

# INFORMACION TERAPEUTICA

del Sistema Nacional de Salud

Vol 27-Nº 2-2003

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>

## SUMARIO

- Tratamiento médico de la angina estable
- Nuevos principios activos: Revisión 2002 (2ª parte).
- Informaciones de interés: Estudio utilización de hormona de crecimiento en 2002.

## Tratamiento médico de la angina estable: Fármacos antianginosos y prevención secundaria de la cardiopatía isquémica

Blasco Lobo A\*  
González González AI\*  
Lobos Bejarano JM\*  
Silva Melchor L\*\*

### RESUMEN

■ Las intervenciones terapéuticas que han demostrado un beneficio pronóstico en la angina estable son aquellas capaces de modificar la historia natural de la enfermedad arteriosclerótica y de sus complicaciones cardiovasculares mayores: control estricto de los principales factores de riesgo (hipertensión, tabaco, hipercolesterolemia, diabetes), antiagregación con ácido acetil salicílico (AAS) a baja dosis (clopidogrel si existe una contraindicación formal), betabloqueantes (sobre todo si existen antecedentes de infarto o hipertensión arterial) e IECA (en pacientes con disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca clínica o diabetes). Las estatinas, más allá de su acción hipolipemiente, es probable que deban incluirse también en este apartado.

El control sintomático de la angina de esfuerzo se basa en los betabloqueantes (tratamiento de primera línea), calcioantagonistas y nitratos, o bien distintas combinaciones de ellos, ya que a menudo debe recurrirse a la terapia combinada para el control adecuado. El tratamiento de la crisis de angina sigue siendo la nitroglicerina sublingual, debiendo hacerse hincapié en la educación sanitaria al paciente, enseñándole a reconocer una posible inestabilización de la angina o un infarto agudo.

En los pacientes en que el control de los síntomas no es posible con fármacos, debe plantearse la revascularización miocárdica (mediante angioplastia percutánea o cirugía), igual que en aquellos pacientes con criterios de alto riesgo (por clínica, ergometría o pruebas de imagen) para lo que es necesaria una adecuada estratificación pronóstica. La revascularización puede en algunas circunstancias de alto riesgo (diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad de triple vaso o tronco principal, etc.) mejorar la expectativa de vida además del control sintomático.

**PALABRAS CLAVE:** Angina estable. Antianginosos. Tratamiento y prevención.

*Inf Ter Sist Nac Salud* 2003; 27: 33-56

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la angina estable tiene dos objetivos fundamentales: 1) controlar los síntomas clínicos

\* Médico de Familia. Grupo de Trabajo E. Cardiovascular de semFYC.

\*\* Cardiólogo. Hospital Puerta de Hierro. Madrid.

### ABSTRACT

■ The management of the stable angina will be focused to reduce the major cardiovascular events and/or cardiovascular death, in addition to relieve the clinical symptoms. The interventions that have demonstrated a prognosis benefit in the stable angina, are those that can modify the natural history of the atherosclerosis disease: 1) aggressive control of different risk factor like hypertension, smoking, hypercholesterolemia, diabetes, 2) low dose acetylsalicylic acid (or clopidogrel if formal contraindications), 3) betablockers (if previous myocardial infarction or hypertension) and 4) ACE inhibitors (in patients with diabetes, asymptomatic systolic dysfunction or congestive heart failure). Probably statins, behind their hypolipemiant effects, should be considered routinely in this context.

The symptomatic control of the stable angina will be based in betablockers as first line therapy (except formal contraindications), calcium-antagonist and nitrates, or their different combinations. Frequently combined therapy is necessary for many patients. The management of the angina crisis involve a correct use of sublingual nitroglycerine, including patient education. A cornerstone of this management implies appropriate training in order to recognize the inestabilization angina or myocardial infarction.

In patients with insufficient response to medical therapy, or those patients with high risk criteria by clinical features, exercise test or coronariography (left main coronary disease, 3-vessel disease, etc.) will be considered for revascularization (angioplasty or coronary by-pass surgery) in order to improve symptoms and/or prolong life expectancy.

**KEY WORDS:** Stable angina. Antianginous drugs. Treatment and prevention.

asociados a la isquemia miocárdica (*tratamiento antianginoso*) y 2) mejorar el pronóstico, previniendo el infarto de miocardio y la muerte de causa cardiovascular, modificando la historia natural de la enfermedad (*prevención secundaria*).

Estos objetivos pueden alcanzarse a través de dis-

tintas intervenciones terapéuticas, que incluyen: medidas no farmacológicas y cambios en el estilo de vida, terapia farmacológica y revascularización (mediante angioplastia coronaria transluminal percutánea –ACTP– o bien cirugía de revascularización miocárdica). En este artículo no se abordarán las intervenciones de revascularización (1,2).

La terapia antiagregante e hipolipemiente es capaz de modificar la historia natural de la cardiopatía isquémica. Los betabloqueantes son el tratamiento de primera línea en la angina de esfuerzo, disminuyen el riesgo de episodios coronarios agudos y mortalidad en el paciente que ha padecido un infarto agudo de miocardio (IAM). Adicionalmente, reducen la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con hipertensión arterial sistémica, independientemente de la coexistencia o no con enfermedad coronaria. Por tanto, son fármacos que constituyen uno de los pilares del tratamiento médico del paciente con cardiopatía isquémica (CI) (2). Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) han demostrado un beneficio pronóstico en los pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca clínica. Más recientemente, su indicación puede extenderse a otros grupos de alto riesgo como la asociación cardiopatía isquémica y diabetes.

Por otro lado, sobre los nitratos no existe una evidencia contrastada de que puedan modificar la historia natural de la enfermedad coronaria, aunque son fármacos con un claro efecto sintomático, necesarios generalmente para el control de la clínica relacionada con la isquemia miocárdica aguda o crónica (1). Tampoco los calcioantagonistas parecen modificar el pronóstico del paciente con angina, por lo que su papel se centra en el control sintomático o como terapia antihipertensiva en este contexto (2).

## TRATAMIENTO ANTIANGINOSO

### PREVENCIÓN Y CONTROL DE FACTORES PRECIPITANTES. EDUCACIÓN SANITARIA

A menudo, las crisis de angina pueden aparecer o exacerbarse en diferentes situaciones que requieren una mayor demanda miocárdica de oxígeno, o bien en otras que la oferta de sangre oxigenada al miocardio disminuye (2). Las más comunes pueden ser la hipertensión mal controlada, fiebre, taquicardia, hipertiroidismo, anemia o hipoxemia (tabla I). Muchas de estas situaciones pueden ser prevenidas o controladas mediante el tratamiento adecuado, lo que constituye uno de los pilares del tratamiento de la angina estable.

Deben evitarse también ciertas actividades como el

ejercicio postprandial o en situaciones adversas de temperatura (frío o calor excesivo), humedad, etc. Es importante aconsejar activamente sobre estos puntos, mediante la educación sanitaria al paciente y familia o cuidadores, así como sobre el uso apropiado de la nitroglicerina sublingual en las crisis de angina (2).

Además de esto, es imprescindible informar al paciente y familiares de los síntomas que pueden hacer sospechar una inestabilización de la angina o la aparición de un síndrome coronario agudo (SCA) ya que se trata de pacientes de especial alto riesgo. Cambios significativos en el patrón de la angina (en términos de duración, intensidad, frecuencia) o bien la presencia de un dolor prolongado (más de 15 minutos), aparición del dolor en reposo o con desencadenantes no habituales, la falta de respuesta a la nitroglicerina sublingual o la asociación de nuevos síntomas (disnea, síncope o presíncope, sudoración, malestar general, etc.) debe hacer acudir al paciente de inmediato a un Servicio de Urgencias, preferentemente hospitalario. Si es el médico de familia el primer consultado por este motivo, debe realizar un electrocardiograma (ECG) lo antes posible y si ante los datos clínicos y/o ECG existe sospecha de inestabilización de la angina o de un SCA (angina inestable o infarto agudo de miocardio-IAM) debe proceder como requiere esta emergencia médica, derivando al paciente a la urgencia hospitalaria de forma apropiada (vía i.v, oxigenoterapia, analgesia, ambulancia medicalizada si se requiere –por ejemplo si se sospecha IAM o existe inestabilidad hemodinámica-, AAS, oxigenoterapia, etc.).

Es preciso recordar que una educación sanitaria adecuada a los pacientes de alto riesgo de presentar un SCA, se ha mostrado útil de cara a mejorar el pronóstico de los pacientes, ya que solicitar atención médica de manera precoz y reducir la demora hasta recibir el tratamiento oportuno, puede resultar vital en este contexto.

## FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

### • BETABLOQUEANTES

El efecto beneficioso de los betabloqueantes (BB) en la cardiopatía isquémica es probablemente un efecto de grupo y no se han detectado diferencias significativas en la eficacia de los distintos BB. Podría matizarse que los BB con actividad simpaticomimética intrínseca no disponen de la amplia evidencia científica que avala al resto, siendo mucho menor el número de estudios, sobre todo en el contexto del post-infarto de miocardio.

El efecto antianginoso se basa en la inhibición competitiva de la estimulación simpática del corazón, disminuyendo la frecuencia cardíaca (FC) y la presión

**TABLA I**  
**SITUACIONES CLÍNICAS QUE PROVOCAN O EXACERBAN LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA**  
**(ACC/AHA, CITA 2)**

AUMENTO DEL CONSUMO DE OXÍGENO	DISMINUCIÓN DEL APORTE DE OXÍGENO
<i>No cardíacas</i>	<i>No cardíacas</i>
Infecciones-fiebre	- Anemia
Hipertiroidismo	- Hipoxemia
Toxicidad por simpaticomiméticos (cocaína)	- Neumonía
HTA no controlada	- Asma
Ansiedad-estrés	- EPOC
Fístula arteriovenosa	- Hipertensión pulmonar
	- Fibrosis pulmonar intersticial
<i>Cardíacas</i>	- Apnea obstructiva del sueño
Miocardopatía hipertrófica	- Toxicidad por simpaticomiméticos (cocaína)
Estenosis aórtica	- Hiperviscosidad
Miocardopatía dilatada	- Policitemia
Taquicardia	- Leucemia
- Ventricular	- Trombocitosis
- Supraventricular	- Hipergammaglobulinemia
	<i>Cardíacas</i>
	Miocardopatía hipertrófica
	Estenosis aórtica

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial.

arterial (PA) durante el ejercicio y en reposo, y evitando o retrasando la aparición de angina (1).

El efecto inotrópico negativo de los betabloqueantes es favorable en el paciente con angina. Sin embargo, la reducción de la función sistólica del ventrículo izquierdo en reposo y durante el ejercicio puede precipitar insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con una disfunción ventricular subyacente. Por ello, aunque generalmente son seguros en ausencia de ICC franca, los BB deben introducirse con cautela, siguiendo una estrategia específica, en los pacientes con disfunción ventricular sistólica. Debe tenerse en cuenta que la mayoría de los pacientes con disfunción sistólica se beneficiarán a medio y largo plazo de la terapia con BB (3,4).

Los betabloqueantes pueden afectar el flujo coronario por varios mecanismos, uno de los cuales es la inhibición de la vasodilatación coronaria adrenérgica, que aumenta la resistencia vascular y reduce el flujo coronario. Sin embargo, este posible efecto negativo atribuido sobre todo a los betabloqueantes no selectivos, es ampliamente superado por la reducción de la FC (que aumenta la perfusión coronaria prolongando la diástole) y la disminución de la demanda miocárdica de oxígeno (5). Los betabloqueantes pueden también exacerbar el vasoespasma coronario en los pacientes con angina

na variante de Prinzmetal, por lo que deberían evitarse en esta situación (6).

**Efectividad de los betabloqueantes en la angina crónica estable**

Sus efectos beneficiosos en el paciente con angina son: mejoran la capacidad de ejercicio, reducen el descenso del ST inducido por el ejercicio y disminuyen la frecuencia de los episodios de angina y las necesidades de nitroglicerina sublingual (2).

Si no existen contraindicaciones, los betabloqueantes son el *tratamiento de primera línea* para la angina crónica estable, particularmente para la angina de esfuerzo, en distintos grupos de edad (incluyendo ancianos) y sexo (2). Generalmente los BB se toleran bien y son muy efectivos reduciendo los episodios de angina y mejorando la tolerancia al ejercicio. Su efecto antianginoso ha sido similar en ensayos clínicos al de los calcioantagonistas (7).

Ciertas propiedades como la cardioselectividad, la actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) y la actividad bloqueante alfa adrenérgica son importantes a la hora de seleccionar un BB en particular. La cardioselectividad se refiere a la capacidad del fármaco de blo-

quear preferentemente los receptores beta-1, que se encuentran sobre todo en el músculo cardíaco, y cuya activación da lugar a un incremento en la FC, la contractilidad y la conducción atrioventricular (AV). Los betabloqueantes no selectivos tienen similar afinidad por los receptores beta-1 y beta-2, presentes en el músculo cardíaco pero más abundantes en el músculo liso bronquial y vascular periférico, y cuya activación produce vasodilatación y broncodilatación.

El propranolol (BB no cardioselectivo) fue el utilizado inicialmente y con él se ha acumulado una larga experiencia en el tratamiento de la angina, pero ha sido actualmente sustituido por otros betabloqueantes cardioselectivos, como atenolol, metoprolol o bisoprolol. Estos fármacos son tan eficaces como el propranolol y su posología es más cómoda, pudiendo ser administrados los dos últimos en una dosis única diaria (tabla II). Tanto bisoprolol como metoprolol disponen de ensayos clínicos que avalan su uso en la insuficiencia cardíaca crónica. Únicamente bisoprolol dispone de una presentación adecuada en España para esta indicación, que requiere una titulación cuidadosa de la dosis, comenzando con dosis muy bajas y aumentando cada dos semanas (1,25- 2,5 - 3,75 - 5 - 7,5 -10 mg/día).

La cardioselectividad es dosis dependiente y cuando se utilizan dosis altas del fármaco, como las que frecuentemente se requieren para el tratamiento de la angina, se produce también a menudo un bloqueo beta-2 significativo. La reducción de la FC depende del grado de activación simpática del corazón (mayor en caso de ejercicio o estrés) y de las propiedades del betabloqueante.

Los betabloqueantes con ASI (como acebutolol y pindolol) actúan como beta-estimulantes débiles en reposo (producen poca o nula bradicardia en reposo),

pero como betabloqueantes típicos cuando la actividad simpática es alta, por lo que pueden ser efectivos en el tratamiento de la angina, ya que lo primordial es el control de la frecuencia cardíaca con el ejercicio. En prevención secundaria en el paciente post-infarto se dispone de pocos estudios.

Por último, la actividad bloqueante alfa (labetalol y carvedilol) da lugar a una reducción de la resistencia vascular periférica y coronaria. El BB carvedilol se ha mostrado especialmente efectivo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en diferentes grados (clase funcional I,II, III y IV) con una titulación adecuada de la dosis (dosis inicial de 3,125 mg/12 horas, duplicando la dosis cada dos semanas según tolerancia hasta alcanzar la dosis objetivo: 25 mg/12 horas).y las precauciones necesarias en este contexto clínico.

La densidad de receptores beta en el corazón varía en diversas condiciones fisiológicas. En particular, la terapia crónica con betabloqueantes da lugar a un aumento de dichos receptores. Por ello, la retirada brusca de estos fármacos puede provocar una hipersensibilidad transitoria a las catecolaminas, precipitando angina, infarto de miocardio e incluso la muerte (8). La posibilidad de desarrollar un estado hiperadrenérgico es mayor con los fármacos de acción corta (como el propranolol).

Los betabloqueantes frecuentemente se combinan con los nitratos y los calcioantagonistas para el tratamiento de la angina estable crónica. Las combinaciones son más efectivas que cada uno de los fármacos por separado. Los calcioantagonistas de elección para el tratamiento combinado con betabloqueantes son las dihidropiridinas (DHP) de liberación lenta o las de nueva generación de acción prolongada (amlodipino, felodipino) (2). En el International Multicenter Angina

**TABLA II**  
**PROPIEDADES Y DOSIS DE LOS BETABLOQUEANTES MÁS UTILIZADOS**

Fármaco	Particularidades	Dosis antianginosa
<i>Propranolol</i>	No selectivo	40-80 mg/ 8 horas
<i>Metoprolol*</i>	$\beta_1$ selectivo	50-100 mg/ 12 horas
<i>Atenolol</i>	$\beta_1$ selectivo	50-200 mg/día
<i>Bisoprolol*</i>	$\beta_1$ selectivo	5-10 mg/día
<i>Carvedilol*</i>	No selectivo	25-50 mg / 12-24 horas
<i>Labetalol</i>	Efecto alfa-bloqueante No selectivo	100-300 mg / 12 horas
<i>Acebutolol</i>	Efecto alfa-bloqueante $\beta_1$ selectivo	100-200 mg / 12 horas

Actividad simpaticomimética intrínseca

\* Con indicación también en Insuficiencia cardíaca (comenzando con dosis muy bajas y las debidas precauciones de uso).

Exercise (IMAGE) study tanto el metoprolol como el nifedipino aumentaron el tiempo de ejercicio, siendo más efectivo el betabloqueante (9).

Las **contraindicaciones** de los BB son: bradicardia significativa (< 50 lpm), bloqueo A-V de segundo o tercer grado, enfermedad del seno e insuficiencia cardiaca congestiva no estabilizada. En determinadas situaciones, los BB pueden desencadenar ICC, broncoespasmo y vasoconstricción periférica. Pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia, lo que debe tenerse en cuenta en los pacientes diabéticos en especial los tratados con insulina. Esto no es una contraindicación formal para uso de BB en la diabetes, pero conviene estar alerta ya que los síntomas adrenérgicos (sudoración, taquicardia, vasoconstricción periférica) pueden quedar ocultos. La hipoglucemia puede manifestarse entonces más con síntomas relacionados con el sistema nervioso central (mareo, confusión, pérdida de conciencia). En casos más raros el tratamiento con BB puede desencadenar paradójicamente angina, por ejemplo en pacientes con espasmo coronario.

Los **efectos secundarios** más frecuentes son: bradicardia, hipotensión, ortostatismo, empeoramiento de los síntomas de enfermedad vascular periférica o Raynaud, astenia, efectos sobre el SNC (mareo, depresión, trastornos del sueño y pesadillas – más frecuentes con los lipófilicos tipo propranolol-) y alteraciones sexuales como disminución de la libido e impotencia.

**Recomendaciones de uso:** Debido al amplio número de betabloqueantes comercializados, el médico clínico debería familiarizarse con uno o dos de ellos. La elección de uno u otro depende del contexto clínico ya que todos son eficaces para el tratamiento de la angina. En general, se recomienda el uso de betabloqueantes cardioselectivos como atenolol o metoprolol, ya que los no cardioselectivos no ofrecen ventajas y sí posibles inconvenientes en algunos pacientes con ciertas enfermedades como EPOC, asma, enfermedad vascular periférica, diabetes o depresión.

La evidencia científica ha puesto de manifiesto de forma consistente que los betabloqueantes son capaces de mejorar la supervivencia y reducir la incidencia de IAM en los pacientes con angina crónica estable con hipertensión arterial, así como en aquellos que han tenido un infarto de miocardio previo. Sin embargo, aún considerando el BB como el tratamiento de primera línea en la angina de esfuerzo, debe asumirse por el momento que, en ausencia de IAM previo o HTA, el beneficio del tratamiento es sintomático, reduciendo la frecuencia y la intensidad de la angina y mejorando la capacidad de ejercicio.

La eficacia de los betabloqueantes para aliviar la

angina es dosis dependiente. Es por ello importante obtener un betabloqueo adecuado. Los objetivos para titular la dosis son:

1. Obtener una frecuencia cardiaca en reposo entre 50 y 60 latidos por minuto. En pacientes con angina más severa pueden alcanzarse incluso FC más bajas.
2. Reducir la presión arterial y la taquicardia durante el ejercicio (medida por el propio paciente o durante la prueba de esfuerzo si se realiza).
3. Reducción de la frecuencia e intensidad de la angina así como de la necesidad de uso de nitroglicerina sublingual.
4. No inducir efectos secundarios importantes. En personas mayores, debería ajustarse la dosis con cautela, evitando la aparición de efectos indeseables como el ortostatismo.

#### • CALCIOANTAGONISTAS

Los calcioantagonistas disminuyen la resistencia vascular y aumentan el flujo coronario. Todos ellos producen dilatación de las arterias epicárdicas coronarias y éste es el principal mecanismo de acción para el alivio de la angina vasoespástica. También disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno, fundamentalmente por la reducción de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial y por su efecto inotrópico negativo. El grado en que estos cambios ocurren es diferente según el tipo de calcioantagonista (1,2).

Los calcioantagonistas actualmente disponibles se clasifican en dos categorías principales, basadas en su efecto fisiológico predominante: 1) dihidropiridinas (DHP); y 2) no dihidropiridínicos: verapamilo y diltiazem.

Las DHP tienen una afinidad mayor por el músculo liso vascular que por el miocardio, por lo que son vasodilatadores más potentes que el verapamilo o el diltiazem, y tienen poco o ningún efecto negativo sobre la conducción y la contractilidad cardíacas. Aumentan el flujo coronario y pueden estimular el desarrollo de circulación colateral. Estos efectos dependen del bloqueo de la entrada de calcio (dosis dependiente) y del aumento en los niveles de óxido nítrico y bradiquinina (10).

El verapamilo y, en menor grado, el diltiazem, tienen un efecto depresor sobre el sistema de conducción (automatismo sinusal y conducción aurículo-ventricular) y de la contractilidad cardíacas (tabla III). Su efecto vasodilatador es menos potente que el de las DHP.

**TABLA III**  
**EFFECTOS CLÍNICOS DE LOS CALCIOANTAGONISTAS**

EFFECTO CLÍNICO	Nifedipino	Diltiazem	Verapamilo	Amlodipino
Vasodilatación arterial coronaria	+++	++	++	+++
Vasodilatación arterial periférica	+++	++	+	+++
Depresión contractilidad	+	++	+++	-
Depresión conducción A-V	-	+ / +++	+++	-
Bradycardia	-	+ / +++	++ / ++++	-

Las DHP pueden a su vez clasificarse en tres categorías basadas en su semivida y en el efecto sobre la contractilidad:

- DHP de primera generación de acción corta (nifedipino): efecto vasodilatador potente, produce taquicardia refleja, ocasionalmente hipotensión y puede deprimir la contractilidad miocárdica. Actualmente en desuso, ya que se ha documentado un aumento del riesgo de episodios coronarios agudos en determinados contextos clínicos.
- DHP de acción media o larga con efecto vasodilatador menos marcado y escasa o nula depresión miocárdica: felodipino, nisoldipino, nicardipino. Las formas de liberación sostenida o retardada de nifedipino se incluyen también en este subgrupo.
- DHP de acción larga sin actividad depresora miocárdica: amlodipino. Su uso se ha mostrado seguro incluso en presencia de disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca clínica (11)

**Efectividad de los calcioantagonistas en la angina crónica estable**

Los calcioantagonistas en general reducen los síntomas de angina y aumentan la tolerancia al ejercicio, especialmente cuando se usan junto a otros fármacos antianginosos. Son además efectivos para prevenir la vasoconstricción y constituyen, junto a los nitratos, el tratamiento de primera línea de la angina vasoespástica (12). Este grupo de fármacos no se ha demostrado que mejore el pronóstico a largo plazo de los pacientes con angina estable.

Los ensayos clínicos que comparan los calcioantagonistas y los BB han demostrado que son igual de efectivos para el alivio de la angina (13). Los calcioantagonistas son apropiados como tratamiento inicial en los pacientes con contraindicaciones para los betabloqueantes (por ejemplo, pacientes con EPOC o asma bronquial), como sustitutos de los betabloqueantes cuando se desarrollan efectos secundarios intolerables, o en combinación con betabloqueantes cuando la terapia inicial con estos fármacos es ineficaz. Hay que tener

presente que los BB y los calcioantagonistas no DHP comparten varias contraindicaciones (las que implican a la conducción A-V y a la contractilidad miocárdica) y algunos de los efectos adversos (bradicardia excesiva, bloqueo A-V).

Las **DHP de segunda generación** son seguras y efectivas como antianginosos. El amlodipino es bien tolerado y su posología es cómoda: se administra en una sola dosis diaria de 5 a 10 mg. Los efectos secundarios habituales de las DHP son menos frecuentes con este fármaco (12).

En el paciente con insuficiencia cardíaca el efecto inotrópico negativo del verapamilo y en menor grado de diltiazem, así como el aumento de la actividad simpática inducida por las DHP de acción corta, contraindica el uso de estos fármacos. Sin embargo, las DHP de acción larga parecen ser seguras para el tratamiento de la angina o la hipertensión en los pacientes con ICC (12).

El **verapamilo** es efectivo en la angina gracias a una reducción de la demanda miocárdica de oxígeno actuando como un inotropo y cronotropo negativo (reduce el ritmo sinusal y la conducción AV) y disminuyendo la presión arterial sistémica. Aumenta la tolerancia al ejercicio, reduce el número de episodios de angina y la necesidad de uso de nitroglicerina (2). La dosis usual es de 240 a 360 mg/día, habiendo sido utilizadas dosis superiores (hasta 480 mg/día) en algunos estudios.

El **diltiazem** tiene efectos intermedios entre los dos anteriores; tiene un discreto efecto inotropo negativo y es vasodilatador coronario potente pero arterial periférico débil, con baja incidencia de efectos secundarios. Mejora el flujo coronario a través de los vasos epicárdicos y de las colaterales, en el miocardio normal e isquémico, y reduce la presión arterial sistémica. Puede deprimir el nodo sinusal y la conducción AV, aunque este efecto es menos pronunciado que con el verapamilo (11).

Tanto el verapamilo como el diltiazem están **contraindicados** en los pacientes que tienen una disfunción sistólica ventricular izquierda, con o sin clínica congestiva, enfermedad del seno o bloqueo atrioventri-

cular de segundo o tercer grado. Ninguno de estos dos fármacos debe asociarse a betabloqueantes, salvo muy escasas circunstancias y generalmente en el medio hospitalario (2, 11).

La dosis antianginosa efectiva de diltiazem es 180 a 360 mg/día. Las preparaciones de liberación retardada (una o dos dosis diarias) son igual de efectivas que las de acción corta (11) (tabla IV).

**Dihidropiridinas frente a verapamilo o diltiazem.**

La eficacia de estos fármacos en pacientes con angina estable se ha comparado en varios estudios. En un estudio reciente con 551 pacientes que comparó: amlodipino (10 mg/día), amlodipino (10 mg/día) más atenolol (50 mg/día) y verapamilo de liberación retardada (480 mg/día por la noche), los dos últimos grupos fueron más eficaces que el amlodipino únicamente para disminuir la frecuencia de la isquemia miocárdica y su duración, especialmente por la mañana, entre las 6 y las 12 horas. No se observaron diferencias en la tolerancia al ejercicio (aparición de angina, tiempo hasta la aparición de síntomas o descenso del ST) (14). La selección de calcioantagonista DHP o no DHP puede hacerse generalmente en función de la comorbilidad, de los fármacos asociados y de la presencia o no de efectos adversos.

**Efectos secundarios de los calcioantagonistas**

Dependen del tipo de fármaco utilizado. Los vasodilatadores potentes, como el nifedipino, pueden, en un 10-20% de los pacientes, producir uno o más de los siguientes: cefalea, mareo o aturdimiento, rubor y edema periférico (10). Estos síntomas son menos frecuentes con el nifedipino de acción larga o con las DHP de segunda generación como amlodipino.

El edema periférico, que es también relativamente frecuente con verapamilo, está relacionado con la redistribución de fluido desde el espacio vascular al intersticio, posiblemente inducida por la vasodilatación. El tratamiento de este tipo de edema con un diurético puede no ser efectivo, ya que se produce a pesar de una excreción aumentada de sodio. Por otro lado, se ha observado que el edema es menos frecuente cuando junto a la DHP se administra un IECA (15), probablemente debido al efecto venodilatador del IECA que facilita la eliminación del líquido intersticial.

Otros efectos secundarios potenciales del verapamilo incluyen: bradicardia sintomática, bloqueo cardiaco avanzado, empeoramiento de una ICC preexistente y estreñimiento. El estreñimiento es el efecto secundario más frecuente, que puede ocurrir en más del 20% de los pacientes.

**Aumento de la mortalidad coronaria con DHP de acción corta**

El nifedipino de acción corta no debe ser utilizado para el tratamiento de la angina estable ni en otras manifestaciones de la cardiopatía isquémica. Se ha documentado que en dosis altas puede aumentar la mortalidad en el post-infarto inmediato (16). Aunque la fuerza de esta asociación es posible que se haya exagerado, el daño potencial de este fármaco por la posibilidad de hipotensión profunda y la activación simpática hace que en la actualidad deban elegirse otras opciones terapéuticas disponibles (2).

El verapamilo y el diltiazem no parecen tener un efecto perjudicial sobre la mortalidad en los pacientes que han sufrido un IAM, siempre que la función ventricular izquierda este conservada (17, 18).

**TABLA IV**  
**ANTAGONISTAS DEL CALCIO: dosis y efectos adversos**

Fármaco	Dosis	Duración acción	Efectos adversos
<i>Nifedipino</i>	Liberación inmediata, 30-60 mg/día Liberación lenta, 30-60 mg/día	Corta	Hipotensión, mareo, náuseas, rubor facial, edemas, cefalea
<i>Amlodipino</i>	5-10 mg/día	Prolongada	Cefalea, edemas
<i>Felodipino</i>	5-10 mg/día	Prolongada	Cefalea, edemas
<i>Diltiazem</i>	Liberación inmediata, 60-120 mg/ 8 h Liberación retard 90-180 mg/12 h (dosis máxima diaria 360 mg)	Corta Prolongada	Hipotensión, Bradicardia, edemas
<i>Verapamilo</i>	Liberación inmediata 80-120 mg/8h Liberación retard 120-240 mg/12 h (dosis máxima diaria 480 mg)	Corta Prolongada	Hipotensión, Bradicardia, depresión miocárdica, edemas, estreñimiento

## • NITRATOS

La nitroglicerina fue la primera medicación utilizada desde 1879 para el tratamiento de la angina de pecho (19) y aún es el fármaco de primera elección para el alivio inmediato de los episodios de angina. Sin embargo, el uso continuado de nitratos se ha visto limitado por el desarrollo de tolerancia.

Los nitratos son vasodilatadores fundamentalmente venosos y coronarios. No tienen efecto directo cronotrópico ni inotrópico y la mayor parte de su efecto antiisquémico está mediado por la reducción del consumo miocárdico de oxígeno, más que por la vasodilatación coronaria.

La venodilatación disminuye la precarga (presión telediastólica del ventrículo izquierdo) y como consecuencia reduce el estrés parietal y la demanda miocárdica de oxígeno (20). La reducción de la precarga es más pronunciada en sedestación, reclinado o tumbado.

A dosis bajas, los nitratos producen escasa dilatación arterial y arteriolar, y por tanto modifican poco o nada la presión arterial. Si se aumenta la dosis, se reduce la presión arterial, lo que a menudo se acompaña de taquicardia refleja. Algunos pacientes, sobre todo aquellos con hipovolemia, son especialmente sensibles al efecto arteriolar de los nitratos y sufren una caída marcada de la PA que puede agravar la isquemia miocárdica (2,11).

La dilatación arteriolar puede provocar rubor facial ("flushing") y la dilatación de las arterias meníngeas puede causar cefalea, siendo ambos efectos secundarios frecuentes de estos fármacos. También la venodilatación excesiva puede reducir el retorno venoso, lo cual dispara los receptores mecánicos cardíacos por déficit de llenado, provocando hipotensión y bradicardia (respuesta vasovagal) (21).

Los nitratos dilatan las arterias coronarias sanas y enfermas. La importancia clínica de este efecto es incierta porque las arteriolas de los pacientes con estenosis coronaria ya están dilatadas para mantener el flujo sanguíneo en reposo, dificultando así una dilatación mayor durante la isquemia (1). Sin embargo, el efecto coronario de los nitratos resulta claramente beneficioso en el vasoespasma coronario, de modo que los pacientes con angina vasospástica o con un componente importante de espasmo en su angina pueden beneficiarse significativamente de los nitratos (2,11).

Otros efectos atribuidos a los nitratos son: mejoran el flujo subendocárdico indirectamente por la reducción de la presión telediastólica del VI, reducen la resistencia al flujo en los vasos colaterales y probablemente estimulan la producción de óxido nítrico en las células endoteliales (22).

### *Efectividad de los nitratos en el tratamiento de la angina estable crónica*

En los pacientes con angina de esfuerzo estable los nitratos mejoran la tolerancia al ejercicio, alargan el tiempo de aparición de la angina y reducen el descenso del ST durante el test de ejercicio (23). Combinados con betabloqueantes o antagonistas del calcio, aumentan los efectos antianginosos y anti-isquémicos en estos pacientes (2).

El *principal problema* con el uso continuado de los nitratos es la tolerancia que se desarrolla frente a los efectos antianginosos y hemodinámicos en general (1), probablemente debida a la atenuación del efecto vascular.

En la práctica, la administración de los nitratos con un intervalo libre de dosis de 8-12 horas parece ser el método más efectivo para prevenirla. Algunos pacientes tienen un umbral de angina disminuido en el periodo libre de nitratos (angina de rebote), lo cual ha supuesto también una cierta limitación al uso de estos fármacos; además, en los pacientes con episodios de isquemia impredecibles la monoterapia con nitratos puede no ser suficiente.

Los principales *efectos secundarios* asociados al uso de nitratos son la cefalea, el mareo o aturdimiento y el rubor ("flushing"), que son debidos a la vasodilatación. Estos síntomas tienden a mejorar con el tiempo y suele mejorar la tolerancia cuando se comienza el tratamiento con dosis bajas (por ejemplo parches de 5 mg/día para aumentar a 10 mg/día a los 7-14 días y luego a 15 mg/día si se requiere).

### *Nitroglicerina sublingual. Tratamiento de la crisis de angina*

Es el *tratamiento de elección* para los episodios de angina o equivalentes anginosos y como profilaxis cuando se van a realizar las actividades que suelen provocarla. Su acción se inicia en unos 2-5 minutos y dura de 15 a 30 minutos. Esta forma de administración intermitente no produce tolerancia, incluso en los pacientes que reciben tratamiento continuado con nitratos. La *dosis* habitual es 0,4 mg repetidos cada 5 minutos si es preciso hasta un total de tres dosis. Puede usarse la mitad de la dosis (0,2 mg) si el paciente se hipotensa o presenta síntomas como cefalea o rubor. Los comprimidos deben tomarse estando el paciente sentado o en decúbito (no en bipedestación) y se debe acudir a un servicio de Urgencias si los síntomas de angina persisten tras tres dosis de nitroglicerina sublingual.

Los comprimidos de nitroglicerina son sensibles a la luz y al calor. Por ello debe almacenarse en un envase opaco bien cerrado, en el frigorífico si es preciso, portando el paciente sólo algunos comprimidos. Los envases deben renovarse cada 6 meses.

La mucosa sublingual debe estar húmeda para la correcta disolución y absorción del comprimido, que

debe fraccionarse antes con los dientes. Los pacientes con mucosa seca deberán beber agua previamente o utilizar el spray como mejor opción. Algunos comprimidos de nitroglicerina llevan asociados otros compuestos (por ej: cafeína) que no aportan nada salvo posibles efectos no deseados, por lo que no deberían utilizarse.

La administración sublingual de nitroglicerina en spray es igual de efectiva que el comprimido, con la ventaja de que no ha de fraccionarse. El envase dispensa unas 200 dosis de 0,4 mg. Dura de dos a tres años y no precisa estar en sitio frío.

La educación del paciente es fundamental para el uso de la nitroglicerina sublingual. Se ha puesto de manifiesto en algunos estudios una sorprendente falta de conocimientos sobre su administración, condiciones de uso y efectos secundarios. Sólo el 12% de los pacientes conoce la dosis máxima a utilizar, el 28% las condiciones de almacenamiento de los comprimidos sublinguales, y el 52% los efectos secundarios más frecuentes (24).

**Dinitrato de isosorbida.** El dinitrato de isosorbida (DNIS) inicia su acción en 15 a 30 minutos y dura unas 3 a 6 horas. Su escasa biodisponibilidad, por metabolización hepática, hace necesarias dosis de 10 a 40 mg, tres veces al día. El DNIS mejora la tolerancia al ejercicio y reduce la PA sistólica de forma dosis dependiente durante 8 horas. Actualmente, ha sido en la práctica clínica sustituido por el mononitrato, un metabolito activo del DNIS con claras ventajas (25).

**Mononitrato de isosorbida.** El mononitrato de isosorbida (MNIS) es un metabolito activo del dinitrato de isosorbida. Su acción se inicia en 30 minutos y dura 6 a 8 horas, la biodisponibilidad es completa. La dosis habitual de inicio es 20 mg dos veces al día, que se aumenta a 40 mg si es necesario. La administración de las dosis en un intervalo de siete horas, seguido de un periodo libre de fármaco de 17 horas se considera la más adecuada e induce sólo una tolerancia parcial. La forma de liberación retardada puede facilitar el cumplimiento; se administra una vez al día (generalmente por la mañana, salvo casos de angina nocturna) y su efecto es de 12 horas, por lo que la tolerancia es menor.

**Nitroglicerina transdérmica.** Los parches de nitroglicerina transdérmica tienen una matriz polimérica o un gel de silicona impregnados de nitroglicerina; una membrana semipermeable entre el reservorio del fármaco y la piel permite una liberación constante de nitroglicerina. La dosis usual es 0,2 a 0,8 mg/hora.

Los parches deben aplicarse durante 12-15 horas al día (se ponen a primera hora de la mañana, salvo casos de angina nocturna, y se retiran por la noche). De esta forma, a los 30 días de tratamiento no se observa tolerancia ni siquiera parcial con distintas dosis de nitroglicerina transdérmica (0,2, 0,4 y 0,8 mg/h) (25), pero sí puede aparecer eventualmente angina de rebote; en un

ensayo clínico la frecuencia de los episodios de angina se incrementó en un 14% durante las horas sin parche (26).

En resumen, la nitroglicerina sublingual sigue siendo el tratamiento de elección para las crisis de angina y como profilaxis cuando se van a realizar las actividades que suelen provocarla. La terapia crónica con nitratos está indicada para prevenir los episodios recurrentes de angina, pero debe dosificarse correctamente para evitar en lo posible la tolerancia, respetando un intervalo libre de dosis apropiado. El tratamiento deberá aplicarse durante el día o eventualmente por la noche dependiendo de los síntomas del paciente: en la angina de esfuerzo, los nitratos se administran durante el día, cuando el paciente está activo; en los pacientes con angina nocturna o con ICC (ortopnea, disnea paroxística nocturna), la administración nocturna puede ser más beneficiosa. En los pacientes con ICC los nitratos pueden ser especialmente útiles para el alivio de los síntomas.

No existe diferencia en la eficacia entre DNIS, MNIS y nitroglicerina transdérmica. Debido a los problemas de tolerancia y la eventual aparición de angina de rebote, la terapia crónica con nitratos generalmente se reserva como segunda línea de tratamiento antianginoso o para asociar a BB o calcioantagonistas. A continuación se resumen las **recomendaciones** para la administración de los preparados más usuales de nitratos (tablaV):

1. **Nitroglicerina sublingual.** Se prescribe a todos los pacientes con angina estable (comprimidos o spray). Es extremadamente importante instruir al paciente sobre la forma de administración, almacenamiento y efectos colaterales del fármaco.
2. **Mononitrato de isosorbida.** Dosis inicial de 20 mg, puede aumentarse a 40 mg, dos veces al día con administración excéntrica (9 h y 16 h.). Si predominan los síntomas nocturnos, puede administrarse a las 16 y a las 23 horas. La forma de liberación retardada, con una dosis inicial de 40 mg (dosis única diaria), aumentando hasta 100-120 mg según necesidades, puede ser más adecuada para mejorar el cumplimiento.
3. **Dinitrato de isosorbida.** Poco usado en nuestro medio en la actualidad.
4. **Nitroglicerina transdérmica.** El paciente debe retirar el parche durante 9-12 horas/día. Generalmente el periodo libre de tratamiento es nocturno ya que la angina suele aparecer con la actividad. Los pacientes con angina nocturna importante pueden aplicarse el parche por la noche (de 21 a 9 horas, por ejemplo). La dosis recomendada es de 10 ó 15 mg/día ya que la presentación de 5 mg suele ser insuficiente y su uso queda más bien restringido para el comienzo del tratamiento (reducir efectos adversos) o circunstancias especiales.

**TABLA V**  
**NITRATOS:**  
**PREPARACIONES, FARMACOCINÉTICA Y DOSIFICACIÓN**

Preparación	Vía de administración	Inicio acción (min)	Duración de acción	Dosis
Nitroglicerina	Tableta sublingual	2-5	15-30 min	0,4-0,8 mg inicial; repetir 0,4 mg en 5-10 min si no respuesta (hasta 3 dosis)
	Spray sublingual	2-5	15-30 min	0,4-0,8 mg (idem)
	Transdérmico*	30	8-14 horas	5-15 mg/día (aplicado 12-15 horas/día)
	Intravenosa (Uso hospitalario)	2-5	Tolerancia en 7-8 h durante la infusión	5-400 microg/min
Dinitrato de isosorbida	Oral	30	Hasta 8 horas	5-80 mg/, 2 dosis (*)
	Oral de liberación lenta	30	Hasta 8 horas	40 mg/12-24 horas
Mononitrato de isosorbida	Oral	30	6-8 horas	20-40 mg, 2 dosis(*)
	Oral de liberación lenta	30	12-24 horas	50-100 mg /día Dmáx: 200mg/día

(\*) Dosificación excéntrica: por ejemplo, 8-9 a.m y 3-4 p.m.

**Dmáx:** dosis máxima

\* Aplicar el parche sobre piel seca sin pelo.

#### • ESTRATEGIA TERAPÉUTICA. TRATAMIENTO COMBINADO

En la tabla VI se exponen las recomendaciones del Grupo de Trabajo en Angina Estable del American College of Cardiology/ American Heart Association (2) sobre el tratamiento médico de la angina estable con los Niveles de Evidencia y Grado de Recomendación que corresponden a cada intervención.

En resumen, se recomienda:

1. Los betabloqueantes como tratamiento de primera línea. Debe considerarse el uso de calcioantagonistas o nitratos de acción prolongada (oral o parche) si existen contraindicaciones o reacciones adversas con los betabloqueantes o si los síntomas no se controlan adecuadamente con un fármaco (tratamiento combinado).
2. La nitroglicerina sublingual o en spray es el tratamiento de elección para el alivio inmediato de la crisis de angina.
3. En caso de utilizar un calcioantagonista, se recomiendan el diltiazem, el verapamilo o una DHP de acción prolongada (como amlodipino o nifedipino de acción retardada).

Las DHP de acción corta deberían evitarse en el tratamiento de la enfermedad coronaria.

4. Si se precisa combinar un calcioantagonista y un nitrato (por ej, en la angina vasoespástica) debe elegirse un calcioantagonista no DHP (verapamilo o diltiazem) si no están contraindicados por otro motivo.
5. Las preparaciones de liberación retardada de nitratos, diltiazem o verapamilo son igual de efectivas que la formulación regular y mejoran el cumplimiento por parte del paciente.

Con frecuencia la coexistencia de otras patologías determina la elección del régimen terapéutico adecuado (tabla VII). A menudo, se necesitará un tratamiento combinado para un mejor control de los síntomas. De hecho, la combinación de betabloqueantes y nitratos es más eficaz que la administración individual de cada uno de ellos (1,2). Los betabloqueantes contrarrestan la taquicardia refleja inducida por los nitratos, mientras que éstos compensan la bradicardia producida por los betabloqueantes. Los nitratos son también más eficaces cuando se combinan con los calcioantagonistas.

**TABLA VI**  
**RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES CON ANGINA CRÓNICA ESTABLE**  
 (ACC/AHA, CITA 2)

<p><b>TRATAMIENTO RECOMENDADO PARA PREVENIR EL IAM O LA MORTALIDAD Y/O MEJORAR LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS</b></p> <p><b>Clase I*</b></p> <p>AAS si no existen contraindicaciones (nivel de evidencia: A)#</p> <p>BB como tto inicial en ausencia de contraindicaciones en pacientes con infarto previo (A)</p> <p>BB como tto inicial en ausencia de contraindicaciones en pacientes sin infarto previo (B)</p> <p>Antagonistas del calcio (no DHP) y/o nitratos de acción prolongada cuando los BB están contraindicados (B)</p> <p>Antagonistas del calcio (no DHP) y/o nitratos de acción prolongada en combinación con BB cuando el tto inicial con BB no es efectivo (B)</p> <p>Antagonistas del calcio (no DHP de acción corta) y/o nitratos de acción prolongada en sustitución de los BB si el tto inicial con BB produce efectos secundarios intolerables (C).</p> <p>Nitroglicerina sublingual o en spray para el alivio inmediato de la angina (C).</p> <p>Terapia hipolipemiante en pacientes con enfermedad coronaria documentada o sospechada con LDL&gt;130 con el objetivo de: LDL&lt;100 mg/dl (A).</p> <p><b>Clase IIa*</b></p> <p>Clopidogrel cuando el ácido acetil salicílico (AAS= aspirina) está totalmente contraindicada (B)</p> <p>Antagonistas del calcio no DHP de acción prolongada en vez de BB como terapia inicial (B)</p> <p>Terapia hipolipemiante en pacientes con enfermedad coronaria documentada o sospechada con LDL de 100 a 129 con el objetivo de: LDL&lt;100 mg/dl (B).</p> <p><b>Clase IIb*</b></p> <p>Anticoagulación de baja intensidad con warfarina añadida al ácido acetil salicílico (AAS= aspirina) (B)</p> <p><b>Clase III*</b></p> <p>Dipiridamol (B)</p> <hr/> <p><b>BB:</b> betabloqueante; <b>tto:</b> tratamiento; <b>DHP:</b> dihidropiridinas; <b>LDL:</b> colesterol de baja densidad.</p> <p>* <b>Clasificación ACC/AHA:</b> <b>clase I:</b> existe evidencia o acuerdo general sobre la eficacia o utilidad del procedimiento/tratamiento; <b>clase IIa:</b> evidencia/opinión a favor de su utilidad/eficacia; <b>clase IIb:</b> eficacia/utilidad no tan bien sustentada por la evidencia/opinión.; <b>clase III:</b> evidencia y/o acuerdo general de que el procedimiento/tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.</p> <p># <b>Clasificación de la evidencia científica:</b></p> <p>(A) si proviene de múltiples ensayos clínicos con gran número de pacientes;</p> <p>(B) si proviene de un número reducido de ensayos clínicos con escaso número de pacientes o del análisis cuidadoso de estudios no aleatorizados o de registros observacionales, y</p> <p>(C) la recomendación se basa fundamentalmente en consenso de expertos.</p>
---

Los betabloqueantes también pueden combinarse con los calcioantagonistas del tipo DHP de liberación retardada (por ejemplo, nifedipino retard) o las nuevas DHP de acción prolongada (por ejemplo amlodipino). En combinación, estos fármacos generalmente producen un mayor alivio del dolor anginoso, una mayor reducción en la aparición de nuevos episodios anginosos y mejoran la tolerancia al ejercicio en mayor grado (2). La taquicardia producida por algunos calcioantagonistas o los nitratos puede verse compensada por la acción de los betabloqueantes. Sin embargo, la combinación de los betabloqueantes con verapamilo o diltiazem, como ya se comentó previamente, no debe ser utilizada, al menos en atención primaria.

En ocasiones, es necesario aplicar triple terapia (betabloqueante + calcioantagonista DHP + nitrato) si el objetivo terapéutico así lo requiere (Figura 1). En este caso, obviamente el calcioantagonista seleccionado ha de ser siempre una DHP (nifedipino retard, amlodipino).

**FIGURA 1**  
**TRATAMIENTO ANTIANGINOSO EN LA ANGINA ESTABLE**

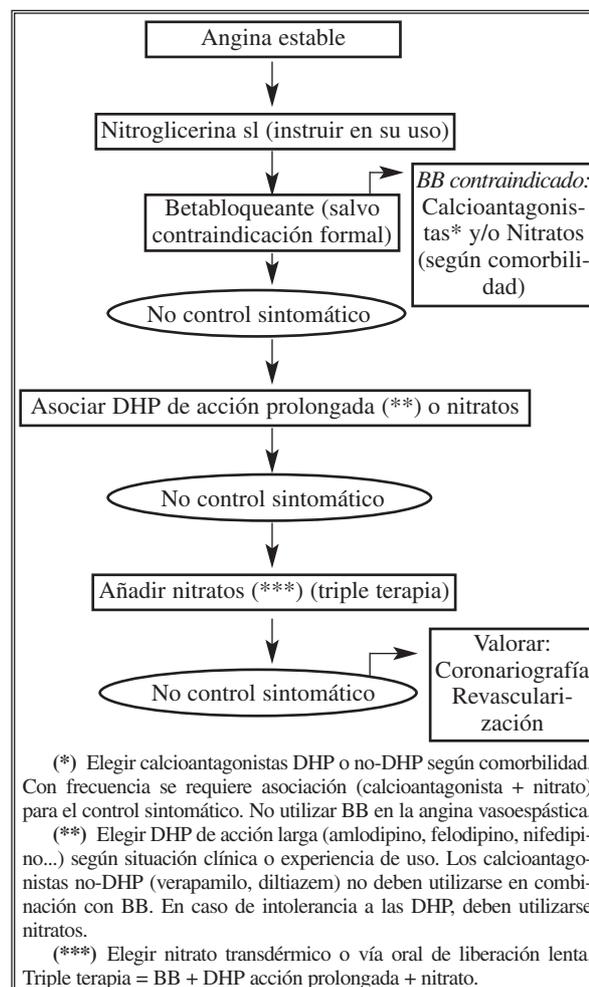


TABLA VII

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO RECOMENDADO EN PACIENTES CON ANGINA Y COMORBILIDAD

Comorbilidad	Tratamiento recomendado (alternativa)	Tratamiento a evitar
<i>Hipertensión sistémica</i>	Betabloqueante (calcioantagonista)	-
<i>Migraña o cefaleas vasculares</i>	Betabloqueante (verapamilo, diltiazem)	-
<i>Hipertiroidismo</i>	Betabloqueante	-
<i>Síndrome de Raynaud</i>	Calcioantagonistas de acción prolongada	Betabloqueante
<i>Diabetes mellitus</i>	Betabloqueante	-
<i>Depresión</i>	Calcioantagonistas de acción prolongada	Betabloqueante
<i>Enfermedad vascular periférica severa</i>	Calcioantagonistas	Betabloqueante
<i>Bradicardia sinusal</i>	Calcioantagonistas de acción prolongada	Betabloqueante, diltiazem, verapamilo
<i>Taquicardia sinusal</i>	Betabloqueante	-
<i>Taquicardia supraventricular</i>	Verapamilo, diltiazem, betabloqueante	-
<i>Bloqueo aurículo-ventricular</i>	Calcioantagonistas de acción prolongada	-
<i>Fibrilación auricular rápida</i>	Verapamilo, diltiazem, betabloqueante	Betabloqueante, diltiazem, verapamilo
<i>Arritmias ventriculares</i>	Betabloqueante	-
<i>Insuficiencia cardiaca congestiva</i>	Betabloqueante (*) (amlodipino)	-
<i>Estenosis aórtica</i>	Betabloqueante (verapamilo, diltiazem)	-
<i>Insuficiencia aórtica</i>	DHP acción prolongada, nitratos	Verapamilo, diltiazem
<i>Insuficiencia mitral</i>	DHP acción prolongada, nitratos	-
<i>Estenosis mitral</i>	Betabloqueante (Verapamilo o diltiazem)	-
<i>Miocardiopatía hipertrófica</i>	Betabloqueante (Verapamilo)	Nitratos, DHP

\* Carvedilol, Bisoprolol, Metoprolol, comenzando con dosis muy bajas;

DHP = dihidropiridinas

### Selección de pacientes candidatos a revascularización

La revascularización miocárdica suele llevarse a cabo con el uso de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), mediante dilatación con balón de las lesiones estenóticas y eventualmente la colocación de uno o más dispositivos intracoronarios (stent) o procedimientos más sofisticados como la aterectomía y el láser, y en casos más seleccionados (generalmente más graves o de peor pronóstico) con la cirugía de revascularización (by-pass coronario).

Aunque no es el objeto de este artículo desarrollar este aspecto, señalaremos las indicaciones más comunes en la angina estable de la coronariografía (prueba imprescindible antes de la valoración de la ACTP o la cirugía) que nos dará información sobre la severidad y alcance de las lesiones (enfermedad de un vaso, enfermedad multivaso o enfermedad del tronco). Algunas particularidades del paciente, como la existencia de un infarto previo o de diabetes mellitus, HTA, etc, deben ser consideradas en el proceso de toma de decisiones (2).

En general la coronariografía (para valorar la revascularización) estará indicada en los siguientes casos:

1. Angina mal controlada con síntomas en relación con pequeños o mínimos esfuerzos a pesar de tra-

tamiento médico óptimo, que interfiere significativamente con la calidad de vida del paciente.

2. Disfunción ventricular sistólica (FE < 0,40) o insuficiencia cardíaca clínica
3. Alteraciones en el ECG en reposo o en el test de esfuerzo (ergometría con criterios de alto riesgo): arritmias significativas, hipotensión con el esfuerzo, descenso precoz o intenso del ST con el ejercicio, clínica precoz o importante, con mala tolerancia al ejercicio (por ej. < 6,5 METS)
4. Alteraciones significativas en otros estudios adicionales (Eco de estrés o estudios isotópicos)
5. Profesiones de riesgo, pacientes con datos dudosos o contradictorios.

### PREVENCIÓN SECUNDARIA: ABORDAJE MULTIFACTORIAL DE LA CARDIOPATIA ISQUEMICA

#### • PAPEL DEL MÉDICO DE FAMILIA

La prevención secundaria requiere un enfoque global de todos los FRCV ya que la enfermedad arterios-

clerótica es multifactorial en su origen y desarrollo. No basta con controlar sólo algún factor de riesgo aunque sea importante, sino que se exige un abordaje amplio orientado a un control óptimo y global de los distintos FRCV en cada sujeto. Esto incluye tener presente de forma individual la vulnerabilidad de los distintos FRCV de cada paciente, ya que a menudo determinados hábitos muy arraigados pueden ser difíciles de corregir, lo que es un motivo de frustración tanto para el paciente como para el médico. Esta tarea es compleja, ya que requiere un conocimiento cercano y un seguimiento estrecho de cada paciente, para priorizar en cada caso las actuaciones más adecuadas y eficientes. El médico de familia ocupa una posición muy ventajosa para influir y motivar al paciente coronario, en colaboración con los especialistas de referencia. Es necesario que el paciente reciba mensajes unívocos y no contrapuestos, lo que puede ser motivo de confusión y falta de seguimiento de las medidas terapéuticas o preventivas. La accesibilidad y proximidad del médico de familia, así como el adecuado conocimiento integral del paciente y familia, se consideran como idóneos para poner en práctica todas las intervenciones necesarias en estos pacientes. Este es un hecho hoy día ampliamente reconocido en las distintas Guías (2,27).

En la prevención secundaria podemos considerar dos grandes apartados de cara a nuestra actuación: 1) el control de los distintos FRCV (mediante modificaciones en el estilo de vida y uso de fármacos si están indi-

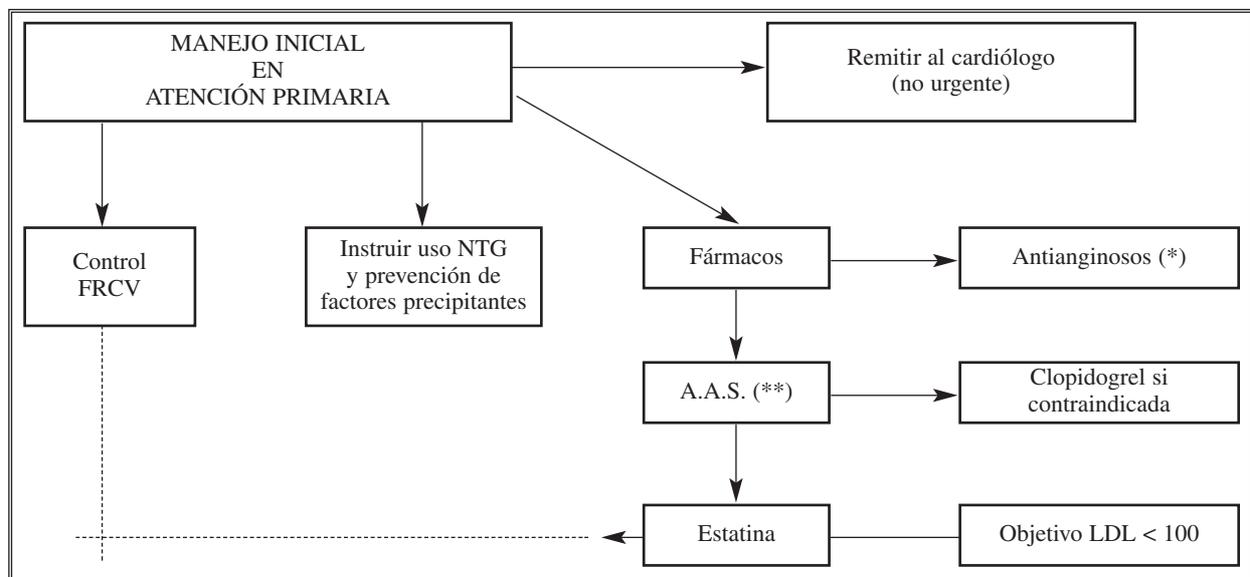
cados) y 2) el empleo de fármacos que han demostrado eficacia pronóstica, siendo capaces de modificar la historia natural de la enfermedad (antiagregantes, estatinas, betabloqueantes en el post-infarto, IECAs si disfunción ventricular izquierda) (Figura 2).

**• MODIFICACIÓN DEL ESTILO DE VIDA**

El esfuerzo más importante tanto para los médicos como para los pacientes ha de centrarse en los cambios en el estilo de vida, modificación de hábitos no saludables, incorporación de nuevas costumbres, como la realización cotidiana de actividad física, así como un enfoque distinto hacia muchas de las actividades de la vida ordinaria, incluyendo la laboral y la social, con una reducción del estrés (27).

El profesional de enfermería tiene un papel de gran importancia en la educación para la salud e información objetiva al paciente y familia. A menudo los profesionales de enfermería se centran más en la detección de hábitos de riesgo y en la prevención primaria, dejando de lado las importantes tareas que requiere el paciente con enfermedad coronaria establecida. Es preciso insistir en que este grupo de pacientes, por su elevado riesgo, va a ofrecer una rentabilidad preventiva mucho más alta y es en ellos en quien habría que optimizar la aplicación de las intervenciones preventivas, siendo la consulta de enfermería un lugar indicado para ello.

**FIGURA 2**  
**ANGINA ESTABLE: MANEJO INICIAL**



(\*) Sólo si están indicados según síntomas. Comenzar con betabloqueante si no contraindicado.  
 (\*\*) = Ácido acetil salicílico (aspirina).  
 NTG = nitroglicerina.

El médico de familia debe tomar la responsabilidad de forma decidida en la implementación apropiada de todas estas medidas y debe ser el eje coordinador entre los distintos profesionales que atienden de forma más cercana al paciente: cardiólogo, internista, personal de enfermería, etc.

Revisaremos las medidas que, basadas en la evidencia científica disponible, han de aplicarse a todo paciente con enfermedad coronaria establecida.

#### • Tabaco

El tabaco es considerado el FRCV individual más importante en el paciente con CI y su abordaje es absolutamente prioritario, mostrando una excelente relación coste-beneficio.

La eliminación del hábito de fumar tiene un efecto beneficioso muy potente sobre la aparición de nuevos ataques cardíacos y sobre la mortalidad (27). La reducción de riesgo de muerte observada en el grupo placebo del estudio BHAT (en los pacientes que habían abandonado el hábito tabáquico respecto a aquellos que continuaron fumando alcanzó un significativo 65 %, tras más de dos años de seguimiento (28).

En pacientes varones jóvenes (menos de 45-50 años) con enfermedad coronaria el papel etiológico del tabaco es muy marcado. A menudo, estos pacientes presentan un alto grado de dependencia. En ellos, el cese absoluto y precoz del tabaquismo es absolutamente imprescindible.

En el paciente coronario, el exceso de riesgo atribuido al tabaco desaparece a los dos o tres años del cese del hábito, aunque el beneficio comienza nada más dejar de fumar. Incluso fumadores leves (1 a 9 cigarrillos/día) presentan un riesgo significativamente incrementado respecto a los no fumadores (29). Por tanto, el objetivo a alcanzar es el abandono completo lo antes posible.

Si la dependencia del hábito es alta, está indicado el *tratamiento sustitutivo con nicotina* (en forma de chicles o parches vía transdérmica) en estos pacientes, siempre que la enfermedad esté estable. Con ayuda del tratamiento sustitutivo, puede obtenerse una tasa de abandonos, más del doble que con el consejo estructurado. No hay inconveniente para el uso de otros fármacos como el *bupropion* en el paciente estable, siempre que no exista contraindicación por otro motivo. El abandono del hábito de fumar produce tal beneficio clínico que deben utilizarse todas las herramientas disponibles para este fin (2,27).

#### • Dislipemia

Así como en prevención primaria puede estar cuestionada la idoneidad del cribado sistemático y el trata-

miento farmacológico de la hipercolesterolemia, en el paciente con CI es obligatorio el estudio completo del perfil lipídico, así como la intervención terapéutica con fármacos en la mayoría de las ocasiones.

Los niveles elevados de colesterol total (> 200 mg/dl) y LDL-colesterol (> 130 mg/dl) deben ser tratados en el paciente con cardiopatía isquémica incluso en muchos casos sin esperar varios meses a observar la respuesta a las medidas dietéticas (30). Adicionalmente, es necesaria una dieta hipolipemiante, que produce un descenso adicional de los niveles de colesterol total y LDL-colesterol mayor del 5 % y puede modificar favorablemente el perfil lipídico.

La dieta debe incluir proteínas (aproximadamente 15 % del total de calorías diarias), carbohidratos (50-60 %) sobre todo a base de carbohidratos complejos (vegetales, cereales, frutas), fibra abundante (20-30 gramos/día) y menos del 30% de grasas (< 7 % grasas saturadas, > 10 % polinsaturadas y > 20% monoinsaturadas), con menos de 200 mg/día de colesterol. Debe insistirse en una *dieta* lo más próxima al modelo *mediterráneo*, basada en aceite de oliva, pescado, y abundantes verduras, legumbres y frutas, que cumple sobradamente estos requisitos.

Aunque no existen estudios prospectivos amplios, controlados y bien diseñados para este fin que hayan evaluado el impacto de la dieta sobre la morbimortalidad en el paciente con CI, entre otros motivos, por la dificultad de conseguir un cumplimiento apropiado y el efecto de otras intervenciones (ejercicio físico, abandono del tabaco), varios ensayos han evaluado una intervención dietética agresiva en pacientes con enfermedad coronaria. En general estos ensayos se acompañan de un programa de ejercicio aeróbico regular. Se ha constatado de forma consistente una mejoría significativa e importante en los parámetros analíticos (lípidos, perfil de riesgo), que se asocia con una regresión de las lesiones arterioscleróticas documentada por angiografía. Adicionalmente otros parámetros importantes, como la capacidad de esfuerzo y la aparición o progresión de la isquemia y de la angina, también mostraron un beneficio significativo (31).

El estudio de Lyon (32), realizado con población mediterránea, evaluó el impacto de la dieta mediterránea en este caso enriquecida con aceite de colza (ácido alfa-linoléico) comparada con una dieta convencional, en pacientes que habían tenido un IAM. Aunque los parámetros lipídicos apenas se modificaron, los resultados en morbimortalidad fueron llamativos: reducción de un 65 % en la mortalidad coronaria y de un 56 % en la mortalidad global. Otros ensayos han puesto de manifiesto resultados similares, apoyando que no basta simplemente con una dieta baja en grasas saturadas, y subrayando la excelencia de la conocida *dieta mediterránea*.

Esta dieta, a priori bastante accesible para nuestra población inmersa en esa cultura, se basa en un balance positivo a favor de las grasas no saturadas en detrimento de las saturadas, sobre todo mediante el consumo de aceite de oliva (grasas monoinsaturadas), consumo abundante de frutas, verduras, hortalizas, pescado, cereales (trigo), consumo moderado de vino tinto y limitación de las carnes así como los productos derivados de la leche y los hidratos de carbono simples.

La dieta mediterránea tiene otra ventaja sustancial y es que aporta en cantidad muy apropiada elementos cuyo déficit se ha puesto en relación con una mayor tasa de cardiopatía isquémica: ácido fólico, vitamina E y otros antioxidantes como la vitamina C, los betacarotenos, flavonoides, etc. (30)

La hipertrigliceridemia debe corregirse también en el paciente coronario, especialmente si se acompaña de niveles bajos de HDL-colesterol (< 40 mg/dl) ya que esta combinación es un especial predictor de alto riesgo (27,30) Para ello es necesaria la práctica de ejercicio físico adecuado, reducción del sobrepeso y el abandono del hábito de fumar, así como del consumo excesivo de alcohol, ya que en esta combinación están especialmente indicadas las medidas generales. Si con estas medidas no se controla, debe valorarse el tratamiento farmacológico con un objetivo de triglicéridos < 200 mg/dl y HDL-colesterol > 40, como se describe más adelante.

Está ampliamente demostrado el efecto beneficioso sobre la supervivencia de la terapia con los agentes inhibidores de la coenzima Co-A reductasa (*estatinas*) en el paciente con hipercolesterolemia y CI establecida -estudio 4S- (33), incluso cuando los niveles de colesterol se aproximan a la normalidad -estudio CARE (34) y en un amplio rango de pacientes, incluyendo mujeres y personas mayores -estudio LIPID- (35), por lo que en el momento actual son considerados *fármacos de primer orden* ya que han demostrado ser capaces de reducir la mortalidad total, la incidencia de nuevos episodios coronarios, la necesidad de revascularización, así

como de forma colateral la reducción de accidentes cerebrovasculares. Los datos más relevantes de estos estudios así como el rango de dosis utilizado, se encuentra en la tabla VIII.

Recientemente, el estudio HPS (36) realizado con simvastatina frente a placebo en más de 20.000 pacientes con cardiopatía isquémica, otras manifestaciones de enfermedad arteriosclerótica o riesgo elevado (por ej. diabetes mellitus), ha puesto de manifiesto que el beneficio del tratamiento se extiende a pacientes con niveles normales o bajos de colesterol total (< 193 mg/dl) y LDL-colesterol (< 116 mg/dl).

Las recomendaciones del panel de expertos norteamericano *National Cholesterol Education Program* recientemente actualizadas (37), centran el objetivo terapéutico en los niveles de LDL-colesterol. En el paciente coronario los niveles a alcanzar son < 100 mg/dL; a partir de 100 mg/dL es preciso introducir las medidas generales (cambios en el estilo de vida) y a partir de 130 mg/dL debe iniciarse tratamiento farmacológico más una intensa intervención sobre el estilo de vida. En el rango de LDL entre 100-129 mg/dL el tratamiento farmacológico se define como opcional, siendo necesario individualizar cada circunstancia (37). Cabe la posibilidad de intensificar las medidas generales (reducción de peso, ejercicio, ...), esperar o utilizar fármacos, por ejemplo si se trata de un paciente de especial alto riesgo (diabetes mellitus).

Actualmente, las estatinas han desplazado en gran medida al resto de fármacos hipolipemiantes, ya que no sólo han demostrado una gran eficacia en la reducción de las cifras de colesterol total y de LDL-colesterol (↓ 18-55 %) con una moderada elevación de los niveles de HDL-colesterol (↑ 5-15 %) y reducción de triglicéridos (↓ 7-30 %) (37), sino también inequívocos beneficios en la reducción de eventos clínicos y en la disminución de la mortalidad cardiovascular y total, probablemente a causa de efectos distintos a la acción hipolipemiente (efecto antitrombótico, estabilizador de la placa,

**TABLA VIII**  
**EFEECTO DE LAS ESTATINAS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA**  
**(reducción de morbi-mortalidad)**

Estudio	Fármaco y dosis diaria	Colesterol basal (mg/dl)	Reducción colesterol	RRR	RAR	NNT
4S	Simvastatina (20-40 mg)	261	25 %	32	9	11
CARE	Pravastatina (40 mg)	209	20 %	22,7	3	33
LIPID	Pravastatina	218	18 %	22,6	3,6	28

**RRR**= reducción relativa del riesgo. **RAR**= reducción absoluta del riesgo.

**NNT**= número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento (muerte o infarto de miocardio no fatal) referido a los 5 años de tratamiento.

reductor de la disfunción endotelial, etc.) (38). En el paciente isquémico, el tratamiento con estatinas a dosis elevadas ha demostrado un efecto beneficioso superior incluso al conseguido con procedimientos correctores anatómicos, destacando un mayor impacto en la reducción de eventos clínicos que en la regresión de las lesiones ateromatosas (39).

Con el fin de alcanzar los objetivos terapéuticos, las estatinas pueden administrarse a dosis progresivamente crecientes, pero sin sobrepasar las dosis alcanzadas en los ensayos clínicos (37). Los efectos adversos más significativos son la hepatopatía (entre el 1 y el 3 % de los pacientes multiplican por tres los valores basales de transaminasas) y la miopatía (definida como aumento de 10 veces el valor de CPK y/o presencia de síntomas musculares significativos). La incidencia de miopatía inducida por estatinas se estima en torno al 0,1 % (36) y suele resolverse con la retirada del fármaco. Efectos adversos más severos como la rabdomiolisis y la insuficiencia renal son menos frecuentes. Algunas situaciones aumentan la probabilidad de que se presente toxicidad con el uso de estatinas, pudiendo *contraindicar* su uso: historia de miopatía, hepatopatía crónica, insuficiencia renal, hipotiroidismo no compensado, utilización de algunos fármacos (fibratos, macrólidos, antifúngicos imidazólicos, ciclosporina etc.) (37).

Con el fin de detectar precozmente los efectos adversos debe interrogarse sobre la aparición de síntomas musculares (debilidad, dolor, fatigabilidad) y realizarse una analítica con transaminasas y enzimas musculares (sobre todo en presencia de síntomas o factores de riesgo) hasta que se haya alcanzado la dosis apropiada.

Las estatinas pueden asociarse a otros fármacos con el objetivo de obtener un mejor control del colesterol (resinas) o de los triglicéridos y/o HDL-colesterol bajo (fibratos). La asociación con fibratos no está contraindicada, pero debe considerarse la potencial toxicidad hepática y/o muscular. Por tanto, esta combinación debe ser indicada con cautela, valorando la relación beneficio/riesgo, en pacientes bien seleccionados y una vez agotadas las medidas generales (dieta, ejercicio, etc.) (30,37).

En pacientes con cardiopatía isquémica cuya principal anomalía lipídica sea un bajo nivel de HDL colesterol (< 40 mg/dl), lo que suele ir acompañado de hipertriglicéridemia, obesidad central, hipertensión, diabetes o intolerancia hidrocarbonada (lo que constituye generalmente el llamado síndrome plurimetabólico o síndrome X), una vez agotadas las medidas higiénico-dietéticas, podría valorarse la necesidad de tratamiento farmacológico.

En el Estudio VA-Hit (40), el tratamiento con gemfibrozilo (1200 mg/día) frente a placebo en varones con enfermedad coronaria y niveles bajos de HDL-colesterol y LDL-colesterol menor o igual a 140 mg/dl, puso de manifiesto tras 5 años, una reducción del objetivo primario (variable combinada: IAM no mortal o muerte

coronaria), con una reducción del riesgo del 22 % ( $p = 0,006$ ). Sin embargo, los resultados sobre los lípidos fueron poco llamativos: descenso de triglicéridos de un 31 % y aumento de HDL-colesterol de un 6%, sin variaciones en los niveles de LDL-colesterol (todo ello al año del estudio). Esto refuerza la idea de que para mejorar el HDL-colesterol los fármacos tienen una eficacia limitada y ha de insistirse una vez más en las medidas generales no sólo dieta sino ejercicio y abandono del tabaco.

#### • Hipertensión arterial

En el paciente hipertenso con enfermedad coronaria establecida, la HTA continúa ejerciendo su efecto deletéreo ya que favorece la aparición o perpetúa la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), aumenta la disfunción endotelial e incrementa consiguientemente los riesgos de infarto de miocardio y la mortalidad cardiovascular. El beneficio del control óptimo de las cifras tensionales en prevención secundaria ha sido sugerido por amplios estudios (41) de modo que el riesgo de muerte de los pacientes hipertensos con CI es mayor cuanto peor es el control tensional.

En el paciente coronario el objetivo general es mantener cifras de TA por debajo de las cifras actualmente consideradas como presión arterial normal-alta (130/85) ya que presentan daño de órgano diana. El beneficio de este control estricto ha sido inequívocamente demostrado en algunos subgrupos de alto riesgo como el paciente diabético, por lo es recomendado por las Guías Clínicas más recientes (43). Aunque en principio puede parecer que el control tensional no debe constituir un problema en el paciente isquémico debido al efecto hipotensor de la mayoría de los fármacos empleados, se ha visto que una proporción inaceptable de pacientes permanecen hipertensos, en nuestro medio de hasta el 54 % (44). Aunque deben evitarse descensos bruscos o inadecuados de la TA, cifras de TA diastólica incluso próximas a 70 mmHg se han mostrado seguras (45)

Los *fármacos de elección* serían los *betabloqueantes* (BB) ya que mejoran el pronóstico en el post-IAM y son el tratamiento de primera línea en la angina (2). Si es necesario, pueden asociarse a calcioantagonistas del tipo dihidropiridina de acción larga (amlodipino o felodipino). También los IECAs pueden ser muy útiles en este contexto, sobre todo si existe algún grado de disfunción ventricular izquierda, para prevenir el desarrollo de IC y reducir la mortalidad (42,46).

#### • Diabetes

Cada vez existe mayor evidencia de que un control estricto de los FRCV en el paciente diabético ofrece un beneficio importante y significativo, a menudo mayor que en los sujetos no diabéticos, probablemente en relación con la situación de especial alto riesgo que la diabetes mellitus (DM) confiere. El control de la tensión

arterial por debajo de los valores convencionales ha resultado beneficioso como se ha puesto de manifiesto en el estudio UKDPS (47) y en el estudio HOT (45) para reducir la morbimortalidad cardiovascular, de modo que el objetivo de control en estos pacientes se establece *por debajo de 130/80-85 mmHg* (42,43). También el control lipídico debe ser riguroso, admitiéndose actualmente un objetivo en cifras de *LDL-colesterol menor de 100 mg/dl* (37). En el estudio 4S (prevención secundaria con simvastatina), se puso de manifiesto que el subgrupo de pacientes diabéticos mostraba un 42 % de reducción de eventos coronarios, beneficio mayor que el observado en sujetos con glucemia basal normal (48).

Aunque el control metabólico estricto de las cifras de glucemia en pacientes con DM tipo 2 ha arrojado unos resultados mejores para prevenir la enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía) que las complicaciones macrovasculares (IAM, muerte cardiovascular) (49), los datos disponibles muestran que tampoco debe descuidarse el control glucémico. El objetivo que marca actualmente la American Diabetes Association (ADA) es mantener unas cifras de HbA1c por debajo del 7 %, además de un estricto control lipídico y de las cifras tensionales. El estudio DIGAMI realizado en pacientes diabéticos que habían padecido un IAM mostró que el control metabólico estricto reducía las complicaciones en torno a un 25 % más que el tratamiento convencional al cabo de un año (50), por lo que parece razonable añadir al control de la TA y de los lípidos un control metabólico lo más próximo al óptimo, pudiendo admitirse objetivos menos estrictos en personas de edad avanzada (27).

#### • **Sobrepeso, dieta y ejercicio físico**

Aunque no está establecido que la obesidad sea un FRCV de primer orden, es bien conocido que el sobrepeso se acompaña de una mayor presencia de otros FRCV (dislipemia, HTA, hiperglucemia) por lo que su corrección ha de ser también un objetivo prioritario en el paciente con CI. A menudo, la reducción del peso corporal es un objetivo no fácil de alcanzar, ya que plantea cambios en los hábitos y estilos de vida, generalmente muy arraigados en el paciente. El médico de familia debe servirse de su posición privilegiada y aprovechar el momento de máxima receptividad que supone el período cercano al diagnóstico, para fomentar un estilo de vida más favorable que debe contemplar no sólo la reducción de peso mediante una dieta hipocalórica adecuada sino también la realización de actividad física. No deben desaprovecharse las actividades de la vida ordinaria (ir caminando al trabajo o a otras tareas, no utilizar ascensor, pasear, etc.).

También debe recomendarse la práctica de ejercicios de tipo aeróbico como caminar a buen ritmo, bici-

cleta, carrera suave, nadar, etc (2,27). Una bicicleta estática permite cuantificar la realización de ejercicio y evita los inconvenientes de una temperatura exterior inadecuada. El ejercicio debe ser regular, 4 ó 5 veces por semana y al menos las sesiones han de durar 30 minutos. Cada ejercicio debe iniciarse y finalizarse de forma gradual (precalentamiento y enfriamiento post-ejercicio o *vuelta a la calma*).

La actividad física ha demostrado favorecer un mejor control de los distintos FRCV (reducción de colesterol y triglicéridos, aumento del HDL-colesterol) mostrando amplios beneficios en el paciente isquémico (37,42).

En pacientes de alto riesgo (presencia de arritmias, disfunción ventricular, isquemia severa, etc.) el programa de ejercicio debe ser supervisado y guiado por los datos de la ergometría. Es conveniente conseguir la estabilización del paciente antes de comenzar un programa reglado de ejercicio (51).

En el paciente con sobrepeso u obesidad, debe intentar acercarse el IMC lo más próximo a 25, aunque dependerá mucho de la situación inicial y es preciso individualizar en cada caso. En muchas ocasiones una pérdida ponderal ligera (10 % del peso inicial) pero mantenida, tiene unos resultados excelentes. Debe evitarse el “efecto yoyó” (pérdidas espectaculares por distintos medios, seguidas de ganancias equivalentes a las pocas semanas o meses) que lejos de ser beneficioso, puede tener nefastas consecuencias en el paciente coronario.

En el paciente con angina estable, realizar ejercicio aeróbico regularmente disminuye progresivamente la demanda de oxígeno para un determinado nivel de esfuerzo, mejorando así la tolerancia (2).

#### • **FARMACOS**

##### • **Antiagregación**

Los fármacos con acción antiagregante, encabezados por el *ácido acetyl salicílico* (AAS= aspirina), han sido ampliamente utilizados en todas las formas de cardiopatía isquémica, sobre la base de su efecto inhibitor de la agregación y adhesión plaquetaria y por tanto de la aparición de nuevos fenómenos aterotrombóticos. El ácido acetyl salicílico (AAS= aspirina) ha demostrado disminuir la mortalidad cardiovascular, la recurrencia de eventos isquémicos agudos y la aparición de otras manifestaciones clínicas de la enfermedad arteriosclerótica, no sólo en el territorio coronario sino también en otros territorios como el vascular cerebral o el periférico. En general, salvo que aparezcan efectos adversos significativos, la terapia antiagregante en el paciente con angina o cualquier otra manifestación clínica de enfermedad coronaria, ha de mantenerse de por vida (51).

En un amplio meta-análisis con más de 70.000 pacientes en el que se evaluó el tratamiento antiagregante con AAS u otros fármacos frente a placebo, se observó una reducción global del 29 % para nuevos IAM (52).

El *ácido acetil salicílico* (AAS= aspirina) es el antiagregante, con gran diferencia, del que se dispone de una mayor evidencia científica sobre su beneficio, con la ventaja adicional de su bajo coste. Se ha puesto de manifiesto que las dosis más bajas de AAS se acompañan de una menor incidencia de efectos adversos, sobre todo en el tracto gastrointestinal, con una eficacia similar a dosis más altas, por lo que actualmente la dosis recomendada en prevención secundaria es de 75-150 mg/día (53). En caso de contraindicación formal por alergia, asma inducido por AAS, antecedentes de hemorragia digestiva, hemorragia importante reciente de otra localización, úlcus péptico activo o intolerancia grave, debe utilizarse otro agente antiagregante.

La *ticlopidina* (250 mg/12 h) ha sido ampliamente utilizada durante años como sustituto del ácido acetil salicílico (AAS= aspirina), aún con las precauciones de uso que requiere (controles hematológicos periódicos por la posibilidad de inducir neutropenia grave). Un fármaco emparentado con la ticlopidina, el *clopidogrel*, con una mayor potencia antiagregante y sin los efectos adversos hematológicos de la ticlopidina, ha sido evaluado en el Estudio CAPRIE (54), con más de 19.000 pacientes que presentaban distintas formas de enfermedad arteriosclerótica (ictus, vasculopatía periférica, cardiopatía isquémica). El *clopidogrel* (75 mg/día) frente a AAS (325 mg/día) fue mejor tolerado y redujo ligeramente más el riesgo combinado de ictus, IAM y muerte vascular en un 8,7 % ( $p=0,043$ ). En los pacientes con CI, la eficacia fue similar a la de AAS. Tras este estudio, puede decirse que el *clopidogrel* es la *alternativa más apropiada* para los pacientes con enfermedad coronaria establecida, para los pacientes con intolerancia o contraindicaciones formales a el ácido acetil salicílico (AAS= aspirina). Ya que el mecanismo de acción de ambos fármacos es distinto, cabe pensar que su asociación con AAS pudiese mejorar los resultados respecto a AAS solo; este es un tema aún pendiente de dilucidar.

El *triflusal*, un derivado fluorado del ácido acetil salicílico, presenta las mismas contraindicaciones que el ácido acetil salicílico (AAS= aspirina) y no tiene por tanto ventajas adicionales, siendo bastante más caro. Por último, aunque el *dipiridamol* fue utilizado hace años como terapia antiagregante asociado a AAS, no parece que su efecto sea superior al ácido acetil salicílico (AAS= aspirina) sola, como se ha vuelto a poner de manifiesto recientemente en un amplio e importante meta-análisis del "Antithrombotic Trialist Collaboration" (53).

### • Anticoagulación

El uso de anticoagulantes orales en la angina estable se centra sobre todo en pacientes que presentan fibrilación auricular o presentan alguna cardiopatía embolígena asociada. Por ejemplo, en el post-infarto de miocardio, su uso está indicado en grandes IAM con alteración de la motilidad regional y/o presencia de trombos dentro del ventrículo izquierdo, antecedentes de fenómenos tromboembólicos, etc (27,51).

### • Betabloqueantes (uso en prevención secundaria)

Independientemente de su papel como tratamiento antianginoso de primera línea, ya comentado previamente, los betabloqueantes (BB) en el paciente que ha sufrido un infarto agudo de miocardio, deben utilizarse de forma sistemática salvo contraindicaciones, con el objetivo de reducir la mortalidad y las complicaciones (prevención secundaria). El tratamiento con BB ofrece más beneficio cuanto peor es el pronóstico del infarto, incluso en presencia de insuficiencia cardíaca (ICC). En los últimos años, han sido publicados varios estudios donde se pone de manifiesto el beneficio pronóstico de los BB en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, la mayoría de ellos de origen isquémico (55,56).

Múltiples ensayos han demostrado el beneficio del BB en el post-IAM, incluidos diferentes subgrupos como mujeres, personas mayores, diabéticos, etc. Un reciente y amplio metaanálisis (57) que incluyó cerca de 30.000 pacientes post-IAM a lo largo de 31 estudios, ha puesto de manifiesto que el tratamiento con BB a largo plazo (3 meses a 3 años) mejora sustancial y significativamente la mortalidad global (reducción de un 23 % de la mortalidad total. Alrededor de 84 pacientes deben ser tratados durante un año para evitar una muerte. Se observó de forma similar un efecto favorable sobre la incidencia de reinfartos.

El beneficio observado con el tratamiento BB se extiende a un amplio grupo no seleccionado de pacientes post-infarto. No se han observado diferencias en el beneficio cuando se utilizan BB asociados a otras terapias de rutina en el IAM, como el tratamiento trombolítico o los antiagregantes. Tampoco se han descrito diferencias por subgrupos, como mujeres, ancianos, pacientes diabéticos, etc. La cardioselectividad o no del BB no parece ofrecer ventajas ni desventajas adicionales, de no ser por la existencia de comorbilidad. (por ejemplo, diabetes o vasculopatía periférica). Otros efectos adversos como mareo-vértigo, depresión, frialdad de extremidades y fatigabilidad fueron sólo muy ligeramente más frecuentes en relación con BB respecto al placebo (57).

Sin embargo, a pesar de ofrecer además un número necesario de pacientes a tratar (NNT) por año de vida salvado muy favorable en relación a otros fármacos

también indicados en prevención secundaria, los BB están claramente infrautilizados, sin que se conozcan exactamente los motivos (58). La actual infrautilización de los BB es poco admisible dentro de una práctica de la medicina basada en la evidencia. Su uso más generalizado podría contribuir sin duda alguna a que un importante número de muertes o nuevos eventos coronarios fueran evitados en estos pacientes.

- **IECAs (Inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina)**

Los IECAs han demostrado un beneficio inequívoco en los pacientes con cardiopatía isquémica (sobre todo tras un IAM) que presentaban disfunción ventricular izquierda (DVI) asintomática o ICC clínica, gracias a una acción importante sobre el remodelado cardíaco, previniendo la dilatación ventricular y el ulterior desarrollo de fallo cardíaco clínicamente evidente (46). Se sabe que el sistema renina-angiotensina-aldosterona se activa a las pocas horas del IAM, así como la progresiva dilatación del ventrículo izquierdo en aquellos pacientes que van a desarrollar ICC, ya comienza a los pocos días del evento agudo. Por tanto, deben utilizarse IECAs en todos los pacientes post-IAM con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 0,45 asintomática o con clínica de ICC, salvo que existan contraindicaciones.

Su beneficio en pacientes con función ventricular preservada no está aún totalmente consensuado, aunque las Guías Clínicas van extendiendo la recomendaciones de su uso más allá de la disfunción ventricular asintomática/ICC, sobre todo en base a los resultados del estudio HOPE (59) en un amplio grupo de 9541 pacientes con alto riesgo cardiovascular o enfermedad vascular establecida, donde se observó una significativa reducción de la incidencia de nuevos episodios (IAM, ictus o muerte) comparando el uso de ramipril (10 mg/día) frente a placebo. Adicionalmente, el IECA ramipril era capaz de prevenir la ICC en pacientes con cardiopatía isquémica y función ventricular izquierda normal, así como en pacientes diabéticos con otro factor de riesgo adicional (HTA, microalbuminuria o nefropatía definida). Estos hallazgos sugieren que los IECAs, generalmente asociados a los BB, poseen un papel importante en la prevención de nuevos episodios (incluyendo el desarrollo de ICC clínica) en el paciente isquémico.

La última actualización de las Guías de Práctica Clínica sobre Angina Estable de la AHA/ACC/ASIM (60) recomiendan el uso de IECA, además de las situaciones anteriores, en todos los pacientes con enfermedad coronaria significativa (demostración angiográfica o evidencia de IAM previo) y diabetes mellitus, con o sin disfunción ventricular, con el fin de prevenir la muerte y reducir la incidencia de IAM (Grado de reco-

mendación I). En aquellos pacientes con enfermedad coronaria significativa, sin disfunción ventricular ni diabetes, con otra enfermedad vascular asociada, también podría recomendarse el tratamiento con IECAs a largo plazo (Grado de recomendación II a) (tabla VI).

Las principales contraindicaciones para los IECA son: insuficiencia renal establecida ( $C_p > 3$  mg/dl), hiperpotasemia ( $K^+ > 5,5$  meq/L), estenosis bilateral de la arteria renal o hipotensión (51).

Las dosis objetivo a alcanzar con estos fármacos deben ser las que se han utilizado en los ensayos clínicos (captopril 50 mg/8h, enalapril 10 mg/12 h, ramipril 5 mg/12 h ó 10 mg/día, lisinopril 20 mg/día o trandolapril 4 mg/día) aunque en algunos pacientes, sobre todo en ancianos, no se puede alcanzar esta dosis diana por efectos adversos, principalmente hipotensión. Se recomienda controlar periódicamente las cifras de creatinina y potasio. El efecto beneficioso de los IECA es aditivo al de los BB (61).

Los antagonistas de los receptores AT-1 de la angiotensina II (losartan, irbersartan, valsartan,...) no han demostrado ser más eficaces que los IECA en la ICC por disfunción sistólica (62). Un reciente estudio aún no publicado que comparaba losartán con captopril en pacientes con disfunción ventricular post-infarto tampoco ha arrojado resultados favorables (estudio OPTIMAAL). Por tanto, en el paciente postinfarto con DVI o insuficiencia cardíaca clínica, sólo deben ser empleados en caso de intolerancia a los IECA, por ejemplo a causa de la tos.

- **Antiarrítmicos**

La muerte súbita es la causa de la muerte en más del 50 % de los pacientes con cardiopatía isquémica, siendo su sustrato eléctrico más común la taquicardia y sobre todo la fibrilación ventricular.

También ha sido documentado que los pacientes que presentan extrasístolia ventricular con una frecuencia superior a 10 en una hora, tienen cuatro veces más probabilidad de morir que el resto. Sobre esta base, se postuló la hipótesis de que el tratamiento de los extrasístoles podría reducir la mortalidad en este contexto. El estudio CAST (62) se comparó en casi 1.500 pacientes el tratamiento con antiarrítmicos de clase I frente a placebo. Se demostró que esta hipótesis no era cierta y más aún, los pacientes que recibían antiarrítmicos presentaron una mortalidad mayor, lo que obligó a la detención prematura del ensayo. Posteriormente otros estudios similares han contrastado este hecho, seguramente debido a otros efectos proarrítmogénicos de los fármacos utilizados.

Algunos ensayos y meta-análisis con *amiodarona*, apuntaron hacia una tendencia favorable observándose una reducción de la muerte súbita con este fármaco.

Posteriormente, el estudio canadiense CAMIAT (63) y el europeo EMIAT (64), pusieron de manifiesto que el uso de amiodarona en pacientes con extrasistolia ventricular frecuente o con antecedentes de taquicardia ventricular documentados, tenía un efecto neutro sobre la supervivencia.

En conclusión, los únicos antiarrítmicos con indicación clara en la cardiopatía isquémica son los betabloqueantes, debiendo valorarse el uso de otros fármacos de forma cuidadosa por unidades específicas, quizás con la única excepción de la amiodarona, que puede ser apropiada para el tratamiento de arritmias ventriculares o supraventriculares incluso en pacientes con disfunción sistólica (51).

#### • Terapia hormonal sustitutiva (THS)

A pesar de que algunos estudios observacionales resultaron satisfactorios en cuanto a la modificación del perfil lipídico mostrando cambios favorables (reducción de LDL-colesterol y aumento de HDL-colesterol) en las mujeres que recibían tratamiento hormonal estrogénico en prevención primaria (66), el Estudio HERS puso de manifiesto posteriormente que la THS en prevención secundaria no sólo era inefectiva para reducir nuevos episodios cardiovasculares, sino que podía inducir efectos desfavorables tanto cardiovasculares (sobre todo en los dos primeros años) como en otros territorios (67). Las mujeres que recibían THS presentaron tres veces más episodios tromboembólicos (embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda de MMII) así como más complicaciones biliares (cólicos, cirugía). A la vista de estos datos, no se recomienda el inicio de THS en la mujer en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

De forma similar, un amplio ensayo de prevención primaria que ha comparado terapia combinada (estrógeno más progestágeno) frente a placebo (68), ha observado ausencia de beneficio en reducción de episodios cardiovasculares y, como en el ensayo HERS, un aumento de incidencia en los primeros años de tratamiento. Por tanto, la THS carece de indicación, a la vista de estos contundentes resultados, en la prevención cardiovascular primaria y secundaria.

#### • Antioxidantes, vitamina E, ácido fólico

Varios estudios, algunos de ellos con varias decenas de miles de sujetos de ambos sexos, han evaluado el papel terapéutico de ciertos suplementos como la vitamina E, C, beta-carotenos, etc. sobre la aparición de enfermedad coronaria, con resultados hasta ahora poco consistentes. El papel de la vitamina E y otros antioxidantes sigue considerado en fase de investigación en la actualidad.

Un estudio de prevención secundaria (69) que documentó inicialmente una reducción del infarto no fatal de hasta un 77 %, presentó también un aumento de las muertes de causa cardiovascular y por todas las causas en el grupo de tratamiento activo. Recientemente, el estudio HOPE en pacientes de alto riesgo, incluyendo un amplio número de pacientes con enfermedad isquémica, valoró la acción de la vitamina E (400 mg/día) frente a placebo, no observando ningún efecto beneficioso significativo (70).

Se ha propuesto también el tratamiento con vitamina B y ácido fólico para pacientes con homocisteinemia elevada, pero los resultados hasta ahora tampoco han sido concluyentes. Algunos autores han preconizado suplementos orales de folato y de B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> para prevenir la enfermedad coronaria (71). En tanto salen a la luz los resultados de algunos ensayos en marcha, estos tratamientos no deben ser considerados por el momento. Sin embargo, conviene recordar que la ya comentada previamente dieta mediterránea, contiene todos estos elementos en cantidades apropiadas, por lo que puede ser un argumento más para enfatizar su recomendación.

#### • ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR DEL PACIENTE CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA (CI)

La CI constituye un problema sanitario frecuente, complejo y grave, que requiere del concurso de distintos profesionales para optimizar los recursos y mejorar los resultados. Los objetivos terapéuticos a alcanzar en los pacientes están en general bien avalados por la literatura científica (tabla IX). Es evidente que el médico de familia debe asumir, desde su posición cercana a la realidad diaria del paciente y su entorno, un papel fundamental en el control de los FRCV tanto en la prevención primaria como en la secundaria. Además, debe conocer la utilidad de las diversas opciones terapéuticas y asumir un mayor grado de responsabilidad en el control del paciente isquémico, para optimizar las diferentes opciones en cada paciente de forma integral e individualizada (71).

Un estudio reciente realizado en nuestro medio (72) ha puesto de manifiesto cómo, a pesar del acúmulo de evidencia científica actualmente disponible, se produce una infratilización de la mayoría de las medidas terapéuticas que han demostrado un beneficio pronóstico. Por ejemplo, la proporción de pacientes con diagnóstico establecido de cardiopatía isquémica que recibe en España betabloqueantes y estatinas, no alcanza el 40 %.

Uno de los aspectos pendientes de desarrollar aún en nuestra sanidad pública es sin duda el de la coordinación y cooperación entre los distintos niveles asistenciales, que es fundamental en una patología tan inci-

**TABLA IX**  
**OBJETIVOS EN EL TRATAMIENTO PARA LOS DIFERENTES FRCV Y NIVELES DE INTERVENCIÓN EN PREVENCIÓN SECUNDARIA**

Factor de Riesgo	Nivel de Intervención	Objetivo terapéutico
Colesterol total (mg/dl)	> 200	< 200
LDL-colesterol	100-130 (dieta) >130 (fármacos)	< 100
HDL-colesterol	< 40	> 40
Triglicéridos	> 200 > 500 (fármacos)*	< 200
HTA (mmHg)	> 140/90	< 130/85
Tabaco	Fumadores	Abandono total
Sedentarismo		Actividad física regular
Obesidad	IMC > 25	Reducción ponderal (**)

(\*) = riesgo de pancreatitis.

(\*\*) El objetivo debe ser aproximarse al peso ideal pero objetivos menos ambiciosos pueden ser también apropiados.

dente y prevalente como la CI (73). Es necesario hacer un esfuerzo conjunto por trasladar al paciente individual las medidas que han demostrado mejoría pronóstica y en la calidad de vida.

## BIBLIOGRAFÍA

- O'Rourke RA, Schlant RC, Douglas JS. Diagnosis and management of patients with chronic ischemic heart disease. En: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editores. *The Heart*. Ed. McGraw-Hill. New York 2001, pp. 1207-1236.
- 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: 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). *Circulation* 1999; 99: 2829-2848.
- Bonet S, Agusti A, Arnaú JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a meta-analysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000; 160: 621-627.
- Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 550-560.
- Billinger M, Seiler C, Fleisch M, Eberli FR, Meier B, Hess OM. Do beta-adrenergic blocking agents increase coronary flow reserve? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1866-1871.
- Robertson RM, Wood AJ, Vaughn WK, Robertson D. Exacerbation of vasotonic angina pectoris by propranolol. *Circulation* 1982; 65: 281-285.
- Wallace WA, Wellington KL, Chess MA, Liang CS. Comparison of nifedipine gastrointestinal therapeutic system and atenolol on antianginal efficacies and exercise hemodynamic responses in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 73(1): 23-28.
- Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, Lo Gerfo JP, Inui TS. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA* 1990; 263:1653-1657.
- Savonitto S, Ardissio D, Egstrup K, Rasmussen K, Bae EA, Omland T 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: 311-316.
- Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999; 341: 1447-1457.
- Opie LH (ed). *Drugs for the Heart*, 4<sup>a</sup> ed, WB Saunders, Philadelphia 1995, p.31.
- De Vries RJ, van Veldhuisen DJ, Dunselman PH. Efficacy and safety of calcium channel blockers in the heart failure: focus on recent trials with second-generation dihydropyridines. *Am Heart J* 2000; 139: 185-194.
- Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927-1936.
- Frishman WH, Glasser S, Stone P, Deedwania PC, Jonson M, Fakouhi TD. Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999; 83: 507-514.

15. Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, Robbins JA, Weiss RJ, Wood BC. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. Enalapril-Felodipine ER Factorial Study Group. *Am J Cardiol* 1997; 79: 431-435.
16. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326-1331.
17. Mellemegaard K, Pedersen-Bjergaard O, Rasnussen B, Launbjerg J, et al. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 779-785.
18. Moss AJ, Abrams J, Bigger JT, Boden WE, et al. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-392.
19. Murrell W. Nitroglycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1979; 1:80.
20. Parker JO. Nitrates and angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993; 72: 3C-6C.
21. Aerts A, Dendale P, Strobel G, Block P. Sublingual nitrates during head-up tilt testing for the diagnosis of the vasovagal syncope. *Am Heart J* 1997; 133: 504-507.
22. Stewart DJ, Holtz J, Bassenge E. Long-term nitroglycerin treatment: effect on direct and endothelium-mediated large coronary artery dilation in conscious dogs. *Circulation* 1987; 75: 847-856.
23. Abrams J. Nitroglycerin and long-acting nitrates in clinical practice. *Am J Med* 1983; 74: 85-94.
24. Bailie GR, Kay EA. Patients' knowledge of sublingual glyceryl trinitrate. *BMJ* 1988; 297: 32.
25. Parker JO, Amies MH, Hawkinson RW, Heilman JM, Hougham AJ, Vollmer MC, Wilson RR. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in angina pectoris. Clinically effective without tolerance or rebound. Minitran Efficacy Study Group. *Circulation* 1995; 91: 1368-1374.
26. Pepine CJ, Lopez LM, Bell DM, Handberg-Thurmond EM, Marks RG, McGorray S. Effects of intermittent transdermal nitroglycerin on occurrence of ischemia after patch removal: results of the Second transdermal intermittent dosing evaluation study (TIDES-II). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 955-961.
27. Wood D, de Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancica G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
28. Beta-Blocker Heart Attack Trial (BHAT) Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-1714.
29. Doll R, Peto R, Wheatly K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male british doctors. *BMJ* 1994; 309: 901-911.
30. Ministerio de Sanidad y Consumo. Control de la Hipercolesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Madrid, 2000.
31. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease ? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990; 336: 129-133.
32. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon diet heart study. *Circulation* 1999; 99: 779-785.
33. Gould A, Rossouw JE, Santarelli N, Heyse J, Furberg C. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97: 946-952.
34. Sacks F, Pfeffer M, Moye L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol events. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
35. Tonkin A, Simes RJ, Sharpe N, Thomson A, et al. The long term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
36. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
37. Cleeman JI, Grundy SM, Becker D, Clark LT, et al. Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
38. Rosenson KS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statin. Implication for cardiovascular events reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-1650.
39. Schwartz GG et al on behalf the MIRACL Study Group. Effects of atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. The MIRACL Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
40. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB. Gemfibrozil for the secondary prevention of the coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *New Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
41. Flack J, Neaton J, Grimm R; Shih J, Cutler J, Ensrud K et al for the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) Research Group. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 2437-2445.
42. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.

43. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LEHLA). Guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial en España 2002. *Hipertensión* 2002; 19 (Supl 3): 1-74.
44. Wood DA for the EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.
45. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al on behalf of the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose of aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
46. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Result of the survival and ventricular enlargement trial. *New Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
47. Turner RC, Holman RR, Cull CA, Stratton IM, et al. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet* 1998; 352: 837-853
48. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J et al. for the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the 4S. *Diabetes Care* 1997; 20: 614-620.
49. Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, et al. UK Prospective Diabetes Study Group. High blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713
50. Malmberg K, Rydén L, Efendic S. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI) Study: effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65
51. Velasco JA, Cosin J, Maroto JM, Muñoz J, Casanovas JA, Plaza et al. *Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en prevención cardiovascular y rehabilitación cardiaca*. En: Sociedad Española de Cardiología, editores. *Guías de práctica clínica de la SEC*. Madrid: SEC, 2000; 465-492.
52. Collins R, Peto R, Baigent C, Sandercock P, et al. Antiplatelet Trialist Collaborative. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
53. Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R, et al. 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
54. Gent M, Beaumont D, Blanchard J, Bousser MG, et al. Caprie Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-1339.
55. Dargie HJ, Lechat P, Erdmann E, Follath F, et al. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
56. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, et al. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
57. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta-blokade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-1737
58. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, Chen J, Heiat A, Marciniak TA. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: National Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998; 280: 623-629.
59. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in High Risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342 (3): 145-153.
60. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, 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). *Circulation* 2003; 107:149-158.
61. Flather MD, Yusuf Y, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G et al. for the ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575-1581.
62. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic Heart Failure: randomized trial. The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE-II. *Lancet* 2000; 1582-1587.
63. Echt DS, Liebson PR, Mitchel LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST). *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788.
64. Cairns JA Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1987;349:675-682.

65. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997;349:667-674
66. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453-461.
67. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Harrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
68. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Lacroix AZ, et al. Writing Group of the Women Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
69. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347:781-786.
70. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, et al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study investigators. Vitamine E supplementation and cardiovascular events in High-Risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-160.
71. Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998;97:421-424.
72. Díaz-Sánchez S, Lobos JM, Conthe P, González A, Ortigosa J. Manual de Práctica Clínica. *Cardiopatía Isquémica*. Doyma Ed. Madrid 2000.
73. González-Juanatey JR, Alegría E, Lozano JV, Llisterri JL, García-Acuña JM, González-Maqueda I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio Cardiotens 1999. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 139-149.
74. Lobos Bejarano JM. *Infarto agudo de miocardio*. MEDIFAM. Seminarios de Medicina Familiar y Comunitaria. ARAN Ed. Madrid 2002.