



Tratamiento de la angina estable

M.A. Sastre Perona, M. Álvarez Sánchez* y L. Rodríguez Padial

Servicio de Cardiología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

Biblioteca Médica Virtual

Palabras Clave:

- Tratamiento médico de la angina
- Revascularización coronaria
- Angina refractaria

Keywords:

- Medical treatment of angina
- Coronary revascularisation
- Refractory angina

Resumen

Objetivos. Los objetivos del tratamiento de la cardiopatía isquémica estable (CIE) son disminuir los síntomas y la mejora pronóstica.

Tratamiento. Debe englobarse como un abordaje multifactorial, incluyendo entre los distintos puntos el control de los factores de riesgo cardiovascular, la educación del paciente, el tratamiento farmacológico y, en los casos indicados, la revascularización de forma percutánea o mediante cirugía. Un papel fundamental en el manejo de estos pacientes son las modificaciones en el estilo de vida a fin de garantizar el control de los factores de riesgo cardiovascular. Hay que valorar el riesgo de progresión de la enfermedad coronaria con el fin de prevenir las complicaciones como el infarto agudo de miocardio o la muerte, por lo que una parte importante del manejo incluye la evaluación del riesgo y decidir si realizar pruebas de detección de isquemia.

Factores precipitantes. Otro importante factor es el diagnóstico y control de factores precipitantes de los síntomas de isquemia como pueden ser enfermedades como la anemia u otros estados que propicien estados hiperdinámicos como son el hipertiroidismo, la anemia o la fiebre.

Abstract

Treatment of stable angina

Objectives. Treatment objectives for stable coronary heart disease (SCHD) are to reduce the symptoms and improve prognosis.

Treatment. This should be multi-factorial in approach, and include control of cardiovascular risk factors; education of the patient; pharmacological treatment and, in specific cases, percutaneous or surgical revascularisation. An essential factor in the management of these patients are changes to lifestyle in order to guarantee control of cardiovascular risk factors. The risk of progression of the coronary heart disease must be assessed, in order to avoid complications such as acute myocardial infarction or death. A considerable part of management must therefore include risk assessment and the decision whether to carry out heart disease detection tests.

Precipitating factors. Another major factor is diagnosis and control over precipitating factors of ischaemia symptoms such as anemia or conditions leading to hyperdynamic states such as hyperthyroidism or fever.

Tratamiento no farmacológico

Modificaciones de la conducta

Los cambios en el estilo de vida son fundamentales para un correcto control de los factores de riesgo cardiovascular. Es-

tán basados en patrones de comportamiento de larga duración que son mantenidos por el entorno de los pacientes. Por tanto, para realizar modificaciones en el estilo de vida será necesaria una comunicación adecuada, en muchos casos es necesaria la colaboración de los cuidadores principales del paciente.

Para lograr cambios a largo plazo en el estilo de vida es recomendable realizar cambios graduales. Los mayores abandonos se producen cuando se intenta lograr reducciones

*Correspondencia

Correo electrónico: marta.alvarez73@gmail.com

sustanciales en cortos periodos de tiempo. Por tanto, hay que plantear pequeños objetivos realistas para lograr un cambio progresivo y que se perpetúe en el tiempo¹.

Es muy importante un trato cercano, intentando buscar la motivación de cada paciente, concienciando al sujeto y a su entorno de la importancia de los cambios para que pueda establecerse un ambiente de motivación que ayude al paciente en su día a día y a conseguir los objetivos.

Un abordaje multimodal con cambios en hábitos alimentarios, ejercicio, pérdida de peso, relajación, cese del hábito tabáquico y control de la tensión arterial son necesarios sobre todo en pacientes de muy alto riesgo para conseguir el máximo beneficio.

Por último, hay que resaltar la importancia del tratamiento médico y psicológico en los pacientes con enfermedad coronaria y depresión. Se ha demostrado moderada disminución de la recurrencia de eventos (número necesario a tratar 34) y mejoría en la sintomatología y calidad de vida, pese a no demostrar una disminución global de la mortalidad gracias al tratamiento ajustado de la depresión.

Tabaco

El tabaco es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, incluyendo enfermedad coronaria, cerebrovascular y mortalidad por causa cardiovascular. El efecto sobre el riesgo cardiovascular es dosis dependiente, sin presentar una dosis mínima carente de riesgo. Dentro de los pacientes con enfermedad coronaria, hasta un 16% de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM) son fumadores, con una persistencia del hábito tabáquico de hasta el 50% a los 16 meses del evento agudo².

Los pacientes que continúan fumando una vez establecida la enfermedad coronaria tienen un riesgo aumentado de IAM y muerte por todas las causas, incluyendo muerte súbita. Este riesgo disminuye paulatinamente en aquellos que cesan el consumo de tabaco respecto a aquellos que continúan fumando³.

Tras un IAM, el cese del hábito tabáquico es la medida más efectiva como prevención de riesgo para evitar un nuevo IAM o muerte⁴.

Exposiciones reducidas como el consumo pasivo por exposición ambiental también se han asociado con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Por todo ello, el cese del hábito tabáquico es un importante objetivo para la disminución de nuevos eventos y, por tanto, mejoría pronóstica de los pacientes con cardiopatía isquémica estable (CIE).

Se debe instar a todos los pacientes para que cesen el hábito tabáquico, insistiendo en las consecutivas visitas a aquellos pacientes que continúen el consumo. Para ayudar en el cese del consumo se debe ofrecer apoyo y asesoramiento. Se pueden ofertar medidas farmacológicas, estando disponibles dispositivos de sustitución de nicotina (DSN), bupropión y vareniciclina. Los DSN y bupropión han demostrado ser eficaces con una reducción del riesgo relativo que casi duplica al placebo⁵. Bupropión es seguro a nivel cardiovascular en los pacientes con cardiopatía isquémica, el principal efecto adverso de bupropión es el riesgo de epilepsia farmacológica, es dosis dependiente, oscilando según la dosis entre

un 0,1% en bajas dosis y un 2,2% en altas dosis. Vareniciclina ha demostrado ser más eficaz que bupropión y los DSN, es segura a nivel cardiovascular, sin llegar a demostrarse el aumento de eventos cardiovasculares en los pacientes con CIE, siendo apoyado su uso por la *Food and Drug Administration* dadas las ventajas que supone su uso gracias al cese del hábito tabáquico⁶.

En cuanto a los cigarrillos electrónicos, un nuevo DSN, aún no hay datos de seguridad a largo plazo, por lo que de momento no se puede recomendar su uso⁷.

Ejercicio

La actividad física, bien sea de forma ambulatoria e independiente o como parte de un programa de rehabilitación cardíaca estructurado, es beneficiosa para los pacientes con cardiopatía isquémica con una reducción de la mortalidad. Debe ser ejercicio físico aeróbico regular de una intensidad moderada, realizando aproximadamente 30 minutos diarios. La rehabilitación cardíaca incrementa la capacidad física, reduce la isquemia miocárdica, ayuda a controlar la angina de esfuerzo y mejora la función endotelial.

Nutrición

La nutrición tiene gran influencia en el riesgo cardiovascular, por lo que una adecuada nutrición ayudará a un mejor manejo de otros factores como son la hipertensión arterial (HTA), la obesidad o la dislipidemia, mejorando por tanto el pronóstico a largo plazo. Una dieta saludable debe asegurar una ingesta calórica adecuada que permita un buen control del peso, para mantener un índice de masa corporal por debajo de 25. Además debe tener una composición adecuada, con un buen equilibrio de sus componentes, los grupos que más interés tienen para el control de riesgo cardiovascular van a ser los ácidos grasos, minerales, vitaminas y fibra.

En cuanto a los ácidos grasos, interesa un buen balance de su proporción en la dieta, los ácidos grasos saturados son perjudiciales, debiendo componer menos del 10% de la ingesta calórica diaria, es recomendable sustituirlos por ácidos grasos poliinsaturados. Los ácidos grasos poliinsaturados al sustituir en la dieta a los ácidos grasos saturados producen un aumento de los niveles de HDL y una disminución de los niveles de colesterol LDL. Conviene reducir lo máximo posible (menos de 1%) el consumo de ácidos grasos trans que producen un aumento del colesterol total y un descenso del colesterol HDL aumentando así el riesgo cardiovascular.

En cuanto a las dietas, la más saludable es la mediterránea. El estudio PREDIMEN demostró en la población general una disminución cercana al 30% de incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores (IAM, muerte cardiovascular e ictus)⁸.

Dislipidemias

Los niveles elevados de colesterol LDL, así como los niveles elevados de triglicéridos y más recientemente los niveles bajos de HDL han sido relacionados con eventos cardiovasculares, siendo su descenso una medida eficaz para evitar los eventos. La principal diana para el tratamiento serán los niveles de colesterol LDL.

La terapia antilipidemiante se establece en función de niveles de riesgo para estratificación de las actuaciones a realizar. En el caso de los pacientes con angina, al ya padecer enfermedad cardiovascular documentada se trata de pacientes de muy alto riesgo. Los objetivos serán intentar disminuir los niveles de colesterol LDL por debajo de 70 mg/dl o al menos un 50% de los niveles basales de colesterol LDL cuando estos se encuentren en un rango entre 70 y 135 mg/dl.

El grupo farmacológico de elección son las estatinas, siendo una opción en los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular la asociación con otros grupos farmacológicos en caso de no cumplir los objetivos del tratamiento. En pacientes referidos a intervencionismo coronario percutáneo por CIE, se ha demostrado que atorvastatina en dosis altas reduce la frecuencia del IM periprocedimiento, tanto en pacientes que reciben indefinidamente tratamiento con estatinas como los que lo reciben por primera vez.

Un grupo que se ha demostrado eficaz asociado a las estatinas es ezetimibe (un inhibidor directo de la captación de colesterol) consiguiendo un mayor descenso de los niveles de colesterol LDL comparado con monoterapia con estatinas en altas dosis, con una disminución además de los eventos cardiovasculares. La asociación de ezetimibe con estatinas es actualmente el tratamiento de segunda línea⁹. No obstante, no se recomienda la monoterapia con ezetimibe, salvo que esté contraindicado el uso de estatinas. Otra opción terapéutica en pacientes con hipertrigliceridemia es la asociación de estatinas y fibratos, siendo la asociación más potente con fenofibrato. Al asociar estatinas y fibratos se aumenta el riesgo de rabdomiolisis, para ello es importante no asociar gemfibrocilo que es el fibrato más asociado a este efecto adverso y separar en distintas tomas los dos grupos¹⁰.

Por último, ha surgido un nuevo grupo antilipidemiante, los anticuerpos anti-PCSK9, son anticuerpos monoclonales que disminuyen la metabolización de los receptores de LDL, consiguiendo una mayor captación de LDL con disminución en plasma de colesterol LDL. Ahora están en marcha estudios en fase III para demostrar la disminución de eventos cardiovasculares. Producen una reducción de entre el 50-70% de los niveles de colesterol LDL independientemente del tratamiento antilipidemiante previo. Suponen una posible línea de tratamiento para los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular intolerantes a estatinas o que no consiguen llegar a los objetivos con estatinas o estatinas asociadas a ezetimibe¹¹.

Hipertensión arterial

La HTA supone un importante factor de riesgo cardiovascular para la mortalidad cardiovascular, IAM, insuficiencia cardíaca, ictus e insuficiencia renal. Los pacientes con cardiopatía isquémica deben tener un control para cifras de presión arterial (PA) por debajo de 140/90 mm Hg. En el estudio SPRINT se compararon dos grupos de pacientes con alto riesgo cardiovascular y con una alta presencia en enfermedad cardiovascular para cifras de control tensional estándar (presión arterial sistólica -PAS- menor de 140 mm Hg) frente a objetivos más agresivos (PAS menor de 120 mm Hg) demostrándose que objetivos más ambiciosos de control tensional con objetivo por debajo son seguros en

pacientes con cardiopatía isquémica¹². Aunque los resultados del estudio fueron prometedores, con una reducción del objetivo primario de muerte cardiovascular y por todas las causas en el grupo de PAS menor de 120 mm Hg, en las recientes guías de riesgo cardiovascular se sigue manteniendo, en general, la indicación de control con cifras por debajo de 140/90 mm Hg. En algunos pacientes con muy alto riesgo cardiovascular y con buena tolerancia al tratamiento puede intentarse alcanzar cifras de control de 120/80 mm Hg. Los pacientes diabéticos tienen como objetivo cifras de PA por debajo de 130/80 mm Hg.

Diabetes mellitus

La diabetes supone un factor de riesgo mayor para la cardiopatía isquémica, los pacientes con alto riesgo de padecer enfermedad coronaria son diabéticos con más de 10 años de evolución o con proteinuria o nefropatía diabética. Los pacientes con enfermedad coronaria y diabetes tienen un riesgo cardiovascular aún mayor, con una disminución de la esperanza de vida respecto a los que no la padecen. El control intensivo de los niveles de glucemia se ha relacionado en los estudios ACCORD, UKPDS y PROactive, con una disminución del IAM y eventos coronarios¹³. El objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA1C) sería un control entre el 6,5-7,5%.

Farmacoterapia

En el tratamiento de la angina hay dos objetivos principales; por un lado, la mejoría clínica con el alivio de la angina y la mejoría de la calidad de vida y, por otro lado, la mejoría pronóstica con una reducción del IAM y un aumento de la supervivencia. Las medidas comenzarán como hemos visto anteriormente con el control de los factores de riesgo cardiovascular y cambio en los hábitos de vida. La angina se produce cuando hay un déficit de perfusión a nivel miocárdico, los tratamientos farmacológicos antianginosos intentarán mejorar la perfusión miocárdica, bien mediante la mejoría del flujo coronario (vasodilatación o prolongando el periodo de perfusión, la diástole, disminución de la presión telediastólica ventricular), o disminuyendo la demanda del miocardio (disminución de la frecuencia cardíaca, disminución de la postcarga) (tabla 1).

En aquellos pacientes con mal control de la clínica, pese al tratamiento farmacológico o con alto riesgo, habrá que considerar además la reperfusión miocárdica.

Nitratos

En los pacientes con angina estable, el uso de nitratos ha demostrado una mejoría de la tolerancia al ejercicio, con un aumento del tiempo hasta producirse angina o descenso del ST en la prueba de esfuerzo¹⁴.

Los nitratos actúan mediante la liberación de óxido nítrico (NO) a nivel intracelular, activando la relajación muscular a nivel del lecho vascular. Los nitratos producen vasodilatación arterial y venosa. Gracias a esta vasodilatación tendrán varios mecanismos para disminuir la isquemia. Por un lado

TABLA 1

Principales grupos farmacológicos y dosis recomendadas para el tratamiento médico del angor

Fármaco	Dosis			Contraindicaciones
	Inicial	Objetivo	Máxima	
Nitratos				Miocardiopatía hipertrófica obstructiva. Hipotensión
Nitroglicerina sublingual	0,4 mg		2-3 tomas diarias	
Parche transdérmico	5 mg		15-20 mg	
Mononitrato de isosorbide	10 mg/12 h		20-40 mg/12 h	
Dinitrato de isosorbide	20 mg/12 h		40-60 mg/12 h	
Betabloqueantes				Bradicardia severa, trastornos de conducción AV, vasculopatía periférica, insuficiencia cardíaca descompensada
Atenolol		100 mg/24 h o 50 mg/12 h		Precaución si deterioro de la función renal
Calciantagonistas				Dihidropiridínicos: cardiopatía estenosante, estenosis aórtica severa, <i>shock</i> cardiogénico. No dihidropiridínicos: disfunción sinusal, bradicardia sinusal, bloqueo AV, tratamiento concomitante con betabloqueantes, insuficiencia cardíaca
Verapamilo		240-480 mg/24 h		
Diltiazem	90 mg/12 h		120-180 mg/12 h	
Amlodipino	5 mg/24 h		10 mg/24 h	
Nifedipino	10 mg/8 h		20 mg/8 h	
Ranolazina	375 mg/12 h	500 mg/12 h	750 mg/12 h	Cirrosis hepática
Ivabradina	5 mg/12 h		7,5 mg/12 h	Bradicardia, alergia, insuficiencia hepática
Nicorandil	10 mg/12 h		20 mg/12 h	<i>Shock</i> cardiogénico, hipotensión arterial, insuficiencia cardíaca
Trimetazidina		20 mg/8 h		Alergia, enfermedad de Parkinson, temblores y trastornos del movimiento, insuficiencia renal severa

de forma directa favoreciendo la vasodilatación de las arterias coronarias a nivel subepicárdico e intramural; en segundo lugar mediante la vasodilatación venosa disminuirán la precarga y, por tanto, las presiones diastólicas ventriculares, facilitando así la perfusión miocárdica que se produce en esta fase del ciclo cardíaco. Por último, además de producir vasodilatación arterial coronaria, es un vasodilatador de otros lechos como el pulmonar, el esplácnico o el meníngeo, con la consiguiente caída de la poscarga y la disminución del consumo de oxígeno miocárdico.

Los principales nitratos usados en la clínica son nitroglicerina, mononitrato de isosorbide y dinitrato de isosorbide. Las vías de administración son la oral, la sublingual, la intravenosa y la transdérmica, siendo las más usadas la sublingual y la intravenosa para el uso como antianginoso de acción corta y la vía oral y transdérmica para el uso de acción larga.

A largo plazo, los nitratos presentan tolerancia, la teoría más extendida es por el agotamiento del grupo sulfhidrilo, un metabolito necesario para su acción, requiriéndose una franja horaria entre dos administraciones para que ejerzan su efecto; por ejemplo con los parches de nitratos, dejando un descanso nocturno.

Los principales efectos adversos de los nitratos son hipotensión arterial ortostática, rubor facial, cefalea pulsátil (por el efecto vasodilatador meníngeo) que habitualmente se puede controlar con la analgesia habitual y taquicardia refleja. Si se asocia a otros grupos que favorecen la vasodilatación como son los inhibidores de la fosfodiesterasa como sildenafil se puede producir hipotensión grave refractaria, debe evitarse la administración conjunta de estos dos grupos.

Bloqueadores betaadrenérgicos

Los bloqueadores betaadrenérgicos (BBA) disminuyen la angina con el ejercicio, retrasando el tiempo necesario para producirse angina y depresión del ST en la prueba de esfuerzo, disminuyen el número de episodios de angina y la necesidad de toma de nitratos de rescate. Además, es el único grupo de antianginosos que ha demostrado mejorar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con cardiopatía isquémica que hayan presentado IAM o disfunción ventricular. Por todo ello, son considerados los fármacos de primera línea para el tratamiento de la angina¹⁵.

El mecanismo por el que los BBA disminuyen la angina es principalmente la disminución en el consumo de oxígeno miocárdico; esto se consigue gracias a que reduce la frecuencia cardíaca por su efecto cronotrope negativo, disminuye la contractilidad por su efecto inotropo negativo y además hay una reducción del estrés por disminución de la poscarga por su efecto antihipertensivo.

Todos los BBA tienen efecto antianginoso, generalmente se recomiendan los BBA cardiosselectivos (atenolol, metoprolol y bisoprolol, sobre todo), por la disminución de efectos adversos. En los pacientes con disfunción ventricular, los BBA que han demostrado mejoría pronóstica son bisoprolol, nebivolol, metoprolol y carvedilol, por lo que en estos pacientes serán los de elección.

Los principales efectos adversos son bradicardia asintomática, mareo o inestabilidad, cansancio o astenia, broncoespasmo, disfunción eréctil y frialdad distal de las extremidades. Cuando se asocia con calcioantagonistas no dihidropiridínicos aumenta el riesgo de producir trastornos de la conducción miocárdica y bloqueo auriculoventricular.

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio son fármacos antihipertensivos, antianginosos y antiarrítmicos. Está compuesto por un grupo heterogéneo que puede dividirse principalmente según su composición en dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. El grupo de los no dihidropiridínicos está formado por verapamilo y diltiazem, no son tan selectivos del lecho vascular como los dihidropiridínicos, presentando función cronotropa e inotropa negativas. Actúan inhibiendo los canales de calcio tipo L, con lo que impiden la entrada de calcio a las células musculares, mediador necesario para su contracción. Son fármacos efectivos para disminuir la angina, mejorando el tiempo hasta la angina con el esfuerzo, también son útiles en otros tipos de angina como la vasospástica por su intensa acción vasodilatadora.

El mecanismo por el cual los calcioantagonistas reducen la angina es por un lado la vasodilatación intensa del lecho coronario y, por otro, la disminución de la poscarga con una disminución del consumo de oxígeno miocárdico. Los no dihidropiridínicos tienen además efecto cronotrope e inotropo negativo.

Los principales efectos adversos son hipotensión arterial, taquicardia refleja, cefalea pulsátil, mareo y eritema facial; otros efectos adversos frecuentes son los edemas en miembros inferiores secundarios a la vasodilatación arterial pero con ausencia de efecto sobre el lecho venoso. Verapamilo y diltiazem al ser inotropos negativos pueden causar deterioro de la clase funcional e insuficiencia cardíaca en pacientes con disfunción ventricular. Además presentan efecto cronotrope negativo, por lo que se debe tener precaución a la hora de asociarse con los BBA por el riesgo de bloqueo auriculoventricular. Los calcioantagonistas dihidropiridínicos son seguros a la hora de asociarse con los BBA, potenciando su efecto antianginoso.

Ranolazina

Es un fármaco inhibidor de los canales de sodio NaL, media la respuesta celular a la isquemia, impide la acumulación de sodio y calcio intracelular que ocasiona anomalías eléctricas, mecánicas y metabólicas a nivel del miocardio.

En el ensayo clínico aleatorizado MARISA, ha demostrado mejorar la capacidad funcional y disminuir el número de episodios de angina en pacientes con angina estable en tratamiento con BBA y/o calcioantagonistas^{16,17}. Además, en el estudio MERLIN demostró una discreta reducción de eventos isquémicos a largo plazo en los pacientes con IAM y una reducción de la hemoglobina glicosilada¹⁸. El efecto de ranolazina es dosisdependiente, siendo la dosis inicial de 500 mg cada 12 horas, pudiendo administrarse hasta 1.000 mg cada 12 horas.

Se recomienda su uso como antianginoso en los pacientes que no se controlan con BBA o no toleran BBA ni calcioantagonistas, siendo una terapia de segunda línea eficaz. Ranolazina es un fármaco bien tolerado cuyos efectos adversos más comunes son náuseas, mareos, astenia y estreñimiento.

Ivabradina

Este fármaco es un inhibidor de los canales de sodio If que actúan selectivamente en el nodo sinusal. Por tanto, este fármaco solamente será efectivo en pacientes en ritmo sinusal, no debiendo administrarse en pacientes en fibrilación auricular o con trastornos de la conducción auriculoventricular.

Se produce una reducción de los eventos anginosos gracias a que reduce la frecuencia cardíaca, por lo que se produce una disminución del consumo de oxígeno, mecanismo similar al efecto de los BBA o verapamilo y diltiazem, pero en este caso no tiene efecto sobre la PA.

Ha demostrado eficacia con una mejoría de la capacidad funcional comparado con placebo, BBA y calcioantagonistas, mejorando su eficacia mediante la asociación con BBA^{19,20}. A nivel pronóstico, si bien no demostró eficacia para el objetivo principal en el estudio BEAUTIFUL, en el análisis por subgrupos, en los pacientes con angina estable demostró una disminución de los ingresos por insuficiencia cardíaca, IAM y reducción de la mortalidad²¹.

Su uso está aprobado para pacientes con persistencia de clínica pese al tratamiento con BBA o que no toleran BBA ni calcioantagonistas, en ritmo sinusal y con frecuencia cardíaca por encima de 60 latidos por minuto.

Nicorandil

Nicorandil en el estudio IONA, ensayo clínico aleatorizado que comparaba pacientes con tratamiento estándar más placebo o tratamiento estándar y nicorandil, demostró una reducción de muerte por enfermedad coronaria, IAM no fatal e ingresos por dolor torácico²².

Nicorandil actúa abriendo canales de potasio dependientes de voltaje de las células musculares lisas. Los mecanismos antiisquémicos serían: por un lado, la mejora del flujo coronario por vasodilatación de las arterias coronarias y, por otro, evitar la sobrecarga celular de calcio produciendo un efecto de precondicionamiento cardíaco a la isquemia.

Como efectos adversos frecuentes se presenta la cefalea, en casos de sobredosis hipotensión y taquicardia refleja.

Trimetazidina

Previene la disminución de la concentración del ATP intracelular, asegura el funcionamiento adecuado de las bombas iónicas y mantiene la homeostasis celular.

En el estudio TRIMPOL y en revisiones Cochrane²³ se ha demostrado su eficacia frente a placebo asociado a terapia antianginosa estándar, consiguiendo una disminución de la angina con el ejercicio, con un aumento del tiempo hasta el descenso del ST y angina en la ergometría y disminución del número de episodios de angina semanales. El mecanismo antianginoso es la mejoría de la homeostasis celular con menor sufrimiento celular en el periodo de isquemia.

Es una opción terapéutica en aquellos pacientes con angina pese a tratamiento con BBA o que no tolera BBA o calcioantagonistas. No produce hipotensión ni bradicardia.

como otros antiisquémicos. Como efectos adversos frecuentes señalar los trastornos gastrointestinales, la fatiga y el mareo.

Terapia de prevención secundaria

Antiagregación

La terapia antiagregante previene que se produzcan eventos trombóticos que ocasionarían síndromes coronarios agudos, por tanto intentan reducir la tasa de IAM y mortalidad. La terapia antiagregante aumenta el riesgo de sangrado; no obstante, el balance riesgo/beneficio hace recomendar su administración con una duración indefinida a todos los pacientes con enfermedad coronaria.

Ácido acetilsalicílico

Es el fármaco de elección para la antiagregación a largo plazo. Es eficaz con dosis superiores a los 75 mg diarios, siendo generalmente las dosis administradas entre 75 y 150 mg una vez al día de forma indefinida en pacientes de alto riesgo como prevención secundaria, salvo que presenten alergia, complicaciones gastrointestinales o sangrado²⁴.

El ácido acetilsalicílico (AAS) es un antiinflamatorio no esteroideo y actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa tipo 1 y tipo 2. Así disminuye la formación de tromboxano A2 a nivel plaquetario, compuesto con actividad proinflamatoria, protrombótica y vasoconstrictora. A nivel plaquetario, inhibe la liberación de gránulos densos que favorece la agregación. Con dosis altas su efecto antiagregante no aumenta; sin embargo, sí aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal, por lo que para su uso como antiagregante las dosis óptimas serán bajas.

Inhibidores de ADP

Dentro de la cascada de activación de la agregación plaquetaria, el segundo mensajero más importante es la vía del ADP, el receptor más importante del ADP y que perpetuará la señal de agregación es el receptor de ADP P2Y12.

La primera familia que salió al mercado como inhibidor del receptor P2Y12 son las tienopiridinas, cuyo componente más importante es clopidogrel. Clopidogrel es un inhibidor irreversible de P2Y12. Demostró su eficacia en la prevención secundaria en el estudio CAPRIE, donde se comparó la eficacia de clopidogrel frente a AAS en pacientes que habían presentado un IAM, un ictus o enfermedad vascular periférica²⁵. Resultó efectivo, disminuyendo la recurrencia de eventos isquémicos en un 8,7% frente a AAS. Además es un fármaco eficaz en el tratamiento del IAM, alcanzando una inhibición del ADP del 60-70% a las 2 horas del inicio del tratamiento con dosis de carga de 600 mg, siendo uno de los fármacos de elección en el tratamiento del SCASEST y SCACEST como segundo antiagregante.

Supone un fármaco eficaz como prevención secundaria de eventos en los pacientes con cardiopatía isquémica. Actualmente, el fármaco de elección por su coste/efectividad es el AAS, clopidogrel es el fármaco de elección para aquellos

pacientes alérgicos o que presentan alguna contraindicación para el uso del AAS. La dosis de mantenimiento es 75 mg diarios.

El efecto secundario de clopidogrel principalmente es el riesgo de sangrado, debiendo suspenderse 7 días antes de las intervenciones quirúrgicas, otro efecto, aunque infrecuente, es el riesgo de neutropenia aguda que es del 0,5%.

Otros inhibidores del ADP que no han sido estudiados en pacientes con angina crónica estable pero que puede que precisen estos pacientes después de eventos agudos son prasugrel y ticagrelor. Prasugrel es una tienopiridina de acción más rápida que clopidogrel y un antiagregante más potente. Ticagrelor es un inhibidor del receptor P2Y12 de una familia distinta, actuando por otro mecanismo de acción sobre el receptor, también es más potente y rápido que clopidogrel, su inhibición es reversible y de 12 horas de duración; no obstante, el riesgo de sangrado para intervenciones quirúrgicas sigue siendo elevado, hasta 5-7 días después de su suspensión.

Doble antiagregación

Se precisa una doble antiagregación con AAS más un inhibidor de P2Y12 en el contexto de un síndrome coronario agudo o tras la revascularización electiva de forma percutánea. No se ha demostrado que instaurar la doble antiagregación en pacientes con CIE frente a antiagregación simple con AAS suponga beneficios pronósticos en el estudio CHARISMA²⁶.

Tras un síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST (SCACEST o SCASEST) la duración de la doble antiagregación debería ser de 1 año, tras revascularización electiva dependerá del tipo de dispositivo implantado y el riesgo trombótico del paciente^{27,28}. Se acepta que para *stents* farmacológicos al menos debe ser de 6 meses, siendo posible con los *stents* liberadores de fármaco de última generación pautas cortas de 3-6 meses, si se trata de *stents* convencionales el tiempo se reduce hasta 1 mes.

Inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona

El eje renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un mecanismo neuro hormonal regulador de la PA o el filtrado glomerular, pero también de otros mecanismos como el remodelamiento y la fibrosis miocárdica. El principal grupo farmacológico que actúa a este nivel y que mayores beneficios ha demostrado son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Los IECA han demostrado en pacientes con alto riesgo cardiovascular con insuficiencia cardíaca, diabetes o enfermedad vascular periférica la reducción de mortalidad cardiovascular con disminución de IAM, ictus e insuficiencia cardíaca.

Los estudios realizados en pacientes con alto riesgo cardiovascular o vasculopatía tratados con IECA (nicorandil) según los estudios ADVANCE, EUROPA y PROGRESS presentan una disminución de mortalidad total, cardiovascu-

lar y disminución de eventos, siendo esta información consistente con la anteriormente aportada²⁹.

Por tanto, todos aquellos pacientes con HTA y fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida (por debajo del 40%), diabetes o insuficiencia renal deberían recibir como primera línea de tratamiento un IECA.

Los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA) son otro grupo farmacológico inhibidor del eje SRAA, es el tratamiento de elección en aquellos pacientes que tengan intolerancia a los IECA. No se ha demostrado beneficio del tratamiento con IECA más ARA, con riesgo de deterioro de la función renal.

Por último, los inhibidores de la aldosterona (espirinolactona y eplerenona) suponen una línea de tratamiento que beneficiará de forma pronóstica a aquellos pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo.

Terapia de revascularización

Para decidir si se debe realizar una coronariografía en los pacientes con angina estable, es muy importante estratificar el riesgo del paciente. Hay características que indican un peor pronóstico y pueden hacer que nos decantemos por realizar una prueba invasiva como la coronariografía, por ejemplo los pacientes con disfunción ventricular, el haber padecido un IAM, comorbilidad, respuesta al tratamiento o grado de angina. Para la estratificación del riesgo, las distintas sociedades han creado varias escalas, un ejemplo sería el *Stable Angina Euro Heart Survey*. Además se pueden realizar pruebas para valorar la isquemia con el ejercicio como sería la

TABLA 2
Criterios de revascularización de acuerdo con las guías de revascularización de la ESC 2014

Revascularización en la enfermedad coronaria estable	
Control clínico	Estenosis > 50% con angina refractaria a tratamiento médico óptimo
Mejoría pronóstica	Enfermedad de tronco común izquierdo con estenosis > 50%
	Cualquier estenosis en arteria descendente anterior izquierda superior al 50%
	Enfermedad de dos o tres vasos con estenosis > 50% y fracción de eyección de ventrículo izquierdo < 40%

ergometría con ECG continuo, dependiendo del riesgo calculado con los parámetros de la prueba, según la escala de Duke, se puede clasificar el riesgo del paciente. Por último, en pacientes en los que ya se conozca la anatomía coronaria, se valorará la necesidad de terapia de revascularización, habiendo lesiones que pueden clasificarse de muy alto riesgo como sería una en el tronco coronario izquierdo, hasta lesiones en vasos secundarios distales de bajo riesgo. En conjunto, con todos los datos podría tomarse la decisión de si es adecuado plantear una terapia de revascularización (tabla 2) o mantener el tratamiento médico (fig. 1).

Cateterismo cardíaco

Consiste en la inserción de un catéter a través de un acceso vía venosa o arterial que se desplaza hasta llegar a las cámaras cardíacas. Generalmente llamamos cateterismo derecho al que se realiza a través de un acceso venoso central (vía femo-

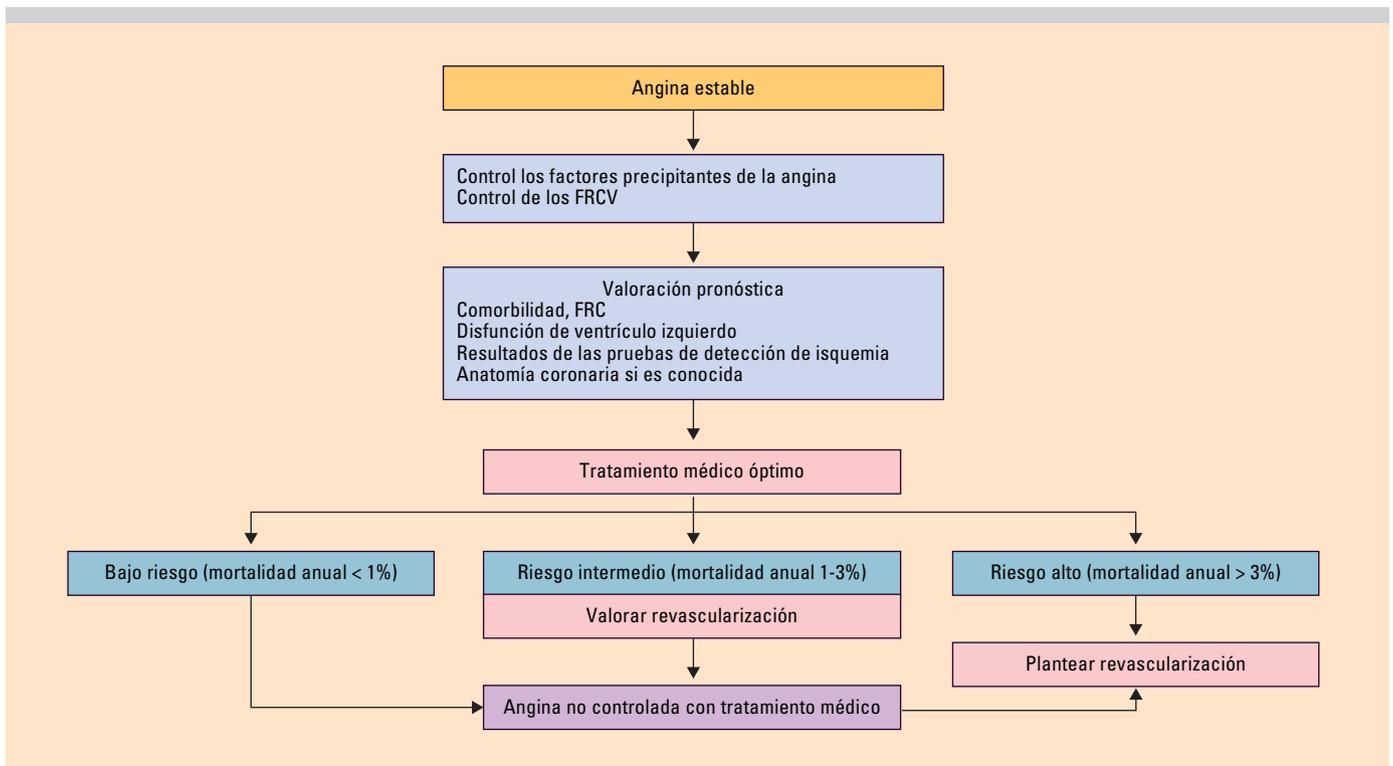


Fig. 1. Estrategia terapéutica para el tratamiento de la angina.

ral o yugular), pudiendo estudiar aurícula derecha, ventrículo derecho, arterias pulmonares y presión capilar pulmonar. El cateterismo izquierdo es el que se realiza vía arterial (normalmente radial o femoral derechos) y permite visualizar los accesos vasculares, arteria aorta, arterias coronarias y ventrículo izquierdo. A través de los catéteres se pueden realizar varias técnicas diagnósticas, desde medidas de presión de las distintas cavidades, gradientes de presión y angiografía hasta otras técnicas diagnósticas más complejas como la medición del gradiente de presión intracoronario mediante guía de presión, o la realización de una ecografía intracoronaria.

Como todo procedimiento invasivo conlleva riesgos y complicaciones. El riesgo de nefrotoxicidad debido al contraste yodado necesario para la angiografía es alto, los pacientes con más riesgo de nefrotoxicidad son aquellos con deterioro basal de la función renal, ancianos, diabéticos y pacientes expuestos de forma reiterada al contraste. La nefrotoxicidad se puede prevenir mediante la hidratación adecuada del paciente previa y posterior al procedimiento y difiriendo los procedimientos lo máximo posible en aquellos pacientes de alto riesgo. Otro grupo de complicaciones serían las relacionadas con el punto de acceso vascular con la formación de hematomas, pseudoaneurismas o fístulas arteriovenosas, y otras complicaciones menos frecuentes como la disección vascular o los eventos vasculares cerebrales.

La coronariografía consiste en la realización de un cateterismo cardíaco vía arterial, generalmente radial o femoral derechos. Se coloca un introductor con posterior paso de guías específicas para el sondaje de las arterias coronarias en los senos coronarios, pudiendo valorar el TCI, arteria descendente anterior (DA), circunfleja (Cx) y árbol coronario derecho (CD). Con la inyección de contraste en la coronariografía podemos valorar estenosis significativas y la presencia de placas inestables.

La vía de acceso más sencilla y rápida es la femoral; sin embargo, en caso de presentar complicaciones es una vía con compresión más difícil que la radial, pudiendo ser potencialmente sangrados más graves, por lo que cada vez se tiende a realizar más los procedimientos por vía radial.

Valoración con guía de presión y reserva fraccional de flujo

La angiografía coronaria supone el patrón oro para el diagnóstico de enfermedad coronaria; sin embargo, existen diferencias inter e intraobservador. La cuantificación de una estenosis coronaria puede ser limitada, sobre todo cuando se trata de lesiones moderadas que comprometen la luz del vaso entre el 40 y el 70%. Además no valora el grado de afectación funcional de las estenosis, es decir, el grado de isquemia miocárdica en un territorio determinado. Para valorar este tipo de lesiones moderadas, la medición de la reserva fraccional de flujo (RFF) mediante guía de presión ha demostrado su utilidad.

La diferencia de presión entre dos puntos de un vaso es lo que llamamos gradiente de presión, ese gradiente es el que determina el paso de un fluido a través del vaso, así se puede determinar el flujo coronario. La RFF es el cociente entre el flujo máximo obtenido en una arteria epicárdica y el flujo máximo que se obtendría en ese vaso de no presentar estenosis, para estimarla hay que administrar un vasodilatador

como adenosina para que el flujo sea proporcional a la presión y correcta valoración. Una lesión será significativa si la RFF es inferior a 0,8. Mediante la aplicación de guía de presión y determinación de la RFF es posible valorar la severidad de una lesión epicárdica que en la coronariografía no es severa (superior al 70% salvo que sea tronco coronario izquierdo que es superior al 50%).

Ecografía intracoronaria

La ecografía intracoronaria (IVUS, *Intravascular Ultrasound*) constituye un complemento de gran utilidad para la angiografía invasiva, ya que permite, no solo completar la cuantificación de las lesiones coronarias sino también caracterizar la pared de la arteria, ayudando a la toma de decisiones y planificación del tratamiento. Permitirá una mejor estimación de la estenosis del vaso y además una mejor valoración cualitativa de la placa.

Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT, *Optical Coherence Tomography*) es una técnica de diagnóstico intravascular de alta resolución de reciente desarrollo y actualmente en expansión. Permite generar imágenes de alta resolución de la arteria, la OCT utiliza luz que se refleja en la microestructura de los tejidos y realiza una reconstrucción de alta resolución. Como el IVUS, permitirá la medida más precisa del diámetro del vaso y el estudio de su pared. La utilidad clínica de la OCT está por establecer, siendo en la actualidad muy empleada en investigación.

Angioplastia y stents coronarios

La angioplastia simple consiste en introducir una guía con un balón a través de la lesión coronaria, de tal forma que el balón al introducirse está deshinchado y una vez se encuentra solapado con la zonaestenótica se hincha aplastando la placa o trombo de forma excéntrica y recupera el diámetro de la luz vascular.

Fue el primer tratamiento para la revascularización percutánea. Actualmente esta técnica aislada no se utiliza, dada la alta tasa de reestenosis a los 6 meses del primer procedimiento que se observó, entre un 30 y un 50% según las series.

Posteriormente se asoció la colocación de los primeros stents a la angioplastia. Los stents son mallas, las primeras metálicas, de forma tubular que intentan mantener la luz coronaria permeable evitando el vasoespasmo o la reproducción del trombo. Los stents recubren el balón de angioplastia de tal forma que al inflar el balón la malla se expanda adoptando la forma definitiva y manteniendo el vaso permeable. De esta forma, se consiguió reducir de manera sustancial la tasa de reestenosis. Pese a ello, los stents metálicos seguían manteniendo una notable tasa de reestenosis entre un 20-30% a los 6/meses-1 año, la razón es la neoproliferación intimal que recubre la cara interna del stent y termina ocluyendo la luz coronaria.

Por este motivo, posteriormente surgieron los primeros stents liberadores de fármacos (sirolimus, paclitaxel) que tienen acción inmunosupresora y son antiproliferativos, reduciendo la tasa de reestenosis a un 10%. Un efecto que se observó es que estos stents presentan una mayor tasa de

trombosis tardías del *stent*, motivo por el cual tras una revascularización electiva requieren mayor tiempo de doble antiagregación. Finalmente se han desarrollado *stents* farmacocativos de nueva generación con una menor tasa de trombosis tardía y *stents* reabsorbibles. Respecto a los *stents* reabsorbibles en el tratamiento de la angina estable, en el estudio ABSORB se mostraron eficaces en el seguimiento a 2 años; sin embargo, se trata de un grupo pequeño de pacientes y aún se necesitan más estudios de estos dispositivos³⁰.

Cirugía de revascularización

La cirugía cardíaca de revascularización coronaria consiste en la colocación de puentes vasculares que saltan el segmento enfermo del vaso a tratar, es decir, revascularizar las zonas distales a las lesiones. La cirugía requiere anestesia general y, en muchos casos, bomba de circulación extracorpórea, con una mortalidad en el primer mes de aproximadamente el 3%, sobre todo en pacientes de alto riesgo. Hay varios factores que pueden condicionar una mayor mortalidad posoperatoria; por ejemplo, que la cirugía sea un procedimiento urgente, mala situación hemodinámica del paciente o una reintervención; otros factores son la edad, la diabetes insulinodependiente o el deterioro de la función renal o situación de diálisis³¹.

Los «puentes», se llama así a los segmentos vasculares interpuestos para realizar la anastomosis, pueden ser de tipo venoso o arterial. Los puentes venosos fueron los primeros en realizarse, generalmente de vena safena, pudiendo revascularizarse varios segmentos mediante el injerto de varios puentes. Los puentes arteriales generalmente son realizados mediante anastomosis directa de la arteria mamaria izquierda, aunque también se puede realizar anastomosis de la arteria mamaria derecha o un injerto de arteria radial. A largo plazo, los injertos arteriales han demostrado mejores resultados con menor necesidad de segundos procedimientos, menor mortalidad y menor incidencia de infarto tardío gracias a mantener una mejor permeabilidad a largo plazo sin presentar apenas progresión de aterosclerosis (sí presente en los puentes venosos). La revascularización con sistema de doble mamaria, es decir, injerto de arteria mamaria izquierda (generalmente a la arteria descendente anterior) e injerto de la arteria mamaria derecha a otro vaso principal es una nueva técnica quirúrgica que puede presentar mejoría respecto al sistema con injerto de arteria mamaria izquierda más injertos venosos gracias a una revascularización completa arterial. Hay que tener en cuenta que hay más riesgo quirúrgico con infección de la herida quirúrgica, habiendo pacientes más susceptibles de sufrir estas complicaciones como los inmunodeprimidos o los diabéticos con mal control.

La revascularización mediante arteria mamaria interna mejora la supervivencia respecto a la revascularización con injertos venosos, la revascularización completa con puentes arteriales podría ser superior a la revascularización con arteria mamaria más puentes venosos; sin embargo, en este punto los estudios no son concluyentes a largo plazo^{32,33}.

Los pacientes que se beneficiarán de la revascularización quirúrgica son los que presentan una anatomía coronaria fa-

vorable, lesión de tronco coronario izquierdo y lesión de 3 vasos susceptible de revascularización quirúrgica (lecho distal de los vasos con calibre suficiente y que no presenten más lesiones distales³⁴.

Angina refractaria

La angina refractaria se define como aquella angina crónica (más de tres meses) causada por enfermedad coronaria que no puede controlarse con una combinación de tratamiento médico, angioplastia y cirugía de revascularización. La angina supone una disminución notable de la calidad de vida en estos pacientes, la calidad de vida se verá muy influenciada por el grado de severidad de la angina (puntuada de I-IV por la *Canadian Cardiovascular Scale*) y a su vez la disminución de la calidad de vida puede tener utilidad como factor pronóstico independiente de mortalidad y tasa de rehospitalización³⁵. La mortalidad anual en series de pacientes con estas características oscila entre un 5-10%.

Tratamiento

Al igual que en el resto de pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento comenzará con un adecuado control del factor de riesgo cardiovascular, tratamiento farmacológico de la angina y para mejorar el pronóstico a largo plazo.

Los tratamientos también deben ir dirigidos a mejorar el grado de angina y con ello la calidad de vida percibida. Además de los tratamientos estándar que ya hemos comentado previamente, este grupo de pacientes puede beneficiarse de otras medidas. La rehabilitación cardíaca ha demostrado ampliamente sus beneficios en la cardiopatía isquémica crónica, hasta el punto que pacientes que siguen un programa de rehabilitación cardíaca presentan mayor supervivencia a largo plazo en un metaanálisis realizado pero, sin embargo, no presentan reducción en la tasa de IAM ni en la realización de nuevos cateterismos o en las escalas de calidad de vida³⁶.

Otras medidas no farmacológicas son la estimulación de médula espinal o electroestimulación medular (EEM), la electroestimulación transcutánea (TENS) y la contrapulsación externa potenciada. La EEM consiste en la implantación de un electrodo en el espacio epidural entre C7 y T1 que se conecta a un generador que se implanta en el abdomen. Mediante la estimulación medular se consigue una modulación del dolor. Se cree que además del efecto analgésico presenta algún mecanismo antiisquémico desconocido. Pese a la neuromodulación del dolor, los pacientes conservan la capacidad de percibir el dolor de perfil anginoso y detectar eventos isquémicos agudos, es seguro sin presentar IAM silente³⁷. La electroestimulación mejora la calidad de vida y disminuye las crisis anginosas e ingresos por angina inestable³⁷.

La TENS mejora la calidad de vida, en este caso el procedimiento no es invasivo y consiste en la estimulación continua de las terminales nerviosas con la secreción de endorfinas y opioides endógenos.

La contrapulsación externa potenciada consiste en la colocación de bandas neumáticas en miembros inferiores que se sincronizan con el ritmo cardíaco de forma que en diástole realizan compresión y relajación en sístole. Aumenta el flujo de retorno diastólico (mejorando la perfusión miocárdica) y ayuda a disminuir la poscarga con la relajación en sístole, un mecanismo similar al ejercido por el balón de contrapulsación intraaórtico. Mejora la función endotelial mediante la liberación de sustancias vasodilatadoras y favorece la angiogénesis y arteriogénesis. La contrapulsación externa es una terapia segura que alivia la angina, mejora la tolerancia a la actividad física y disminuye el grado de isquemia y enfermedad cardíaca según pruebas de esfuerzo. Está contraindicado en caso de trombosis venosa de miembros inferiores, arritmias como la fibrilación auricular, HTA no controlada o valvulopatía grave (entre otras)³⁸⁻⁴⁰.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
 - ✓ Ensayo clínico controlado
 - ✓ Epidemiología
 - ✓ Artículo de revisión
 - ✓ Guía de práctica clínica
1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representative of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37:2315-81.
 2. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):636-48.
 3. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2002;137(6):494-500.
 4. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):939.
 5. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e2856.

6. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Chantix (varenicline) may increase the risk of certain cardiovascular adverse events in patients with cardiovascular disease. FDA, 2011.
7. Dinakar C, O'Connor GT. The Health Effects of Electronic Cigarettes. *N Engl J Med*. 2016;375:1372.
8. Estruch R, Ros E. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90.
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
10. Authors/Task Force Members: Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344.
11. Everett BM, Smith RJ, Hiatt WR. Reducing LDL with PCSK9 inhibitors—the clinical benefit of lipid drugs. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1588-91.
12. Wright JT Jr, Whelton PK, Reboussin DM. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.
13. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macro Vascular Events): arandomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-89.
14. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med*. 1998;338:520.
15. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach el Al S. Guía de Práctica Clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(2):135.e1-e81.
16. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al, for the MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1375-82.
17. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:309-16.
18. López-Sendón J, Castro Conde A. Angina estable: ranolazina, una nueva opción de tratamiento. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2010;10:22B-30B.
19. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, for the Ivabradine Investigators Group. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an If inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2003;107:817-23.
20. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, Fox KM. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, non-inferiority trial. *Drugs*. 2007;67:393-405.
21. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, for the BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:807-16.
22. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1269-75.
23. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, Koronkiewicz A, Mamcarz A, Orszulak W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in Poland*. *M Eur Heart J*. 2001;22(24):2267.
24. Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(B):8-15.
25. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. *Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events*. *Vasc Med*. 1998;3:257-60.
26. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
27. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012;13(3):171-228.
28. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.

29. Brugts JJ, Ninomiya T, Boersma E. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials. *Eur Heart J*. 2009;30:1385-94.
30. SerruysPW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, García-García HM, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373:897-910.
31. Wu C, Camacho FT, Wechsler AS, Lahey S, Culliford AT, Jordan D, et al. Risk score for predicting long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2012;125:2423.
32. Muneretto C, Negri A, Manfredi J, Terrini A, Rodella G, Elqarra S, et al. Safety and usefulness of composite grafts for total arterial myocardial revascularization: a prospective randomized evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:826.
33. Ruttman E, Fischler N, Sakic A, Chevchik O, Alber H, Schistek R, et al. Second internal thoracic artery versus radial artery in coronary artery bypass grafting: a long-term, propensity score-matched follow-up study. *Circulation*. 2011;124:1321.
34. Weintraub WS, Grau-Sepulveda M, Jocelyn M, Weiss JM. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*. 2012;366:1467-76.
35. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682-92.
36. García Moll M, García-Moll X, Serra R. Tratamiento de la angina refractaria con electroestimulación medular: impacto sobre la calidad de vida [resumen]. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50Supl6: 370.
37. García-Moll M, Serra R, García-Mol X. Tratamiento de la angina refractaria con electroestimulación medular. Resultados del seguimiento a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:321-32.
38. Arora RR, Chou TM, Jain D, Fleishman B, Crawford L, McKiernan T, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-ECCP): effect of ECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):1833-40.
39. Lawson WE, Hui JC, Zheng ZS, Burgen L, Jiang L, Lillis O, et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect? *Cardiology*. 1996;87(4):271-5.
40. Mendoza F, Jaramillo C, Póveda M, Canro AF. Contrapulsación externa aumentada, un tratamiento no invasivo recomendado para la angina refractaria, la valoración de la clase funcional y la calidad de vida. *Rev Colomb Cardiol*. En prensa 2016.