor beneficio.

6.3.3. Calcioantagonistas

Actúan bloqueando los canales lentos de calcio. A efectos clínicos se distinguen dos grupos, estructuralmente distintos y con diferencias en sus acciones farmacológicas: los dihidropiridínicos (nifedipino y amlodipino) y los no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo)³⁷. Los primeros actúan sobre el músculo liso vascular produciendo vasodilatación sistémica y coronaria, sin apenas efectos en el sistema de conducción ni efecto inotropo negativo; producen taquicardia refleja y por ello no se recomiendan como tratamiento único, sino como complemento al tratamiento con betabloqueantes si estos últimos no logran controlar los síntomas. En el caso del nifedipino, la formulación recomendada en la angina estable es la retardada o la de liberación sostenida. Los fármacos no dihidropiridínicos actúan sobre el músculo liso vascular y digestivo y sobre el automatismo sinusal y conducción AV (cronotropos negativos), por lo que asociado a su efecto inotropo negativo (menos marcado con diltiazem), incrementan el flujo coronario y reducen la poscarga. Aunque existe controversia sobre el beneficio pronóstico del tratamiento con calcioantagonistas en pacientes con cardiopatía isquémica ^{38, 39} se podrían utilizar como alternativa a los betabloqueantes tras el infarto de miocardio en pacientes sin insuficiencia cardiaca en casos de intolerancia.

Los efectos secundarios más frecuentes de los calcioantagonistas son cefalea, rubor, edema de tobillo e hipotensión, sobre todo con los dihidropiridínicos. En tratamientos crónicos puede aparecer estreñimiento (verapamilo), náuseas, distensión abdominal, vértigo, ginecomastia, prurito y eritema multiforme (diltiacem). Todos los calcioantagonistas pueden precipitar insuficiencia cardiaca, aunque el amlodipino ha demostrado ser seguro en pacientes con disfunción ventricular o insuficiencia cardiaca compensada 40. El verapamilo y el diltiazem están contraindicados en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección inferior a 0,40) o arritmias auriculares en presencia de preexcitación ventricular.







Angina estable

Alfredo Bardají Ruiz

Los calcioantagonistas son fármacos antianginosos bien conocidos al producir vasodilatación sistémica y coronaria y protección contra el vasoespasmo, con una eficacia similar a los betabloqueadores en el control de los síntomas. Son de gran utilidad en pacientes con contraindicaciones para los betabloqueantes y de primera elección en la angina espástica o variante. Son preferibles los de acción prolongada (amlodipino) o las formulaciones de acción rápida y liberación prolongada (nifedipino, felodipino, verapamilo y diltiazem). Los betabloqueantes puede que sean más eficaces en la reducción de episodios anginosos que los calcioantagonistas en la angina estable, pero los efectos de ambos fármacos son similares en cuanto a la tolerancia al ejercicio y la isquemia. Por tanto, en ausencia de infarto de miocardio previo, los datos disponibles indican que la elección entre uno y otro se basará en las presencia de enfermedades y tratamientos concomitantes y en la tolerancia individual del paciente, recomendándose el betabloqueante como primera opción si estos factores están equilibrados. Al tener efectos antianginosos y antiisquémicos aditivos, con frecuencia se usan en combinación en pacientes con angina refractaria, siendo los calcioantagonistas dihidropiridínicos los más apropiados en este caso (el verapamilo y el diltiazem, por sus efectos inotropo y cronotropo negativos, en principio no deben asociarse con los betabloqueantes).

6.3.4. Inhibidores del nodo sinusal

La frecuencia cardiaca es un factor de riesgo relacionado con los episodios isquémicos, la muerte súbita y la mortalidad cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica conocida. La ivabradina es un fármaco que inhibe de forma selectiva la corriente If en las células del nodo sinusal, sin efectos sobre la contractilidad miocárdica, la conducción AV, la repolarización ventricular ni los vasos sanguíneos ⁴¹. Posee un importante efecto antiisquémico y antianginoso a través de su cronotropismo negativo tanto en reposo como en esfuerzo, por lo que puede considerarse tratamiento alternativo para los pacientes con intolerancia a los betabloqueantes42. El estudio BEAUTIFUL evaluó si la ivabradina en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda óptimamente tratados, incluyendo antiagregante, IECA y betabloqueante, era beneficiosa respecto a la reducción de la mortalidad cardiaca, de la necesidad de revascularización y de los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardiaca o infarto de miocardio. Aunque no se observó beneficio significativo en el objetivo primario compuesto, en los pacientes con frecuencias cardiacas por encima de 70 lpm la ivabradina redujo los ingresos por infarto de miocardio fatal y no fatal y la necesidad de revascularización coronaria ⁴³.

Los efectos secundarios más frecuentes son los visuales (10-15%) destacando los fosfenos (puntos de mayor intensidad luminosa en el campo visual). Son dependientes de la dosis y suelen aparecer en los dos primeros meses de tratamiento.

6.3.5. Fármacos de acción metabólica

Los fármacos con acción metabólica, trimetazidina ⁴⁴ y ranolazina ⁴⁵, cuyo efecto antianginoso se debe en parte al aumento del metabolismo de la glucosa respecto al de los ácidos grasos, pueden administrarse con seguridad en combinación con los fármacos de acción hemodinámica. Además, la ranolazina inhibe la corriente lenta de sodio responsable de la sobrecarga de calcio del miocardio isquémico, lo que podría derivarse en atenuación de las alteraciones de la contractilidad y de la inestabilidad eléctrica asociadas a la isquemia. Existen tres estudios aleatorizados con ranolazina de liberación sostenida frente a placebo en pacientes con angina crónica estable que han demostrado mejorías de la duración del ejercicio, del número de episodios de angina y del consumo de nitroglicerina. Sin embargo, por ahora no se ha demostrado efecto beneficioso respecto al pronóstico de los pacientes con angina estable. Sus principales efectos secundarios incluyen mareo, vértigo, estreñimiento, náuseas y, potencialmente, prolongación del intervalo QT, aunque no se ha encontrado incremento significativo de arritmias ventriculares.

6.3.6. Activadores de los canales de potasio

El nicorandil tiene efecto antianginoso por activar los canales de potasio y por inducir la liberación de óxido nítrico. En el estudio IONA ⁴⁶ el tratamiento con nicorandil en pacientes con angina estable redujo significativamente las complicaciones coronarias graves, por el beneficio que obtenían fundamentalmente "los pacientes ingresados por dolor torácico". Por este motivo no existe consenso respecto a su indicación en el

Angina estable







Alfredo Bardají Ruiz

tratamiento de pacientes con angina. Al igual que los nitratos, su tratamiento indefinido puede desarrollar tolerancia, pero no presenta tolerancia cruzada con ellos.

6.4. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. CRITERIOS DE RESPUESTA

La valoración de la respuesta al tratamiento en pacientes con angina no sólo debe centrarse en la eficacia y seguridad de los fármacos. Debe insistirse igualmente en la importancia de llevar a cabo cambios en el estilo de vida desde el punto de vista de la abstención del tabaco, de la dieta y del ejercicio físico regular. El tratamiento farmacológico antianginoso debe estar adaptado a las necesidades clínicas individuales teniendo en cuenta los factores de riesgo presentes. Al tratamiento farmacológico general (antiagregantes, hipolipemiantes, betabloqueantes e IECA o ARA II en pacientes seleccionados), se suele añadir nitroglicerina para el alivio de los síntomas agudos.

Si persisten los síntomas a pesar del tratamiento con un fármaco antianginoso, es preferible optimizar su dosis que añadir otro, aconsejándose en el caso de tener que asociarlos probar distintas combinaciones de dos fármacos antes de pasar a un régimen de triple terapia ⁴⁷. En última instancia siempre queda la opción de la revascularización.

La valoración de la respuesta clínica al tratamiento se realizará teniendo en cuenta el umbral de la angina, su duración y la respuesta al reposo. Si se produce empeoramiento en las características de la angina, además de incrementar el tratamiento deben buscarse posibles causas que justifiquen esta situación como anemia, fiebre, hipertiroidismo, sobreinfección respiratoria y, en particular, transgresiones farmacológicas. Además hay que plantearse realizar una prueba de detección de isquemia a la búsqueda de criterios de alto riesgo que aconsejen la realización de una coronariografía.

El ECG ayuda a ajustar la dosis de betabloqueantes o calcioantagonistas para alcanzar una frecuencia cardiaca en reposo en torno a 50-60 lpm. Se deben controlar periódicamente los niveles de colesterol y de glucohemoglobina en pacientes diabéticos, para optimizar las dosis de fármacos hipolipemiantes y antidiabéticos, así como de las cifras de creatinina y potasio en pacientes en tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La toma de la tensión arterial periódica permitirá ajustar la dosis de los fármacos antihipertensores para alcanzar la dosis máxima tolerada. Periódicamente o en el caso de que aparezcan signos o síntomas de insuficiencia cardiaca está indicado el ecocardiograma para evaluar la función ventricular.

Una de las principales causas del abandono del tratamiento es la aparición de efectos secundarios, por lo que hay que interrogar sobre su existencia para reducir las dosis o suspenderlo temporal o definitivamente. Antes de retirar definitivamente un fármaco, sobre todo de los que mejoran el pronóstico, conviene asegurarse de que no hay una causa intercurrente que haya influido en la aparición de este efecto secundario (v.g. empeoramiento de la función renal en pacientes tratados con IECA o ARA II en relación con la administración de antiinflamatorios no esteroideos, deshidrataciones por diarrea, etc.). Hay que tener en cuenta que la aparición de los factores de riesgo coronario es un proceso dinámico, por lo que deben evaluarse periódicamente con objeto de diagnosticarlos y tratarlos precozmente en cuanto se superen los objetivos terapéuticos marcados.

6.5. TRATAMIENTO CON REVASCULARIZACIÓN

La angioplastia coronaria es una técnica que permite el tratamiento de las estenosis coronarias mediante abordaje percutáneo. La técnica se basa en la introducción de una fina guía metálica flexible en la arteria coronaria sobre la que se hace avanzar un catéter con un globo hinchable en su extremo hasta el segmento estenótico, que se dilata mediante un sistema de inflado con el objeto de aplastar la placa de ateroma o trombo y normalizar el diámetro de la luz arterial. La angioplastia coronaria simple así descrita presenta un problema importante, la combinación de disección de la capa media y retroceso elástico, con tendencia a la reducción de la luz arterial tras un resultado satisfactorio inicial y el consiguiente compromiso de la luz, amén de la oclusión aguda en un 5% de las lesiones tratadas. Gran parte de estos problemas quedaron resueltos con la aparición de las endoprótesis, estructuras metálicas en forma de malla que se insertan plegadas sobre un catéter de globo y se pueden desplegar en el segmento estenótico de la arteria coronaria hinchándolo. Otra ventaja de las endoprótesis es que disminuyen de forma muy significativa las restenosis,

Angina estable







Alfredo Bardají Ruiz

especialmente cuando se emplean endoprótesis farmacoactivas (impregnadas de fármacos antiproliferativos que van liberándose lentamente en el segmento tratado) que limitan la hiperplasia intimal, principal causa de restenosis ⁴⁸. Por el contrario, una limitación seria de las endoprótesis es la posibilidad de trombosis aguda o subaguda, lo que obliga a un doble tratamiento antiagregante de duración variable en función del tipo de endoprótesis implantada.

La revascularización quirúrgica se fundamenta en la idea de que practicando derivaciones con injertos más allá de las estenosis coronarias se puede aportar flujo al territorio miocárdico abastecido por el segmento coronario distal a las mismas. Inicialmente se utilizaron injertos de vena safena anastomosada en posición inversa proximalmente a la aorta y distalmente a la arteria coronaria después del punto de estenosis. Debido al proceso de aterosclerosis difuso que experimentan los injertos de safena, solo el 55% de los que aparecían permeables a los 5 años estaban angiográficamente perfectos entre 6 y 12 años después de la intervención49. La utilización más generalizada de la arteria mamaria ha permitido limitar esta complicación, ya que esta arteria generalmente está libre de lesiones, sobre todo en sujetos de menos de 65 años; además, su diámetro se ajusta más al vaso nativo y no hay desproporción de tamaño entre el injerto y el vaso nativo, frecuente con los injertos de safena. Se ha demostrado que la permeabilidad de un injerto de mamaria a la arteria coronaria descendente anterior a los 20 años ronda el 90%. Un requerimiento imprescindible para la cirugía de revascularización coronaria es la existencia de buenos lechos distales (vasos nativos sobre los que se implantan los injertos). Esto hace posible, técnicamente, la anastomosis distal del injerto con el vaso nativo. Si el segmento distal a la estenosis coronaria donde se debería de conectar distalmente el injerto es muy pequeño (< 1,5 mm) la cirugía es inviable o de resultado pobre.

6.5.1. Indicaciones de revascularización percutánea o quirúrgica

Las nuevas guías europeas para la revascularización miocárdica establecen dos tipos de indicaciones en pacientes con angina estable: con fines pronósticos y con el objetivo de mejorar los síntomas 50. Con finalidad de mejorar el pronóstico se debería indicar revascularización en pacientes con lesiones del tronco común superiores al 50%, con lesión proximal de la descendente anterior superior al 50%, con estenosis significativas en dos o tres arterias coronarias con alguna evidencia de isquemia y disfunción ventricular y en pacientes con amplias áreas de isquemia (superior al 10% del ventrículo izquierdo). Cuando el objetivo es mejorar los síntomas, estaría indicada la <mark>revascularización en pacientes con cualquier lesión superior al 50% y clínica de</mark> angina limitante que no se controla con tratamiento médico y en pacientes con disnea o insuficiencia cardiaca y una zona isquémica mayor del 10% del ventrículo izquierdo irrigada por una arteria con estenosis superior al 50%. No está indicada la revascularización en pacientes con síntomas no limitantes controlados con trata-<mark>miento médico.</mark> Con respecto a la modalidad de revascularización (percutánea o quirúrgica), está indicada la angioplastia en pacientes con enfermedad de uno o dos vasos que no compromete a la descendente anterior proximal, mientras que para los pacientes con enfermedad coronaria de uno o dos vasos que comprometa a la descendente anterior proximal, enfermedad coronaria de tres vasos susceptible de revascularización completa, o lesión del tronco común -tanto si es aislada como asociada a otros vasos- se recomienda la cirugía de preferencia a la angioplastia coronaria.

6.6. ANGINA CRÓNICA REBELDE A TRATAMIENTO

A pesar de las numerosas opciones terapéuticas descritas, en ocasiones la angina estable crónica resultante de una isquemia por enfermedad coronaria avanzada no es controlable con ninguno estos tratamientos, bien por falta de respuesta o por imposibilidad técnica o contraindicación a los procedimientos de revascularización (irrevascularizabilidad) ⁵¹. Las principales causas que impiden la revascularización suelen ser la anatomía coronaria inapropiada, el fracaso de uno o más procedimientos previos de revascularización, la ausencia de injertos adecuados para las anastomosis quirúrgicas, la existencia de enfermedades extracardiacas que elevan la mortalidad o morbilidad peroperatoria y la edad avanzada, a menudo combinada con alguno de los factores anteriores. En estos pacientes se deben excluir las causas extracardiacas del dolor torácico y, en ocasiones, realizar una evaluación psicológica. El tratamiento médico debe optimizarse mediante la administración de diferentes fármacos a las dosis máximas toleradas y en ciertos casos pueden emplearse técnicas







Alfredo Bardají Ruiz

meramente paliativas como los opiáceos sistémicos, la simpatectomía torácica o dispositivos neuroestimuladores (tabla X).

Tabla X Nuevas posibilidades para el tratamiento de la angina crónica refractaria

- 1. Técnicas de neuromodulación (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y estimulación de la médula espinal)
- 2. Opiáceos: vía oral, transdérmica, en bombas de analgesia controlada por el paciente o en infusión a través de un catéter epidural junto a anestésicos
- 3. Simpatectomía torácica endoscópica
- 4. Bloqueo del ganglio estrellado
- 5. Revascularización por láser transmiocárdico o percutáneo
- 6. Estimulantes de la angiogénesis para la neoformación de circulación colateral
- 7. Contrapulsación externa
- 8. Trasplante cardiaco

La estimulación eléctrica transcutánea y la estimulación de los cordones posteriores de la médula espinal tienen efectos analgésicos bien establecidos, con escasos efectos secundarios; se desconocen sus efectos a largo plazo, pero se sabe que no mejoran la isquemia miocárdica 52. En un principio se pensó que la revascularización transmiocárdica por láser mejoraba significativamente el grado funcional de los pacientes en comparación con el tratamiento médico, pero no influye significativamente sobre la mortalidad, pero estos datos no han sido confirmados en estudios posteriores.

7. SINDROME X CARDIACO O ANGINA CON CORONARIOGRAFÍA NORMAL

Entre un 10 y un 20% de los pacientes a quienes se realiza una coronariografía en el proceso diagnóstico del dolor torácico anginoso no presenta lesiones obstructivas en el árbol coronario⁵³. Estos pacientes constituyen un grupo heterogéneo en el que sólo unos pocos reúnen las características típicas del síndrome X cardiaco, que no debe confundirse y no guarda relación con el síndrome X metabólico. En la definición del síndrome X cardiaco se incluyen las siguientes características:

- Angina predominantemente de esfuerzo
- Descenso del segmento ST durante los episodios de angina
- Arterias coronarias normales en la coronariografía
- Ausencia de espasmo de las arterias coronarias epicárdicas espontáneo o inducido
- Ausencia de enfermedades cardiacas o extracardiacas que puedan causar disfunción microvascular y angina, por ejemplo miocardiopatía, hipertensión arterial o diabetes.

En algunos de estos pacientes se detectan signos metabólicos objetivos de isquemia miocárdica, como niveles elevados de lactato o metabolitos oxidativos. No obstante, cuando se habla de síndrome X frecuentemente se incluyen indebidamente pacientes que no cumplen estas condiciones, como los que tienen dolores atípicos, pacientes sin isquemia demostrada o que además tienen hipertensión o diabetes. Ello dificulta el estudio y el conocimiento de esta enfermedad.

La alteración que más se ha implicado es la disfunción de la microcirculación coronaria a nivel prearteriolar, vasos que no se visualizan en la coronariografía; de ahí que esta alteración también se ha denominado <mark>angina microvascular</mark>. Mediante pruebas de provocación se ha demostrado la existencia de un déficit en la capacidad de vasodilatación y una respuesta vasoconstrictora excesiva frente a determinados estímulos. Se ha postulado que estas alteraciones suceden de forma parcheada y difusa a lo largo de todo el miocardio, lo que explicaría la dificultad de detectar alteraciones de la contractilidad coincidiendo con los episodios anginosos.







Alfredo Bardají Ruiz

Varios estudios han demostrado que los pacientes con síndrome X tienen elevada sensibilidad al dolor, pero no hay explicación clara para este hecho.

El síndrome X cardiaco suele afectar con mayor frecuencia a mujeres en edad postmenopáusica con menos factores de riesgo de enfermedad coronaria clásicos. Presentan episodios de angina que por sus características no pueden diferenciarse de los de la enfermedad coronaria típica, aunque los dolores suelen ser más prolongados y con respuesta más lenta tras la administración de nitroglicerina. Las alteraciones electrocardiográficas y los defectos de perfusión que aparecen en las pruebas de esfuerzo también son similares a los de la enfermedad coronaria, pero con mucha menor frecuencia se detectan alteraciones de la contractilidad segmentaria. El pronóstico de la enfermedad a largo plazo es bueno, aunque en algunos pacientes los síntomas pueden agravarse y responder pobremente al tratamiento.

Dado el buen pronóstico vital de la enfermedad, el tratamiento debe dirigirse al control sintomático. Por un lado, el tratamiento antianginoso convencional basado en betabloqueantes y nitratos, aunque la mejoría sintomática suele ser mucho menos evidente. Por otro lado, fármacos dirigidos a mejorar la función endotelial y a modular la sensibilidad al dolor. Se han utilizado teofilina, imipramina, estrógenos, IECA, estatinas y trimetazidina, entre otros. Tal diversidad terapéutica refleja la realidad cotidiana de la atención de estos pacientes: los síntomas son difíciles de controlar y la respuesta escasa.

8. SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ANGINA ESTABLE

8.1. SEGUIMIENTO EN LA CONSULTA DE CARDIOLOGÍA

A modo de orientación general, los pacientes verosímilmente tributarios de ser evaluados periódicamente en la consulta de cardiología son los que tienen:

- Angina con riesgo intermedio que continúan sintomáticos
- Angina con riesgo alto
- Infarto que persiste en los grupos de riesgo alto o intermedio
- Revascularización percutánea o quirúrgica. Si quedan asintomáticos durante varias revisiones anuales y no presentan otras complicaciones cardiológicas se podrían derivar a atención primaria
- En general, los pacientes con diagnóstico de Cardiopatía isquémica con riesgo alto o intermedio y todos aquellos con mal control sintomático
- Otros problemas cardiovasculares añadidos a la cardiopatía isquémica (valvulopatías, arritmias).

Una vez iniciado el tratamiento, el paciente suele ser evaluado una o dos veces durante el primer año. Posteriormente, los controles clínicos serán anuales si la estabilidad clínica persiste.

En los controles clínicos periódicos se valora la información obtenida de la historia clínica, exploración física y electrocardiograma, siempre y en cada una de las visitas. En la historia clínica es primordial asegurarse de la estabilidad clínica y de que no ha progresado la repercusión funcional sin reducción de la actividad física (la disminución progresiva de la actividad física puede enmascarar un aumento de la clase funcional). Debe interrogarse sobre la aparición de síntomas de insuficiencia cardiaca, el correcto control de los factores de riesgo, el cumplimiento terapéutico y la aparición de efectos adversos farmacológicos. En la exploración física se debe prestar atención a la aparición de nuevos soplos o signos de insuficiencia cardiaca y ha de constar como mínimo la tensión arterial, aunque también son deseables el perímetro abdominal y el índice de masa corporal.

El ECG no suele variar, pero es útil para la detección de infartos silentes (aparición de ondas q) e isquemia persistente (ondas T negativas) y también proporciona información sobre la aparición de posibles efectos secundarios (bloqueos AV).

Si todo ello es correcto y satisfactorio, los controles clínicos serán anuales. Las analíticas con perfil lipídico se incluyen dentro del control de todos los factores de riesgo que realiza periódicamente el médico de familia.

Son muy pocos los datos disponibles acerca de la utilidad de realizar pruebas de detección de isquemia periódicas en pacientes con angina estable, aunque se puede recomendar la prueba de esfuerzo cada 3 o 4 años. Es imperativo realizarla ante cualquier empeoramiento de la clase funcional, siempre y cuando de su







Alfredo Bardají Ruiz

resultado pueda derivarse un cambio en el manejo de la enfermedad guiado por la coronariografía. Los pacientes con clase funcional III y IV deben ser redirigidos hacia coronariografía y revascularización si procede.

La progresión de la clase funcional de la angina durante el seguimiento obliga a descartar procesos intercurrentes (anemia, fibrilación auricular, hipertiroidismo, etc.). Tras ello debe catalogarse de una situación de inestabilidad que conlleva aumento del tratamiento médico, nuevas pruebas de detección de isquemia y coronariografía con muy alta probabilidad, en función del resultado de dichas exploraciones. Finalmente, la aparición de signos de insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular, aun en ausencia de progresión de la angina, se considera criterio de mal pronóstico que indica la práctica de coronariografía con vistas a revascularización.

8.2. SEGUIMIENTO EN LA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA

Los pacientes susceptibles de ser seguidos en la consulta de atención primaria serían fundamentalmente:

- Dolor no coronario o atípico con ergometría negativa.
- Angina con riesgo bajo o intermedio, con buen control sintomático.
- Tras un infarto de miocardio, en fase estable, pacientes del grupo de riesgo bajo.
- Tras revascularización, pacientes que pasen a pertenecer al grupo de riesgo bajo.
- En general, todos los pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica en fase estable, con buen control sintomático y pertenecientes al grupo de riesgo bajo.
- En todos los pacientes, tanto de alto como de bajo riesgo: control de los factores de riesgo cardiovascular.

Cuando un paciente que está haciendo el seguimiento en atención primaria acuda a la revisión a la consulta de cardiología, deberá llegar acompañado de analítica reciente que incluya al menos la cifra de colesterol total, LDL-c y HDL-c.

Para realizar el seguimiento en atención primaria se precisa de un informe de cardiología especificando que se trata de un paciente estable, de riesgo bajo.

Sería conveniente, cada 3-6 meses, realizar control de factores de riesgo cardiovascular por parte del personal de enfermería: consejo antitabaco, medición de tensión arterial, peso, dieta hipolipemiante y controles según programa de diabetes si fuera el caso. En la visita es importante evaluar si existe un correcto control de síntomas cardiovasculares: dolor torácico, disnea, ortopnea, síncopes, claudicación de miembros inferiores, edemas.

La cita médica en atención primaria debería realizarse cada 6-12 meses, incluyendo evaluación clínica, ECG y analítica que debería incluir glucemia, creatinina, colesterol, HDL-c y LDL-c. En los pacientes en tratamiento con estatinas se controlan además las transaminasas y la creatincinasa total.

9. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN POBLACIONES ESPECIALES

9.1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN EL ANCIANO

La incidencia y la prevalencia de la angina de pecho aumentan exponencialmente con la edad. La enfermedad coronaria continúa siendo la primera causa de muerte en personas mayores de 65 años y también aumenta progresivamente con la edad la mortalidad por cardiopatía isquémica.

La angina de pecho estable típica es una forma común de presentación de la enfermedad coronaria pero la isquemia silente, los dolores atípicos y los equivalentes anginosos, en particular la disnea, son más frecuentes que en pacientes más jóvenes. El estilo de vida más sedentario reduce las posibilidades de que se desencadenen crisis de angina y la mayor carga de enfermedades asociadas, sobre todo de tipo gastroesofágico y locomotor, confunde la interpretación de las molestias torácicas. Por otro lado, los problemas de comunicación y memoria hacen que la recogida de síntomas a menudo resulte ambigua, incompleta o incoherente.

Por otro lado, la angina secundaria es también mucho más frecuente que en los jóvenes (por estenosis aórtica, anemia, crisis hipertensiva, fibrilación auricular, etc.). En general, todos los fármacos antianginosos son útiles en los ancianos, por lo que el esquema terapéutico no varía. Hay que tener en cuenta que en el







Angina estable

Alfredo Bardají Ruiz

anciano habitualmente concurren situaciones que van a influir en el tratamiento farmacológico (enfermedad pulmonar, enfermedad vascular periférica, etc.). Respecto a la población no geriátrica hay también modificaciones en la respuesta terapéutica a los fármacos, cambios en la tolerancia (habitualmente es menor) y mayor incidencia de efectos adversos.

9.2. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA MUJER

La cardiopatía isquémica en la mujer se presenta habitualmente en la postmenopausia y, por lo tanto, al menos una década más tarde que en el varón. A pesar de la importancia sanitaria que supone la cardiopatía isquémica en la mujer, las características específicas de presentación clínica, tratamiento y pronóstico están poco estudiadas, debido en gran parte a la escasa representación de mujeres en los ensayos clínicos. En las mujeres, la cardiopatía isquémica se presenta sobre todo como angina de pecho, mientras que en el varón lo hace en forma de infarto agudo de miocardio y muerte súbita. No obstante, los síntomas del infarto agudo de miocardio o angina inestable son iguales que en los varones: una gran proporción de mujeres (70%) refiere dolor torácico, sin diferencias en relación con los varones, y también es similar el porcentaje de varones y mujeres diagnosticados de síndrome coronario agudo sin dolor torácico. Sin embargo, las mujeres presentan con más frecuencia náuseas, vómitos e indigestión, y también refieren más a menudo dolor en el centro de la espalda y en la mandíbula. Las mujeres premenopáusicas suelen presentar con mayor frecuencia síntomas atípicos que las posmenopáusicas, mientras que las mujeres de edad avanzada pueden referir disnea súbita y presentar menos dolor en los brazos y menor sudación profusa. La angina microvascular y las anormalidades de la reserva coronaria son más prevalentes en la mujer, se suelen presentar en forma de dolor torácico atípico y tienen mejor pronóstico que la aterosclerosis coronaria. Las mujeres con síntomas de cardiopatía isquémica, al igual que los varones, deben ser estudiadas para confirmar el diagnóstico y la extensión de la enfermedad. La prueba de esfuerzo sigue siendo fundamental en el estudio diagnóstico no invasivo de isquemia miocárdica, aunque para la interpretación adecuada se debe tener presente la probabilidad previa de cardiopatía isquémica en mujeres, sobre todo en las más jóvenes o las de mediana edad, en las que se puede obtener un resultado falsamente positivo. En mujeres sintomáticas se recomienda realizar estudios diagnósticos no invasivos con prueba de esfuerzo, asociada cuando sea necesario con imagen, en las que tengan una probabilidad intermedia y alta de presentar cardiopatía isquémica. El SPECT tiene algunas limitaciones en mujeres debido a la atenuación de las mamas, que puede generar falsos positivos, y a los corazones de pequeño tamaño que con frecuencia tienen las mujeres. Sin embargo, estos problemas descritos con el 201Tl se pueden obviar utilizando ⁹⁹mTc-sestamibi, que aumenta la calidad de la imagen.

9.3. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA DIABETES

La diabetes acelera el proceso de aterogénesis a través de varios mecanismos y se conoce que los pacientes con diabetes de tipo 2 tienen un riesgo de enfermedad cardiovascular semejante al de los que ya tienen cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o accidente cerebrovascular. Por tanto, estos enfermos deben tratarse según las guías de prevención secundaria, aunque no exista cardiopatía isquémica sintomática.

Igualmente, los estados prediabéticos como la intolerancia a la glucosa, caracterizados por resistencia a la acción de la insulina, aumentan el riesgo de enfermedad aterosclerótica. Por otro lado, la diabetes es un importante factor pronóstico que se asocia a mayor extensión de la enfermedad coronaria, con un curso más agresivo y una morbimortalidad más elevada que en pacientes coronarios sin diabetes.

Los pacientes diabéticos presentan en mayor proporción infartos de miocardio silentes y síntomas atípicos, como confusión, disnea, fatiga, síncope, náuseas y vómitos como manifestación del infarto y dolor anginoso menos intenso. Los síntomas atípicos en pacientes diabéticos deben alertar sobre la posibilidad de un síndrome coronario agudo.

Debido a que el riesgo de muerte cardiovascular y de enfermedad coronaria está significativamente aumentado en la diabetes, el impacto de los cambios en los factores de riesgo cardiovascular convencionales es mucho mayor en los pacientes diabéticos. Por tanto, los factores de riesgo cardiovascular deben tratarse en el paciente diabético de forma intensiva y temprana.











Angina estable

Alfredo Bardají Ruiz

Es recomendable el tratamiento con AAS (80-325 mg/día) en todos los pacientes con diabetes que presentan enfermedad cardiovascular y en prevención primaria en diabéticos con otro factor de riesgo cardiovascular. Tanto los IECA como los ARA II son útiles en el control de la presión arterial en pacientes diabéticos y no diabéticos, y además en los diabéticos pueden ser especialmente beneficiosos para reducir las complicaciones cardiovasculares y la progresión de la nefropatía diabética.







Alfredo Bardají Ruiz

BIBLIOGRAFÍA

- LAHOZ C, MOSTAZA JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. Rev Esp Cardiol. 2007;60:184-95.
- LLACER A, FERNÁNDEZ-CUENCA R. Mortalidad en España en 1999 y 2000 (II). Bol Epidemiol Semanal. 2003;11:121-32.
- VILES-GONZÁLEZ JF, FUSTER V, BADIMON JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. Eur Heart J. 2004;25:1197-207.
- FOX K, ALONSO GARCIA MA, ARDISSINO D, BUSZMAN P, CAMICI PG, CREA F, ET AL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27:1341-81.
- 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-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol. 2003;41:159-68.
- KWOK Y, KIM C, GRADY D, SEGAL M, REDBERG R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. Am J Cardiol. 1999;83:660-6.
- DIAMOND GA, FORRESTER JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med. 1979;300:1350-8.
- SCHINKEL AF, BAX JJ, GELEIJNSE ML, BOERSMA E, ELHENDY A, ROELANDT JR, ET AL. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? Eur Heart J. 2003;24:789-800.
- AGATSTON AS, JANOWITZ WR, HILDNER FJ, ZUSMER NR, VIAMONTE M JR, DETRANO R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1990;15:827-32.
- 10. HOFFMANN MH, SHI H, SCHMITZ BL, SCHMID FT, LIEBERKNECHT M, SCHULZE R, ET AL. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. JAMA. 2005;293:2471-8.
- 11. 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.
- 12. 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;50:2645-57.
- 13. NICHOLSON T, KHADEMI H, MOGHADASIAN MH. The role of marine n-3 fatty acids in improving cardiovascular health: a review. Food Funct 2013;4:357-65.
- 14. PERK J, DE BACKER G, GOHLKE H, GRAHAM I, REINER Z, VERSCHUREN M, ET AL. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33:1635-701. Erratum in: Eur Heart J. 2012;33:2126
- 15. GAEDE P, VEDEL P, LARSEN N, JENSEN GV, PARVING HH, PEDERSEN O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2003;348:383-93.
- 16. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324:71-86.
- 17. CAPRIE STEERING COMMITTEE. A randomised, blinded, trial ofclopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348:1329-39.
- 18. KING SB, SMITH SC, JR, HIRSHFELD JW, JR, JACOBS A K, MORRISON DA, WILLIAMS DO ET AL. 2007 Focused Update of the ACC/ AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2008;117:261-295.
- 19. BHATT D L, FOX K A A, WERNER CH B, BERGER P B, BLACK H R, BODEN W E ET AL FOR THE CHARISMA INVESTIGATORS. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. N Engl J Med 2006;354:1706-17.
- 20. BENNETT JS, DAUGHERTY A, HERRINGTON D, GREENLAND P, ROBERTSH, TAUBERT KA. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2005;111:1713-6.
- 21. HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7-22.
- 22. THE SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. Lancet. 1994;344:1383-9.
- 23. COLHOUN HM, BETTERIDGE DJ, DURRINGTON PN, HITMAN GA, NEIL HA, LIVINGSTONE SJ, ET AL. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:685-96.
- 24. SEVER PS, DAHLOF B, POULTER NR, WEDEL H, BEEVERS G, CAULFIELD M, ET AL. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-thanaverage cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:1149-58.
- 25. SHEPHERD J, BLAUW GJ, MURPHY MB, BOLLEN EL, BUCKLEY BM, COBBE SM, ET AL. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360:1623-30.
- GRUNDY S M, CLEEMAN J I, BAIREY C N, BREWER H B, JR, CLARK L T, HUNNINGHAKE D B, ET AL. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004;110;227-239.
- 27. LAROSA JC, GRUNDY SM, WATERS DD, SHEAR C, BARTER P, FRUCHART JC, ET AL. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patient with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352:1425-35.







Angina estable

Alfredo Bardají Ruiz

- 28. WIERZBICKI SA. Ezetimibe: a new addition to lipid-lowering therapy. Int J Clin Pract. 2003;57:653-5.
- 29. SCHWARTZ GG, OLSSON AG, ABT M, BALLANTYNE CM, BARTER PJ, BRUMM J, ET AL. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;367:2089-99.
- 30. 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.
- 31. Fox MK. 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.
- 32. THE PEACE TRIAL INVESTIGATORS. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Stable Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2004;351:2058-68.
- 33. THE ONTARGET INVESTIGATORS. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547-59.
- 34. YUSUF S, WITTES J, FRIEDMAN L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following mvocardial infarction, JAMA, 1988;260;2088-93.
- 35. REHNQVIST N, HJEMDAHL P, BILLING E, BJÖRKANDER 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.
- 36. FOX KM, MULCAHY D, FINDLAY I, FORD I, DARGIE HJ. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. Eur Heart J. 1996;17:96-103.
- 37. KERINS DM. Drugs used for the treatment of myocardial ischaemia. En: Goodman and Gilmans. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10^a ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- 38. THE DANISH VERAPAMIL INFARCTION TRIAL II -DAVIT II. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1990;66:779-85.
- THE MULTICENTER DILTIAZEM POSTINFARCTION TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med. 1988;319:385-92.
- PACKER M, O'CONNOR CM, GHALI JK, PRESSLER ML, CARSON PE, BELKIN RN, ET AL. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med. 1996; 335:1107-14.
- 41. 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.
- 42. TARDIF JC, FORD I, TENDERA M, BOURASSA MG, FOX K. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J. 2005;26:2529-36.
- 43. FOX K, FORD I, STEG PG, TENDERA M, FERRARI R MD, ON BEHALF OF 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.
- 44. MARZILLI M, KLEIN WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double blind, controlled trials. Coronary Artery Dis. 2003;14:171-9.
- 45. NASH DT, NASH SD. Ranolazine for chronic stable angina. Lancet 2008; 372:1335-41.
- 46. 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.
- 47. JACKSON G. Stable angina: maximal medical therapy is not the same as optimal medical therapy. Int J Clin Pract. 2000;54:351.
- 48. FISCHMAN DL, ET AL. A randomized comparison of coronary-stent placemente and ballon angiplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl j Med 1994;331:496-501.
- LYTLE BW, LOOP FD, COSGROVE DM, ET AL, Long-term (5 to 12 years) serial studies on internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafs. J Thorac Cardiovasc Surg 1985;89:248-258.
- 50. THE TASK FORCE ON MYOCARDIAL REVASCULARIZATION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) AND THE EUROPEAN AS-SOCIATION FOR CARDIO-THORACIC SURGERY (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehq277.
- 51. MANNHEIMER C, CAMICI P, CHESTER MR, COLLINS A, DEJONGSTE M, ELIASSON T, ET AL. The problem of chronic refractory angina; report from the ESC Joint Study Group on the Treatment of Refractory Angina. Eur Heart J. 2002;23:355-70.
- 52. YANG EH, BARSNESS GW, GERSH BJ, CHANDRASEKARAN K, LERMAN A. Current and future treatment strategies for refractory angina. Mayo Clin Proc. 2004;79:1284-92.
- 53. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. Heart 2004; 90:457-463.