

VII. BETABLOQUEANTES EN LA ANGINA CRÓNICA ESTABLE

E. Galve, A. Porta

Introducción

La angina estable es la forma más clásica de manifestación de la cardiopatía isquémica. La *Angina pectoris* fue descrita en 1772 por William Heberden¹ para caracterizar un tipo de dolor expresado como “sensación de opresión y ansiedad en el tórax”, especialmente asociado al esfuerzo físico, aunque su causa subyacente no fue reconocida hasta unos años más tarde². El síndrome de angina de pecho estable es propio de la enfermedad arteriosclerosa obstructiva de los vasos coronarios epicárdicos, configura una clínica muy típica y reproducible, considerándose uno de los mejores ejemplos de cómo un buen interrogatorio puede identificar una enfermedad.

La isquemia miocárdica inducida por el esfuerzo, consecuencia del aumento de demanda de consumo de oxígeno que la circulación coronaria no puede proporcionar, da origen a una patología invalidante en diverso grado, aunque con un pronóstico generalmente no adverso en comparación con el resto de manifestaciones de la enfermedad cardíaca, como son el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca o las arritmias ventriculares malignas. El enfoque terapéutico de la angina estable puede variar mucho en función del grado de limitación funcional, así como de los indicadores de severidad de las pruebas de provocación de isquemia. Aunque la revascularización miocárdica ocupa un lugar importante en el manejo de estos pacientes, la angina estable es la forma más paradigmática en que el tratamiento médico conservador tiene un papel en la cardiopatía isquémica. Los betabloqueantes (BB) han constituido desde siempre el prototipo del tratamiento médico en la angina estable, no habiendo sido demostrada jamás una alternativa terapéutica superior en eficacia o seguridad. Probablemente en ello juega un papel determinante el que sean fármacos que actúan de un modo absolutamente racional sobre las bases fisiopatológicas de la angina de esfuerzo³.

En el presente capítulo se abordarán los mecanismos de actuación de los BB en la angina estable, los estudios que han demostrado su eficacia, que compararemos con los de otros fármacos antianginosos tanto en monoterapia como en

combinación y, finalmente, situaremos los BB dentro del conjunto de actuaciones en los pacientes con angina estable, tal y como los han clasificado las principales guías de práctica clínica.

Bases fisiopatológicas del empleo de los betabloqueantes en la angina estable

La angina es la traducción clínica de una desproporción entre los requerimientos de oxígeno del miocardio y su aporte. En la angina estable, tres mecanismos principales influyen en la aparición de la clínica: el aumento de la frecuencia cardíaca, el aumento del estrés de pared y el aumento de la contractilidad del miocardio. Fisiológicamente, los tres mecanismos tienen un punto en común: la liberación y acción de la noradrenalina y adrenalina sobre los receptores betacardiacos, además de la reducción de la activación del sistema nervioso parasimpático. En la vida diaria de los pacientes con angina estable, la realización de ejercicio, el estrés mental y el estrés emocional son precipitantes de un aumento de la liberación de catecolaminas y consecuentemente desencadenan las crisis de angina con un umbral característicamente fijo de aparición⁴. Otros mecanismos, como la vasoconstricción, han sido descritos y pueden tener relación con la aparición de angina con umbrales variables de esfuerzo o incluso en reposo.

El doble producto (presión arterial por frecuencia cardíaca) es directamente proporcional a los requerimientos miocárdicos de oxígeno, y la influencia de los BB en su disminución con el ejercicio o el estrés de cualquier tipo hacen que su uso se haya correlacionado con una mayor capacidad de ejercicio hasta la aparición de la isquemia y una disminución del número de crisis de angina, solos o en combinación con otros antianginosos.

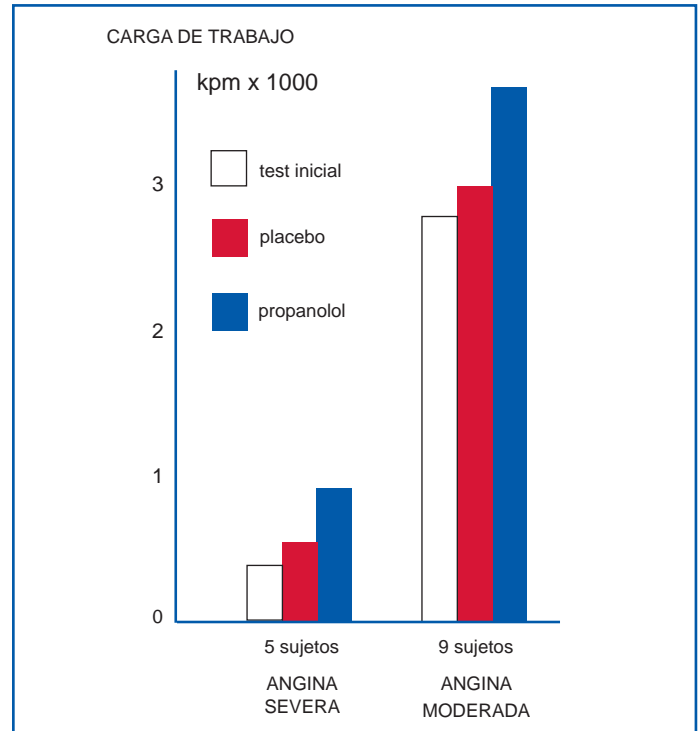
La disminución de los requerimientos de oxígeno se consigue principalmente por el enlentecimiento de la frecuencia cardíaca, consiguiendo un aumento del tiempo de diástole y alargando la perfusión miocárdica. Además, también reducen los incrementos de la presión arterial y

de la contractilidad miocárdica en relación con el ejercicio. El tratamiento con propranolol en sujetos sanos mostró una disminución de la frecuencia cardiaca en reposo y de la presión arterial, junto con un ligero aumento del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo, con una fracción de acortamiento idéntica a los controles. Durante el ejercicio se documentó un menor aumento de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial y una discreta disminución de la fracción de acortamiento del VI⁵. Un modelo canino de estenosis coronaria fija de un vaso estudió el efecto del atenolol en el flujo coronario y la isquemia miocárdica relacionada con el ejercicio y demostró una menor frecuencia cardiaca durante el ejercicio, un menor aumento de la presión intraventricular izquierda, menor disquinesia de la región isquémica y una mayor perfusión subendocárdica, con una mejoría más rápida de la contractilidad regional⁶.

Varios estudios⁷⁻⁹ han demostrado que el tratamiento con BB disminuye las crisis de isquemia eléctrica subclínicas en registros de Holter, aumenta el tiempo de ejercicio así como el tiempo hasta la aparición de isquemia en el ECG (Figs. 1 y 2). Un estudio de 1990 realizado con bisoprolol (abierto y sin grupo placebo) documentó una desaparición de las crisis de angina en el 56% de los enfermos tratados y una reducción del número de crisis en el 89% de los pacientes. La dosis que más se empleó (88% de los pacientes) fue de 10 mg/día y únicamente aparecieron efectos adversos en un 5% de los pacientes¹⁰. Los efectos hemodinámicos y antiisquémicos de los betabloqueantes fueron también objeto de evaluación en el estudio de Schnellbacher y cols. en 1990: analizaron 21 pacientes con cardiopatía isquémica documentada angiográficamente, practicando ergometrías repetidas inicialmente sin tratamiento y posteriormente con bisoprolol 10 mg, observando una reducción de la frecuencia cardiaca con el esfuerzo de un 16%, una disminución del doble producto (PAXFC) del 22%, una reducción del 16% del gasto cardiaco, además de un mayor tiempo hasta la aparición de descenso del ST y mayor tiempo hasta la aparición de angina¹¹.

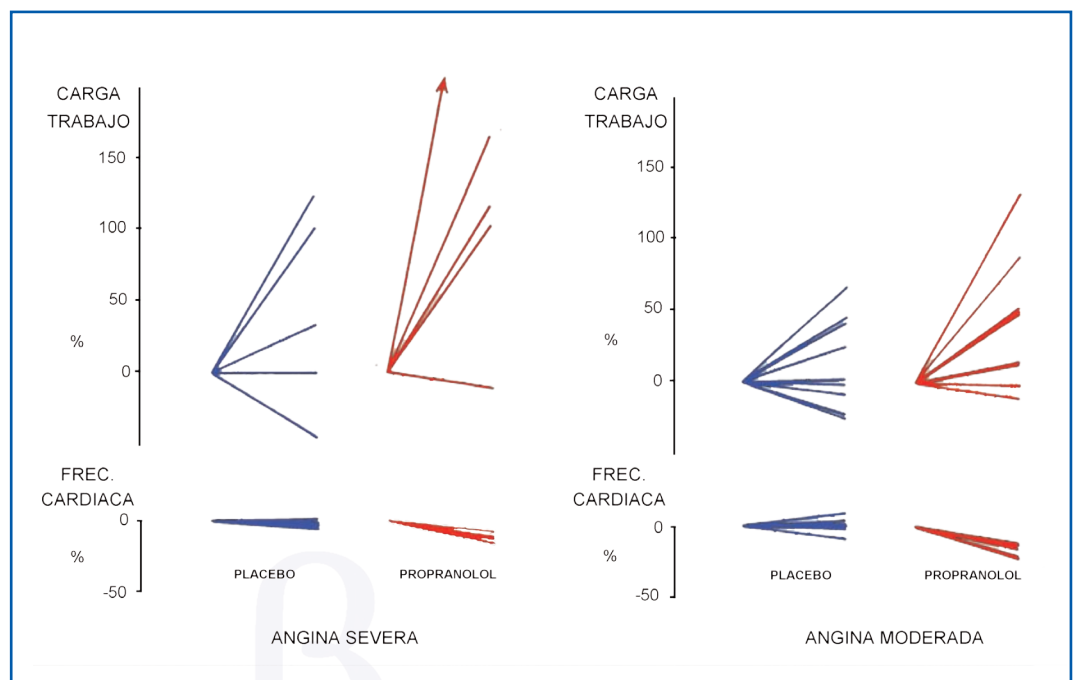
Otros mecanismos propuestos implican un efecto antiinflamatorio con el uso a largo plazo de BB en pacientes con enfermedad coronaria crónica,

Figura 1. Carga total de trabajo y tolerancia al ejercicio en el test de esfuerzo. Test inicial, test con placebo y test con propranolol



Adaptado de Hamer⁷

Figura 2. Cambios porcentuales de la tolerancia al esfuerzo con placebo y con propranolol



Adaptado de Hamer⁷

un estudio no randomizado documentó unos niveles significativamente menores de proteína C reactiva en sangre en los pacientes en tratamiento betabloqueante respecto a los controles¹².

La evidencia ha mostrado que los BB no cambian el umbral de aparición de la angina, sino que impiden alcanzar dicho umbral. La disminución de la frecuencia cardiaca en ejercicio, del estrés de pared y de la contractilidad miocárdica obtenida con el betabloqueo consiguen mantener las demandas de oxígeno por debajo del umbral en que aparecen la isquemia y la angina.

Eficacia de los betabloqueantes en la angina estable

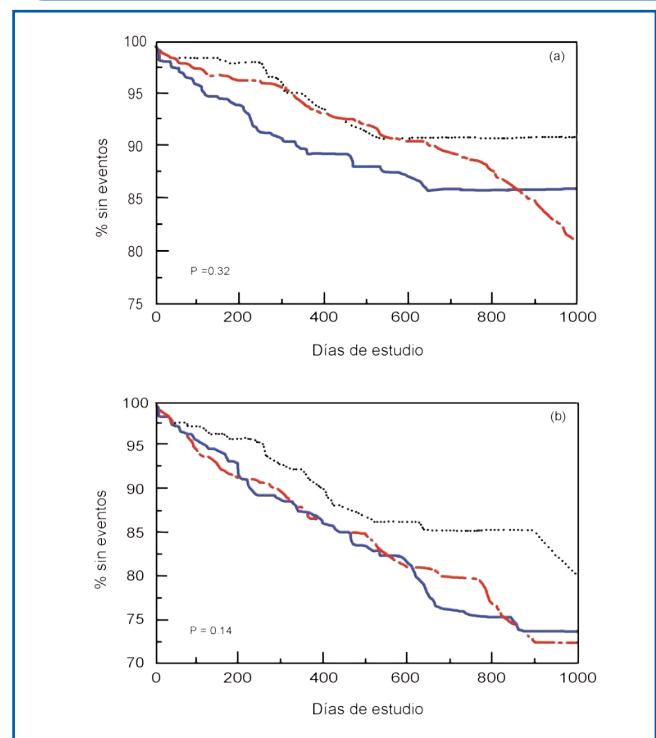
Los primeros usos de los BB en el tratamiento de la angina estable datan de 1964-65, cuando Sir James Black, ensayó el pronetolol y demostró su eficacia en cuanto al control de los síntomas¹³. Estudios posteriores de Prichard en 1971 y Warren en 1976 probaron el efecto del propranolol y su acción dosis-dependiente en el tratamiento de la angina estable^{14,15}. En 1978 el metoprolol demostró, en pacientes con angina estable, un aumento de la tolerancia al ejercicio, una aparición más tardía del descenso del ST en el cicloergómetro y un doble producto menor, comparado con placebo¹⁶.

Posteriormente, en 1995, en el estudio TIBBS (*Medical Treatment to Reduce Total Ischemic Burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study*)¹⁷ se comparó el efecto del tratamiento antianginoso con bisoprolol o nifedipino sobre los episodios de isquemia silente en registros ECG de 48h de la vida diaria de los pacientes con cardiopatía isquémica comprobada (historia de angina previa, infarto de miocardio previo o ergometría convencional positiva). De 627 enfermos estudiados, 330 presentaban episodios de isquemia en el registro ECG. Las dosis de bisoprolol 20 mg/día redujeron los episodios de isquemia silente de 8.1 a 3.2/día en comparación con una reducción de 8.3 ataques a 5.9/día en el grupo de tratamiento con nifedipino 40 mg/12h. También se observó una reducción del tiempo de isquemia en el ECG, de 99 a 32 minutos con bisoprolol y de 101 a 72 minutos con nifedipino. La reducción de las crisis de angina típica fue similar en los 2 grupos (de 5.4 crisis/semana a 2 crisis/semana con bisoprolol y de 5.7 crisis/semana a 3.2/semana con nifedipino). El seguimiento del mismo grupo de enfermos proporcionó los datos relativos a su pronóstico al cabo de 1 año¹⁸: (infarto agudo de miocardio no fatal, muerte, angina inestable) en 520 enfermos y el riesgo de sufrir un evento era del 32% en los pacientes con más de 6 episodios de isquemia silente frente a un 13% en los pacientes con menos de 2 episodios isquémicos silentes. Se objetivó un número de eventos menor en el grupo tratado con bisoprolol, aunque el número de eventos fue muy bajo en ambos grupos (tres en el grupo de bisoprolol vs. 9 en el grupo nifedipino).

También se correlacionó la falta de respuesta al tratamiento (desaparición del 100% de los episodios de isquemia silente) con un peor pronóstico. Un estudio retrospectivo del mismo grupo de trabajo¹⁹ documentó que el incremento en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la desaparición de los episodios de isquemia en el ECG de 48h conseguida principalmente con bisoprolol, se asociaba a una tendencia beneficiosa en cuanto al pronóstico a 1 año. Otro análisis randomizado centrado en los episodios isquémicos silentes²⁰ observó que el tratamiento con bisoprolol y aspirina en pacientes asintomáticos pero con episodios isquémicos silentes era protector en términos de mortalidad cardiaca e infarto de miocardio no fatal.

Estudios de diseño similar obtuvieron resultados distintos: el estudio TIBET²¹ evaluó pacientes con test de esfuerzo positivo con carga < 10 METS, angina estable bien controlada y los randomizó a tratamiento con atenolol 50 mg/12h vs. nifedipino 40 mg/12h vs. atenolol+nifedipino. Entre otros parámetros, se analizó si la presencia de isquemia silente en el registro ECG de 24h implicaba un peor pronóstico en forma de eventos “duros” (infarto agudo de miocardio no fatal, muerte o angina inestable) y eventos “blandos” (necesidad de angioplastia o cirugía de revascularización), siendo dicho análisis negativo (**Fig. 3**) en un seguimiento de 3 años.

Figura 3. Estudio TIBET comparativo entre atenolol, nifedipino y su combinación. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier mostrando el porcentaje de sujetos libres de eventos por días de estudio para los tres brazos de tratamiento, (a) end-points duros, (b) end-points duros y blandos. Línea continua=atenolol, línea y puntos=nifedipino, línea discontinua=combinación.



Adaptado de Dargie HJ²¹

Jabbour, en 2004, publicó un estudio²² no randomizado observacional con enfermos con angina estable y enfermedad coronaria angiográficamente documentada (n=693), de los que un 42% habían sufrido un infarto de miocardio previo. La mayoría de los pacientes presentaban angina en clase funcional I-II (95%) y se siguieron durante 4,7 años de media, intentando realizar el menor número de procedimientos de revascularización posible y con tratamiento médico individualizado máximo, además de control de los factores de riesgo coronario. Se documentó una incidencia anual de mortalidad total de 1,4%, con una mortalidad de causa cardíaca del 0,8%/año y una incidencia de infarto de miocardio no fatal del 2,2%/año. En un análisis de subgrupos se observó que en los enfermos tratados con BB, la incidencia de eventos fue del 25,4% durante el seguimiento, mientras que fue del 39,5% en los enfermos que no estaban bajo dicho tratamiento.

Datos más recientes derivados de grandes estudios como RITA-2 o COURAGE^{23,24}, comparando la efectividad en términos de mortalidad e infarto de miocardio del tratamiento médico vs. angioplastia percutánea (ACTP) en la enfermedad coronaria crónica sintomática (n=2287), han mostrado que el tratamiento con BB fue el farmacológico antianginoso más utilizado (85% de los pacientes en ambos grupos) y que el 74% de los pacientes del grupo ACTP se hallaban libres de angina a los 5 años de seguimiento y el 72% de los pacientes del grupo médico. Se demostró también que no había beneficios en términos de infarto de miocardio o mortalidad con la estrategia invasiva respecto al tratamiento médico optimizado.

En el estudio MASS-II²⁵, con criterios de inclusión prácticamente idénticos a los del COURAGE, se randomizaron

600 pacientes a revascularización quirúrgica, percutánea o tratamiento médico. Se observaron tasas similares de mortalidad total (Fig. 4), aunque los datos sobre incidencia de infarto de miocardio y supervivencia libre de angina fueron desfavorables para el grupo de tratamiento médico.

En definitiva, existe una clara evidencia de la eficacia del uso de los BB en la angina estable crónica, consiguiendo tasas de mortalidad comparables a las de la población general de la misma edad y sexo²⁶ y sin que otras estrategias de tratamiento más cruentas hayan demostrado ser superiores al menos en cuanto a mortalidad.

Betabloqueantes frente a otros fármacos en la angina estable

Durante muchos años, el tratamiento de la angina estable se ha modificado poco, y ha sido recientemente cuando nuevos fármacos han aparecido, como la ivabradina y la ranolazina pero el pilar fundamental de tratamiento, y así lo indican los registros y estudios recientes, sigue siendo el bloqueo farmacológico de los receptores beta-adrenérgicos. Comparar los distintos tratamientos farmacológicos de la angina es el objetivo de este capítulo.

En primer lugar, cabe diferenciar claramente dos objetivos clínicos en los pacientes con angina estable: los tratamientos que mejoran el pronóstico de los pacientes con angina estable y los tratamientos que mejoran únicamente los síntomas de los pacientes.

Respecto a la mejoría del pronóstico, existen subgrupos de pacientes con enfermedad coronaria estable en los que hay evidencia de que el tratamiento betabloqueante les comporta un aumento de la supervivencia, son los grupos de pacientes con infarto de miocardio previo y los pacientes con insuficiencia cardíaca y función sistólica deprimida^{27,28}, pero estos aspectos se abordarán en otros capítulos de este curso.

Nos centraremos aquí en la comparación de fármacos para el tratamiento sintomático de la angina estable. Respecto a los BB frente a los calcioantagonistas, existe evidencia dispar entre los estudios. El estudio IMAGE⁸ comparó nifedipino (20 mg/12h) vs. metoprolol CR (200 mg/24h) durante 6 semanas, con 140 pacientes en cada brazo de tratamiento. Los dos fármacos demostraron mayor tolerancia al ejercicio y prolongación del tiempo de ejercicio, aunque el cambio fue significativamente mayor en el grupo tratado con metoprolol. El estudio APSIS²⁹ fue diseñado para comparar el

Figura 4. Estudio MASS-2: probabilidad de supervivencia libre de mortalidad total en los pacientes de cada grupo de tratamiento



Adaptado de Hueb²⁵

tratamiento con metoprolol CR 200 mg/24h vs. verapamil 240 mg/12h, incluyó 809 pacientes y el seguimiento medio fue de 3,4 años. No se observaron diferencias en términos de mortalidad global (5,4% con metoprolol vs. 6,2% con verapamil) y la mortalidad cardiovascular fue 4,7% en ambos grupos, cabe destacar que hubo un número significativamente mayor de abandonos del tratamiento por efectos secundarios en el brazo de verapamil. El tratamiento con nifedipino de acción rápida se desaconseja en el manejo de la angina estable y actualmente se acepta su utilidad en la forma de liberación retardada o sostenida gracias a los resultados del estudio ACTION³⁰, donde se evaluaron los efectos

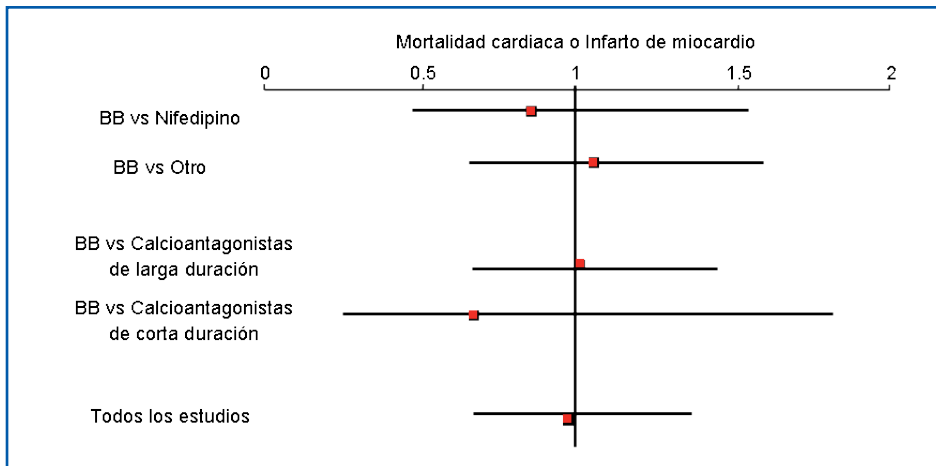
pronósticos de la adición de nifedipino GIST 60 mg/día vs. placebo en los pacientes ya en tratamiento de angina estable (un 80% de los pacientes ya recibían BB), sin observarse efectos en la mortalidad global ni cardiovascular ni en la incidencia de infarto de miocardio.

Un metanálisis³¹ no halló diferencias en cuanto a mortalidad cardíaca e infarto de miocardio entre el tratamiento con BB y calcioantagonistas (Fig. 5), aunque los pacientes presentaban un número significativamente menor de crisis de angina por semana con BB que con calcioantagonistas y los BB eran mejor tolerados que los calcioantagonistas (con un porcentaje significativamente menor de abandonos de tratamiento).

Pocos estudios han comparado los BB con nitratos, aunque la eficacia clínica de éstos parece clara en cuanto al control de los síntomas anginosos, el aumento de la tolerancia al ejercicio, el incremento del umbral de aparición del dolor y el aumento del tiempo hasta el descenso del ST en la ergometría convencional. Un ensayo randomizado y doble ciego, en 37 pacientes con angina CF II-III de bisoprolol 10 mg/día vs. mononitrato de isosorbide (MNI) 20 mg/8h, documentó una diferencia a favor de bisoprolol en términos de tolerancia al ejercicio, retrasando la aparición de angina y la depresión del ST en la ergometría y reduciendo los ataques de angina en un número similar que el MNI; además, el bisoprolol indujo una menor respuesta taquicardizante con el esfuerzo, menor aumento de la presión arterial y un doble producto significativamente menor que el MNI³².

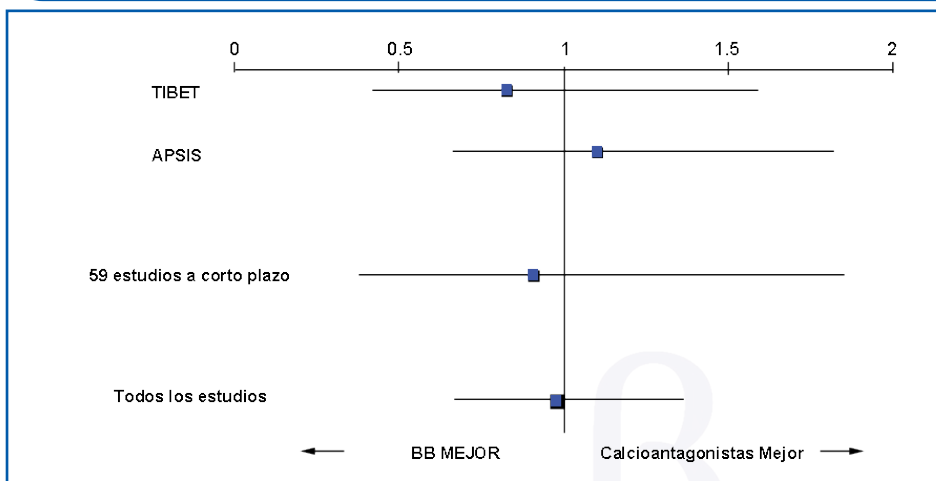
El metanálisis de todos los datos de estudios comparativos de BB vs. nitratos, seis en total, no observó diferencias en el pronóstico relacionadas con el tratamiento de dichos enfermos, tampoco en la tolerancia al ejercicio ni en el tiempo hasta el descenso del ST, sin embargo, se documentó una tendencia no significativa al aumento del uso de nitratos sublinguales de rescate en los pacientes tratados con nitratos³³ (Fig. 6).

Figura 5. Metanálisis comparativo del beneficio de betabloqueantes vs. calcioantagonistas en cuanto a muerte cardíaca o infarto de miocardio en pacientes con angina estable



Adaptado de Heidenreich PA²⁵

Figura 6. Odds ratios de Muerte cardiovascular o infarto de miocardio con betabloqueantes vs calcioantagonistas. Se muestran las odds ratios individuales para los dos ensayos a largo plazo y los datos de odds ratios combinadas de 60 estudios a corto plazo



Adaptado de Heidenreich PA²⁵. TIBET: Total ischaemic Burden European Trial; APSIS: Angina Prognosis Study in Stockholm

No existen estudios comparativos entre BB y trimezadina o molsidomina o nicorandil. No obstante, estos tres fármacos alternativos han demostrado una eficacia antiisquémica ligera y sustentada en estudios de poca entidad.

Recientemente, la aparición de nuevos fármacos antianginosos como la ivabradina y la ranolazina ha reactivado los estudios destinados a la comparación de su eficacia frente a los BB. La ivabradina, un inhibidor selectivo de la corriente de entrada de sodio en las células del nodo sinusal, el canal $I_{(f)}$, con efectos cronotrópicos negativos puros, fue evaluada en el estudio INITIATIVE, en 2005. Se incluyeron 936 pacientes con angina estable y enfermedad coronaria documentada, y en un diseño doble ciego aleatorizó a tres brazos de tratamiento (ivabradina 7,5 mg/12h, ivabradina 10 mg/12h y atenolol 100 mg/24h) durante 4 meses, demostrando, un aumento del tiempo de ejercicio y del tiempo hasta la aparición del descenso del segmento ST, además de una reducción en el número de crisis de angina, mostrándose igual de efectiva en dichos parámetros que atenolol 100 mg/día. El máximo efecto antianginoso se consiguió con ivabradina 10 mg/12h, dosis no comercializada en nuestro país, aunque los efectos con 7.5 mg/12h fueron comparables también a los de atenolol 100 mg/24h³⁴. Se observaron pocas interrupciones del tratamiento por bradicardia y se observaron molestias visuales (fosfenos) con la ivabradina (cinco pacientes) que desaparecieron espontáneamente o con la retirada del fármaco.

En cuanto a la ranolazina, con un mecanismo de acción aún no claramente definido, el estudio ERICA puso de manifiesto su efecto antianginoso, aunque no ha habido ningún estudio comparativo con BB frente a frente, únicamente el estudio CARISA se diseñó para comparar los efectos de la ranolazina añadida al tratamiento betabloqueante, y se abordará más adelante.

En definitiva, los estudios comparativos de otros antianginosos frente a los BB no han documentado que ninguno de ellos fuera mejor en términos de tolerabilidad ni eficacia antianginosa y, además, en subgrupos de enfermos, el tratamiento a largo plazo ha reportado sbeneficios a nivel pronóstico y en términos de mortalidad. Siguen siendo, por tanto, la primera línea de tratamiento en los pacientes con angina estable crónica.

Combinación de betabloqueantes con otros fármacos antianginosos

En los pacientes con angina estable, es frecuente la necesidad de asociar al tratamiento BB otros fármacos antianginosos para mejorar el control sintomático. En las escalas de valoración de calidad de vida, el número de crisis de angina se asocia de forma independiente con la percepción de calidad de vida de los pacientes. El registro portugués PULSAR³⁵, realizado en 2009, evaluó prospectivamente 3.477 pacientes en ritmo sinusal y con

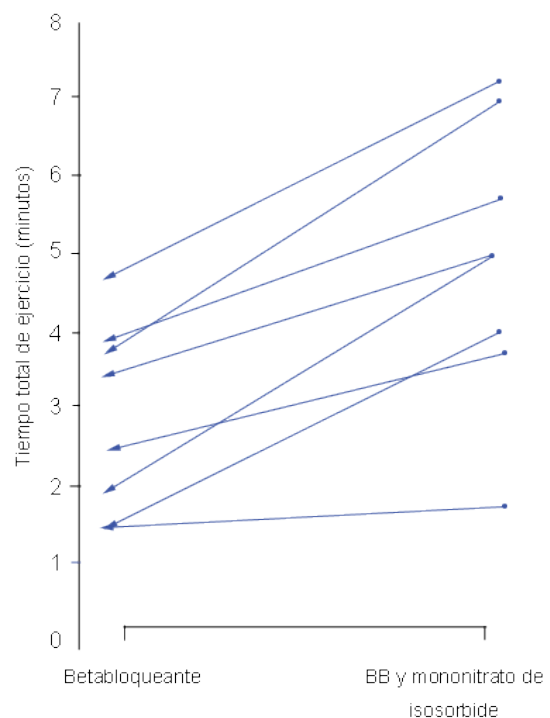
enfermedad coronaria documentada. De ellos, el 31% tenía angina de esfuerzo (35% clase I, 53% clase II, 10% clase III y 1% clase IV). El 71% de los pacientes estaban bajo tratamiento BB (28% carvedilol, 25% atenolol, 5% metoprolol), 39% estaban bajo tratamiento con nitratos, 35% estaban en tratamiento con calcioantagonistas (19% amlodipino y 6% diltiazem), 23% de los pacientes estaban en tratamiento con ivabradina (10% sola y 82% combinada con BB). El dato más llamativo se encontró al analizar los tratamientos en función de la presencia de angina, observándose que el porcentaje de pacientes tratados con BB era significativamente menor en el grupo con angina que en el grupo sin angina (67.5% vs. 73.5%), además de documentarse que la frecuencia cardiaca de los pacientes en el grupo con angina era mayor que en el grupo asintomático (70±13 lpm vs. 66±11 lpm). Dichos hallazgos dan a entender que los BB siguen infrautilizados en la práctica clínica real.

En este capítulo discutiremos sobre el tratamiento combinado de la angina con BB asociados a nitratos, calcioantagonistas, ivabradina o ranolazina y expondremos la evidencia actual existente.

Los primeros estudios que asociaron BB y nitratos datan de 1968³⁶, cuando se demostró, en un grupo de 28 enfermos

Figura 7. Mejoría en el tiempo de ejercicio máximo con dinitrato de isosorbide en pacientes previamente betabloqueados.

Hubo una mejoría estadísticamente significativa (basal en pacientes betabloqueados: 176±69 segundos; tras añadir el dinitrato: 296±101 segundos)



Adaptado de Russek et al³⁵

severamente sintomáticos, que la asociación de propranolol con mononitrato de isosorbide frente a placebo, inducía un aumento de la tolerancia al ejercicio, una disminución de las crisis de angina y un aumento del tiempo hasta la aparición de los cambios isquémicos en el ECG (Fig. 6). Durante los años 70 aparecieron diversos estudios con resultados, en alguna ocasión, contradictorios, pero el uso de los nitratos transdérmicos y orales se extendió y se consolidó, además aparecieron estudios que mostraron su efecto sinérgico con los BB (Fig. 7). Aún así cabe remarcar que la evidencia de que su combinación mejora los síntomas no proviene de estudios randomizados con seguimientos a largo plazo.

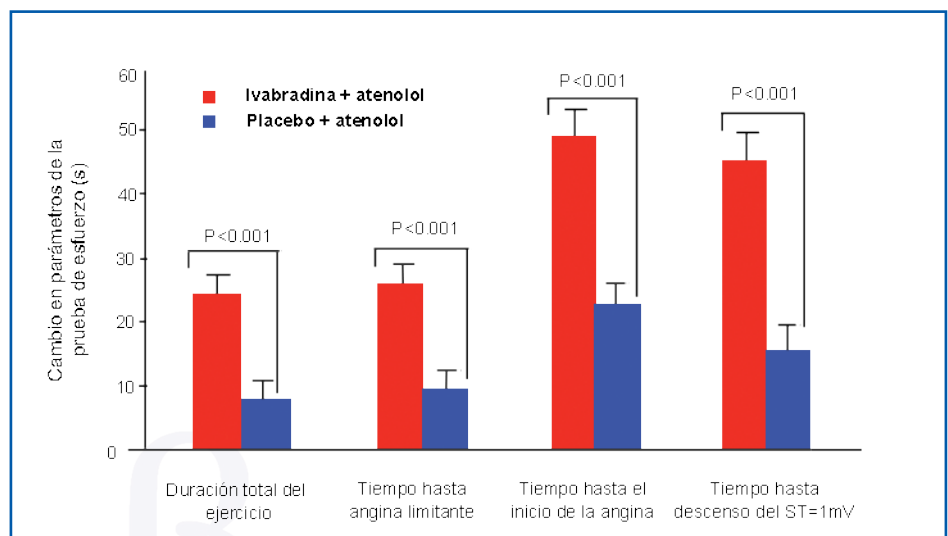
Otra de las asociaciones usadas con más frecuencia en la práctica clínica diaria es la de BB con calcioantagonistas. Aunque no sea la más utilizada, merece una pequeña reseña la asociación de BB con diltiazem, que se ensayó en pequeños estudios³⁷ randomizados frente a placebo, demostrándose que en pacientes con angina refractaria mejoraba la tolerancia al ejercicio y la isquemia en la prueba de esfuerzo (medida como máxima depresión del segmento ST). Los inconvenientes de dicha asociación eran la tasa de hipotensión ortostática y bradicardia sintomática. Aún más precaución se debe tener con la combinación de BB con verapamilo, especialmente por su capacidad bradicardizante, tanto sobre el nodo sinusal como especialmente sobre el nodo AV, así como por su potencialidad inotrope negativo. De todos modos, la asociación más estudiada es la de BB con dihidropiridinas. Dicha asociación, ensayada en estudios antiguos⁸ y comparada con placebo, se mostró efectiva en cuanto a la mejoría del tiempo de ejercicio y tiempo hasta la aparición de descenso del ST. Evaluaciones posteriores rechazaron el tratamiento con nifedipino de acción rápida en monoterapia para la angina estable (se asociaba con una mayor mortalidad y tasa de eventos coronarios), pero las formulaciones posteriores de nifedipino de liberación prolongada (GIST) probaron su eficacia en combinación con los BB. El estudio ACTION³⁰, en 2004, mostró que dicha combinación se asociaba a menor necesidad de procedimientos de revascularización y no documentó diferencias en el pronóstico ni en las tasas de infarto de miocardio en un seguimiento a 4,9 años. En cuanto a los efectos de la combinación betabloqueante más amlodipino, varios estudios mostraron que dicha combinación, en pacientes ya bajo tratamiento con nitratos, no provocaba cambios

en el tiempo de ejercicio ni en el tiempo hasta la aparición de depresión del ST en la ergometría, comparados con monoterapia³⁸. En definitiva, la asociación de BB con calcioantagonistas se prefiere con nifedipino GIST que con amlodipino (en contra de lo que comúnmente se ha venido practicando), y la asociación de BB con calcioantagonistas no-dihidropiridínicos no está contraindicada y puede ser una opción de tratamiento en enfermos muy sintomáticos (aunque con las precauciones ya comentadas).

En cuanto a la asociación de BB con ivabradina, la evidencia proviene principalmente del estudio ASSOCIATE, publicado en 2009³⁹. Se observó que añadir ivabradina 7.5 mg/12h a pacientes con angina y tratados con atenolol en dosis bajas (50 mg/día), se asociaba a un aumento de 24 ± 65 segundos de tiempo de ejercicio frente a 8 ± 63.8 s en el grupo placebo ($p < 0.001$), con aumento significativo en el tiempo hasta la depresión del ST de 1 mm. No hubo cambios en el número de crisis de angina por semana (Fig. 8).

Respecto a la asociación de BB con ranolazina, actualmente existe un trabajo⁴⁰, que incluyó 823 pacientes con angina severa, tratados con BB o calcioantagonistas, que evaluó la eficacia de ranolazina 750 mg/12h y 1000 mg/12h vs. placebo en términos de tiempo de ejercicio, número de episodios anginosos y tiempo hasta la aparición de isquemia en el ECG. El 43% de los pacientes estaban tomando atenolol 50 mg/día. Se documentó un tiempo significativamente mayor de ejercicio en el grupo ranolazina (26 ± 10.8 segundos más de ejercicio respecto a placebo), sin detectarse diferencias entre la dosis de 750 mg y la de 1000 mg. Las crisis de angina se redujeron de 4,5/semana a $3,3 \pm 0.2$ ($p < 0.05$) (Fig. 9). Cabe destacar que no se observaron efectos hemodinámicos en el grupo ranolazina (no hubo cambios en la presión arterial ni en la frecuen-

Figura 8. Cambios en la tolerancia al test de ejercicio entre el estudio basal y después de 2 meses de tratamiento y 4 meses de tratamiento con ivabradina



Adaptado de Tardif JC³⁹

cia cardiaca). Un 12% de los pacientes presentaron mareos y un 11% refirieron constipación durante el seguimiento. Se observó un ligero alargamiento del intervalo QTc y hubo cinco pacientes de 261 en el grupo de 1000 mg/12h que presentaron síncope. No se registró, de todos modos, ningún accidente arritmico.

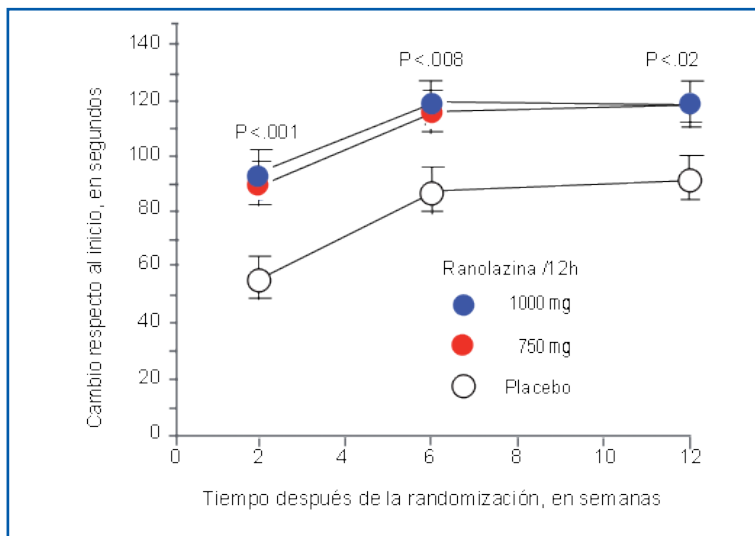
Existe controversia sobre cuál es la secuencia de combinación de fármacos en los pacientes con angina persistente. Dos estudios apreciaron que el tiempo de ejercicio era mayor con la combinación de propranolol + nifedipino o propranolol + mononitrato de isosorbide que cuando se combinaban los tres fármacos⁴¹. Se recomienda, por tanto, llegar hasta dosis máximas de dos fármacos y si éstas no controlan los síntomas, valorar el cambio de fármacos o la asociación de tres antianginosos, monitorizando su efecto antianginoso. La combinación de tratamientos antianginosos que mejor ha sido estudiada es la de BB con calcioantagonistas dihidropiridínicos y se asocia con un buen control sintomático, sin penalizaciones en términos pronósticos. Siempre deben prescribirse nitratos de acción corta para yugular las crisis de angina y la combinación de nitratos de larga duración con BB es una muy buena asociación y tiene una buena tasa de respuesta sintomática.

Situación de los betabloqueantes en las guías de práctica clínica de la angina estable

Las dos guías de práctica clínica en la actualidad más utilizadas sitúan a los BB en la primera línea de tratamiento de los pacientes con angina estable⁴²⁻⁴⁴.

En las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, se diferencian las recomendaciones en términos de beneficio pronóstico y en términos de control sintomático. En cuanto al beneficio pronóstico, recomienda iniciar el tratamiento con BB a los pacientes con angina estable, siendo ésta una recomendación clase I y con un nivel de evidencia A en los pacientes con historia de infarto antiguo de miocardio o de insuficiencia cardiaca. En términos de control sintomático de la angina, se recomienda también el uso de BB, siendo ésta una recomendación clase I y con un nivel de evidencia A. Se recomienda también, si los efectos del betabloqueante en monoterapia son insuficientes, añadir una dihidropiridina (nivel de evidencia B). Se recomienda cambiar el tratamiento betabloqueante por un bloqueante de los canales de calcio, un nitrato de acción prolongada o un inhibidor de la corriente I_r si existe intolerancia o contraindicación (nivel de evidencia A). Lo que queda más claro en estas guías es que los BB quedan situados en un escalón superior en relación al resto de fármacos antianginosos. Primero, desde el punto de vista

Figura 9. Cambios en la duración del ejercicio en *treadmill* bajo tratamiento con ranolazina vs. placebo



Los datos son medias \pm DE. Los valores de P son para comparaciones de ranolazina vs. placebo. Adaptado de Chaitman BR⁴⁰

TABLA 1. Guías para el manejo de la Angina estable

A	Aspirina y antianginosos
B	Betabloqueantes y presión arterial
C	Colesterol y cigarrillos
D	Dieta y diabetes
E	Educación y ejercicio

pronóstico, porque son los únicos aceptados en este escalón (junto con otros fármacos no antianginosos, como los antiagregantes o las estatinas). Segundo, porque los demás fármacos antianginosos se emplean siempre después de los BB, bien como formas de sustitución o de combinación con éstos, pero nunca antes.

En líneas similares, las guías de práctica clínica de la *American Heart Association / American College of Cardiology*, recomiendan, en los pacientes con angina estable, el tratamiento con BB para el control sintomático (clase I, nivel de evidencia A) y añade en el *update* de 2007, que es beneficioso empezar y continuar el tratamiento betabloqueante de forma indefinida en todos los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, un síndrome coronario agudo o tienen disfunción ventricular izquierda con o sin síntomas de insuficiencia cardiaca. En una regla nemotécnica, las guías de la AHA/ACC clasifican la importancia del tratamiento de la angina estable en 10 puntos que se señalan con las cinco primeras letras del

abecedario (ABCDE):

- A: aspirina y antianginosos
- B: betabloqueantes y presión arterial (*blood pressure*)
- C: colesterol y cigarrillos
- D: dieta y diabetes
- E: educación y ejercicio (**Tabla 1**).

Se recomienda, también, que el tratamiento con BB debe conseguir reducir la frecuencia cardiaca hasta 55-60 latidos por minuto en reposo, y en pacientes con angina severa por debajo de 50 latidos, teniendo en cuenta la aparición de efectos adversos. El tratamiento debe conseguir que no se alcance el 75% de la frecuencia cardiaca en que aparece la angina.

Conclusiones

Los betabloqueantes son la piedra angular del tratamiento de la angina estable. En primer lugar, porque sus características fisiopatológicas están especialmente dirigidas a la base de un proceso desencadenado por el ejercicio, el aumento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial mediadas por el tono adrenérgico, que el fármaco bloquea. Además, los BB reúnen propiedades antiisquémicas junto a antihipertensivas, bradicardizantes, antiarrítmicas, cardioprotectoras y recuperadoras de función ventricular, todo ello de singular valor. Los beneficios clínicos de los BB en la angina estable son muy evidentes, fáciles de comprobar mediante la ergometría, y muy reproducibles. Existen multitud de estudios que avalan estas propiedades y los enfermos los reconocen rápidamente. La aparición de nuevos fármacos antianginosos no han modificado las pautas de tratamiento y, en las comparaciones frente a frente, nunca han sido superados. Adicionalmente, los BB son combinables con la mayoría del resto de antianginosos, lo que mejora los aspectos clínicos. Aunque los BB no hayan demostrado beneficio pronóstico en la angina estable, el problema es que es prácticamente imposible demostrar beneficio en una entidad de tan buen pronóstico, a menos que se empleen en los subgrupos de pacientes de mayor riesgo (postinfarto, disfunción ventricular, insuficiencia cardiaca). Las guías de práctica clínica reconocen la posición delantera de los BB frente al resto de antianginosos.

Se puede concluir diciendo que los BB siguen siendo, 50 años después de su aparición, base incontrovertible del tratamiento de la angina crónica estable; fármacos de aparición posterior y, aparentemente con menos efectos secundarios, no los han conseguido desplazar, y el enorme cúmulo de conocimientos acumulado a lo largo de las décadas los hacen pieza sólida y esencial en el manejo de esta modalidad de cardiopatía.

Bibliografía

1. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Med Transact R Coll Phys Lond* 1772;2:59.
2. Parry CH. An inquiry into the symptoms and causes of syncope anginosa, commonly called angina pectoris. Edinburgh, London: Bryce, Murray and Callow;1799.
3. Opie LH, Sonnenblick EH, Frishman W, Thadani U. Beta blocking agents. In: Opie LH, ed. *Drugs for the heart*, WB Saunders. Philadelphia;1995. p.1-27.
4. Morrow DA, Gersh BJ. Chronic Coronary Artery Disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, editores. *Heart Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier;2008. p. 1353-417.
5. Crawford MH, Lindenfeld J, O'Rourke RA. Effects of oral propranolol on left ventricular size and performance during exercise and acute pressure loading. *Circulation* 1980;61:549-54.
6. Matsuzaki M, Guth B, Tajimi T, Kemper WS, Ross J. Effect of the combination of diltiazem and atenolol on exercise-induced regional myocardial ischemia in conscious dogs. *Circulation* 1985;72:233-43.
7. Hamer J, Grandjean T, Melendez L, Sowton GE. Effect of propranolol (inalderal) on exercise tolerance in angina pectoris. *Br Heart J* 1966;28:414-8.
8. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:311-6.
9. Ruf G, Trenk D, Jähnchen E, Roskamm H. Determination of the anti-ischemic activity of nebivolol in comparison with atenolol. *Int J Cardiol* 1994;43:279-85.
10. Terol I, Plaza L, Rodrigo F. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:S208-12.
11. Schnellbacher K, Bestehorn HP, Roskamm H. Hemodynamics and exercise tolerance after bisoprolol, nifedipine, and their combination in patients with angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:S201-7.
12. Jenkins NP, Keevil BG, Hutchinson IV, Brooks NH. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2002;112:269-74.
13. Black JW, Stephenson JS. Pharmacology of a new adrenergic betareceptor-blocking compound (Nethalide). *Lancet* 1962;2:311-4.
14. Warren SG, Brewer DL, Orgain ES. Long-term propranolol therapy for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1976;37:420-6.
15. Prichard BN. Propranolol in the treatment of angina: a Review. *Postgrad Med J* 1976;52 Suppl 4:35-41.
16. Tomei G, Mosti G, Veltri M, Giusti C. Effect of metoprolol on the exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. *G Ital Cardiol* 1978;8:1286-92.
17. von Arnim T, for the TIBBS investigators. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ische-

- mic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *J Am Col Cardiol* 1995;25:231-8.
18. von Arnim T, for the TIBBS investigators. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the TIBBS follow-up. *J Am Col Cardiol* 1996;28:20-4.
 19. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W for the TIBBS Investigators Group. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1999;20:38-50.
 20. Erne P, Schoenenberger AW, Zuber M, Burckhardt D, Kiowski W, Dubach P. Effects of anti-ischemic drug therapy in silent myocardial ischemia type I: the Swiss interventional study on silent ischemia type I (SWISSI I): a randomized, controlled pilot study. *Eur Heart J* 2007;28:2110-7.
 21. Dargie HJ, Ford I, Ford KM, on behalf of the TIBET study group. Total ischemic burden european trial. Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 1996;17:104-12.
 22. Jabbour S, Young-Xu Y, Graboyes TB, Blatt CM, Goldberg RJ, Bedell SE, et al. Long-term outcomes of optimized medical management of outpatients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;9:294-99.
 23. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, et al. Seven year outcome in the RITA-2 trial: Coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161-70.
 24. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
 25. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Pereira AC, Favarato D, Roch AS, et al. Ten-Year Follow-Up Survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 2010;122:949-95.
 26. Hjemdahl P, Eriksson SV, Held C, Forslund L, Näsman P, Rehnqvist N. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Heart* 2006;92:177-82.
 27. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260:2088-93.
 28. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomized trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
 29. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billin E, Björkander I, Eriksson SV, Forslund L. Effects of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996;17:76-81.
 30. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial). *Lancet* 2004;364:849-57.
 31. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999;281:1927-36.
 32. van de Ven LM, Vermeulen A, Tans JM, Tans AC, Liem KL, Lageweg NC, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol* 1995;47:217-23.
 33. Waysbort J, Meshulam N, Brunner D. Isosorbide-5-mononitrate and atenolol in the treatment of stable exertional angina. *Cardiology* 1991;79(suppl 2):19-26.
 34. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K for the INITIATIVE investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529-36.
 35. Seabra-Gomes R for the PULSAR investigators. Characterization of an ambulatory population with stable coronary artery disease and importance of heart rate: the PULSAR registry. *Rev Port Cardiol* 2010;29:483-508.
 36. Russek H. Propranolol and isosorbide dinitrate synergism in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1968;21:44.
 37. Boden WE, Bough EW, Reichman MJ, Rich VB, Young PM, Korr KS, et al. Beneficial effects of high-dose diltiazem in patients with persistent effort angina on beta-blockers and nitrates: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Circulation* 1985;71:1197-205.
 38. Pehrsson SK, Ringqvist I, Ekdahl S, Karlson BW, Ulvenstam G, Persson S. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 2000;23:763-70.
 39. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T for the ASSOCIATE study investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540-48.
 40. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. *JAMA* 2004;291:309-316.
 41. Tolins M, Weir EK, Chesler E, Pierpont GL. "Maximal" drug therapy is not necessarily optimal in chronic angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:1051-7.
 42. Fox K, Alonso-Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
 43. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: Executive summary and recommendations. *Circulation* 1999;99:2829-48.
 44. Fraker TD, Fihn TD. 2007 Chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007;116:2762-72.