

Nuevos enfoques farmacológicos en el manejo de la angina de pecho estable

Juan-Sebastian Franco*
Carlos Alberto Calderón-Ospina**
Claudia Alejandra López-Cabra***

*Médico Especialista en Epidemiología. Responsable Adjunto de Farmacovigilancia en Bayer S.A. Bogotá. Colombia.

**Médico Magíster en Farmacología. Candidato al título de Doctor en Ciencias Farmacéuticas (PhD). Jefe de la Unidad de Farmacología. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá. Colombia.

***Médica Especialista en Epidemiología. Estudiante de Master en Epidemiología de la Universidad del Rosario. Especialista en Estudios Farmacoeconómicos en Abbvie Laboratorios. Bogotá. Colombia.

Correspondencia: Dra. Claudia Alejandra López Cabra. Avenida la Esperanza No. 69A-56 Interior 7 Apto 803. Bogotá. Colombia. Teléfono: +57 3112277791. Correo electrónico: claudia.lopez.cabra@gmail.com

RESUMEN

En años recientes han sido introducidos nuevos antianginosos al mercado con mecanismos de acción novedosos, complementarios a los del arsenal farmacoterapéutico existente. Aunque el tratamiento de primera línea continúan siendo los betabloqueadores, antagonistas de canales de calcio y nitratos, el descubrimientos de nuevos aspectos fisiopatológicos de la enfermedad permitieron el desarrollo de blancos terapéuticos innovadores a nivel celular y molecular. El nicorandil, la trimetazidina, la ivabradina y la ranolazina se consideran nuevos fármacos antianginosos y constituyen la segunda línea de tratamiento de la angina de pecho estable; están indicados en pacientes que persisten sintomáticos a pesar del manejo de primera línea o en aquellos que presentan intolerancia o contraindicación a los betabloqueadores o antagonistas de canales de calcio. La trimetazidina, a través de su mecanismo de acción metabólico, mejora la tolerancia al ejercicio y puede ser útil en pacientes con falla cardíaca y contraindicación al uso de digitales; la ivabradina tiene un efecto cronotrópico negativo sin afectar el inotropismo ni la tensión arterial por lo que se puede usar en pacientes con taquiarritmias o falla cardíaca concomitante; en contraste, la ranolazina no afecta el cronotropismo por lo que se usa en pacientes con bradiarritmias aunque puede generar prolongación del intervalo QTc. La elección de alguno de estos medicamentos antianginosos de primera o segunda línea debe ser individualizado para cada paciente y se basa en las comorbilidades, contraindicaciones y preferencias del paciente. **MÉD.UIS. 2016;29(3):79-93.**

Palabras clave: Angina de Pecho. Enfermedad Coronaria. Fármacos Cardiovasculares. Nicorandil. Trimetazidina. Ranolazina.

New pharmacological approaches in the management of stable angina

ABSTRACT

In recent years, new antianginal agents with novel mechanisms of action have been launched to the market, as a complement to the existing therapeutic arsenal. Even though the beta-blockers, calcium channel blockers and nitrates continue to be the first line of treatment, recent discoveries of pathophysiological aspects of the disease led to the development of innovative therapeutic targets on both cellular and molecular level. Nicorandil, trimetazidine, ivabradine and ranolazine are novel antianginal drugs and constitute the second line of treatment of stable angina; these drugs are indicated for those patients who persist symptomatic despite treatment with first line agents or in those with contraindication or intolerance to beta-blockers or calcium channel blockers. Trimetazidine, through its metabolic mechanism of action, improves exercise tolerance and might be useful in patients with concomitant heart failure and contraindication to digitalis; ivabradine can be used in patients with concomitant tachyarrhythmias due to its negative chronotropic effect without affecting inotropism or blood pressure; in contrast, ranolazine doesn't affect chronotropism and can be used in patients with bradyarrhythmias, however, it might cause prolongation of the QTc interval. The choice of treatment with either of the first line or second line antianginal agents must be individualized for each patient and based on comorbidities, contraindications and patient's preference. **MÉD.UIS. 2016;29(3):79-93.**

Keywords: Angina Pectoris. Coronary Disease. Cardiovascular Agents. Nicorandil. Trimetazidine. Ranolazine.

Artículo recibido el 29 de abril de 2016 y aceptado para publicación el 1 de octubre de 2016



DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v29n3-2016009>

¿Cómo citar este artículo?: Franco JS, Calderón-Ospina CA, López-Cabra CA. Nuevos enfoques farmacológicos en el manejo de la angina de pecho estable. MÉD.UIS. 2016;29(3):79-93.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria constituye una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, según la Organización Mundial de la Salud¹. En Colombia, es la primera causa de muerte en hombres y mujeres, en la población de 45 años en adelante, con una tasa de mortalidad de 263,73 casos por 100 000 habitantes². La angina de pecho estable (del Latín *angora*, infección/dolor en la garganta; *pectus*, pecho) es una de las manifestaciones de isquemia miocárdica³⁻⁸ presentándose en el 58% de los pacientes con enfermedad coronaria⁹. Esta se define como un síndrome clínico caracterizado por la presencia de dolor o sensación de peso, retroesternal, con una duración inferior a diez minutos^{7,10}, irradiado a la mandíbula, cuello, hombros o brazos, que es desencadenado por un esfuerzo físico o un estrés emocional, y mejora con el reposo o con la administración de nitratos^{3-8,10}.

La angina de pecho es más frecuente en hombres, y la prevalencia aumenta con la edad^{7,8}. Sin embargo, esta varía según la región del mundo a considerar. La *American Heart Association* (AHA) determinó que la prevalencia estimada de angina de pecho en Estados Unidos durante el año 2010, fue del 4,6%⁹. Por otro lado, en el Reino Unido, según la *Health Survey for England*, aproximadamente 8% de las mujeres y 14% de los hombres entre los 65 y 74 años tienen diagnóstico de angina de pecho⁸; mientras que en Canadá, los pacientes con angina sintomática representan el 2% de la población. Por su parte, en Colombia, no se cuenta con estudios publicados que permitan determinar la prevalencia de la angina estable, sin poder identificar los grupos poblacionales que con mayor frecuencia presentan esta patología.

En los últimos años, un mejor entendimiento de la fisiopatología de la angina de pecho estable ha llevado al desarrollo de nuevos medicamentos para aliviar los síntomas anginosos que complementan el manejo tradicional con beta bloqueadores, antagonistas de canales de calcio y nitratos de acción larga^{3,4,6,11}. El objetivo de este artículo es revisar la farmacología clínica de las nuevas moléculas antianginosas y evaluar su impacto en la fisiopatología de la enfermedad.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Con el fin de describir los aspectos generales del manejo de la angina de pecho se realizó una búsqueda sistemática en tres bases de datos: PubMed, Embase y Scopus, durante el año 2014, empleando como términos MeSH: *stable angina* AND *drug therapy*, y delimitando la búsqueda a artículos de revisión y guías de manejo que hubieran sido publicados en los últimos cinco años.

Para la presente revisión fueron seleccionados los “nuevos” antianginosos: nicorandil, trimetazidina, ivabradina y ranolazina, y se excluyeron los fármacos señalados dentro del manejo tradicional como beta bloqueadores, antagonistas de canales de calcio y nitratos de acción larga, así como moléculas para las cuales solo existe información precedente de estudios preclínicos y clínicos tempranos, como el fasudil y omapratilat; o aquellos que no están disponibles en el mercado.

Con el objetivo de profundizar en los aspectos farmacológicos de los cuatro medicamentos mencionados se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos citadas anteriormente, pero esta vez, como términos de búsqueda se emplearon *Angina Pectoris* AND *nicorandil*, *Angina Pectoris* AND *trimetazidine*, *Angina Pectoris* AND *ivabradine*, *Angina Pectoris* AND *ranolazine*; se modificó el término y la búsqueda fue restringida a artículos en inglés, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados en los últimos diez años. Los artículos fueron seleccionados de acuerdo al consenso de los autores. Además, se revisaron las referencias citadas en estos artículos cada vez que alguno de los autores lo consideró pertinente, al igual que la consulta de las monografías de los medicamentos en la página de la *US Food and Drug Administration* (FDA) y en la *European Medicines Agency* (EMA).

No se requirió financiación para la realización de este artículo. Los artículos incluidos en la revisión fueron descargados gratuitamente desde Internet o por medio de las Bases de Datos a las que la Universidad del Rosario se encuentra suscrita.

FISIOPATOLOGÍA

La isquemia miocárdica se produce por un desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno miocárdico^{4,12-15}. A diferencia del síndrome coronario agudo, la angina estable se presenta como consecuencia de una isquemia miocárdica de carácter transitorio, secundaria a un aumento en la demanda de oxígeno miocárdico por un esfuerzo físico o estrés emocional, en condiciones de aporte de oxígeno limitado por una disminución en el flujo sanguíneo coronario que lleva a hipoxia celular, sin evidencia de lesión miocárdica irreversible^{14,15}.

En la angina de pecho estable hay un aporte limitado de oxígeno al miocardio por una obstrucción fija de las arterias coronarias epicárdicas por la presencia de una placa aterosclerótica (obstrucción fija) en la pared vascular, que trae como consecuencia un remodelamiento negativo y disfunción endotelial con pérdida de la capacidad de vasodilatación mediada por óxido nítrico (obstrucción dinámica), llevando a vasoconstricción coronaria^{4,12-15} (Ver Figura 1).

Existen cuatro factores que determinan el consumo de oxígeno miocárdico: frecuencia cardíaca, precarga, poscarga y contractilidad^{4,12-14}. Cualquier condición clínica que aumente alguno de estos parámetros va a traer como consecuencia un aumento en el trabajo miocárdico y por lo tanto de sus necesidades metabólicas^{13,14}. Un paciente con angina estable no cuenta con los mecanismos fisiológicos para suplir los requerimientos metabólicos del miocardio, por lo que cualquier escenario clínico que aumente el consumo miocárdico de oxígeno puede desencadenar una isquemia miocárdica.

A nivel celular, la isquemia miocárdica produce hipoxia, disminuyendo la producción de ATP mediada por la fosforilación oxidativa, llevando a la célula a metabolismo anaerobio como alternativa para la obtención de energía, produciendo acidosis celular y liberación de distintos mediadores que generan una alteración en la homeostasis de los electrolitos^{15,16}. Esta alteración en los electrolitos se caracteriza principalmente por un aumento en el influjo de Na^+ y Ca^{+2} ^{4, 14-16} (Ver Figura 2).

Uno de los mecanismos involucrados en el influjo de Na^+ hacia la célula son los mediadores químicos liberados en respuesta a la isquemia miocárdica¹⁶; entre ellos se encuentran la adenosina (principal molécula involucrada en el mecanismo de generación

de angina), el lactato, la serotonina, la histamina, la bradiginina, las especies reactivas de oxígeno y otros metabolitos como el carnitina-palmitoil y la lisofosfatidilcolina^{15,16}. Estos mediadores producen un aumento en la corriente tardía de Na^+ (Late I_{Na} o I_{NaL}) en la célula miocárdica, por medio de la reapertura o la no inactivación de canales de Na^+ durante la fase de meseta del potencial de acción, retrasando la repolarización y prolongando el tiempo de despolarización¹⁶. La I_{NaL} constituye el principal mecanismo que desencadena el influjo de Na^+ durante la isquemia miocárdica^{14,16}, siendo favorecido también por la acidosis celular por medio del intercambiado de Na^+/H^+ ^{14,17}.

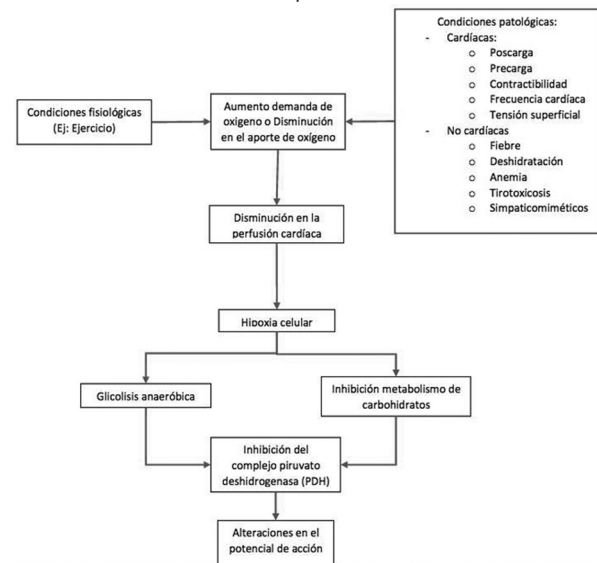


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico de la angina de pecho. El esquema evidencia las causas fisiológicas y patológicas que activan la hipoxia celular y conllevan a las alteraciones del potencial de acción, teniendo en cuenta los cambios metabólicos que se presentan durante el proceso.

Fuente: autores

Este aumento en la concentración intracelular de Na^+ genera un influjo secundario del Ca^{2+} , producido principalmente por el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ que, bajo condiciones fisiológicas, ingresa Na^+ y extrae Ca^{2+} en una relación 3:1¹⁷; sin embargo, en condiciones de isquemia, esta relación se invierte, predominando el ingreso de Ca^{2+} a expensas del eflujo de Na^+ ^{4,16}. El aumento en el influjo de Ca^{2+} causa a su vez la apertura de canales de Ca^{2+} de tipo L y la liberación del mismo desde su reservorio citoplasmático en el retículo endoplasmático liso, teniendo como resultado un aumento en la concentración intracelular del ión¹⁶. En este orden de ideas, se ha estudiado la función cardioprotectora del canal de K^+ dependiente de ATP en las células miocárdicas ya que durante la isquemia miocárdica este canal disminuye la duración del potencial de acción reduciendo el influjo de Ca^{2+} hacia la célula^{4,18}.

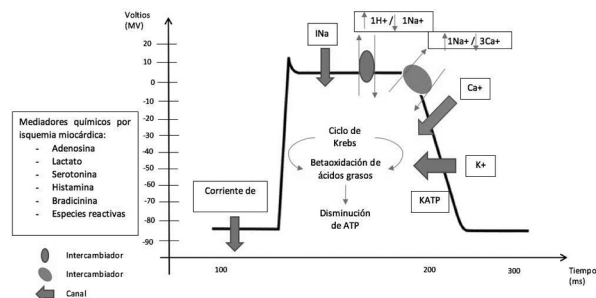


Figura 2. Alteraciones del potencial de acción de la membrana del miocito cardíaco. Se identifican los intercambiadores y los electrolitos principalmente involucrados en las alteraciones del potencial de acción, donde el influjo de sodio y los intercambiadores de calcio e hidrogeniones favorecen la acidosis celular, la entrada de calcio a la célula y por procesos metabólicos intracelulares favorecer la disminución de la generación de ATP. Na⁺ = Sodio; INa = Corriente tardía de sodio; H⁺ = Hidrogeniones; Ca⁺ = Calcio; K⁺ = Potasio; KATP = Canal de potasio.

Fuente: autores

La sobrecarga de Ca²⁺ intracelular generada por el exceso de influjo de Na⁺ hacia la célula, produce una alteración en la relajación del ventrículo izquierdo con un aumento en la tensión de pared durante la diástole, comprimiendo la circulación coronaria; llevando a una disminución en la perfusión de este lecho vascular, perpetuando así la isquemia miocárdica^{4,14-16}.

TRATAMIENTO DE LA ANGINA ESTABLE

Los principales objetivos del manejo médico en pacientes con angina de pecho estable son la disminución de la frecuencia y severidad de los episodios anginosos, y la prevención de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, arritmias letales, muerte súbita de origen cardíaco); mejorando de esta manera la calidad de vida, el pronóstico y la supervivencia del paciente^{3-5,7,8,10,12}.

El manejo de la angina de pecho se realiza por medio de medidas no farmacológicas como suspensión del consumo de cigarrillo⁷, dieta balanceada y baja en grasa^{4,7}, actividad física, consumo de ácidos grasos poliinsaturados (Omega - 3), los cuales disminuyen el riesgo de muerte súbita de origen cardíaco hasta en un 85% en pacientes con factores de alto riesgo, como aquellos que han tenido un infarto agudo de miocardio reciente; y el consumo frecuente de bajas cantidades de alcohol, dos a tres unidades en mujeres y tres a cuatro unidades en hombres, aunque su exceso es perjudicial en pacientes con hipertensión arterial o falla cardíaca^{4,7}. El manejo farmacológico en la prevención cardiovascular hace referencia al uso sistemático de medicamentos comprobados que

mejoran el pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria, mientras no se encuentren contraindicados, e incluye el uso de ácido acetilsalicílico, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina^{3,7,8} (Ver Tabla 1). Tradicionalmente, el mecanismo de acción de los medicamentos antianginosos ha consistido en la disminución de la demanda miocárdica de oxígeno al reducir la frecuencia cardíaca, la contractilidad, la precarga o la poscarga, y el aumento en el aporte miocárdico de oxígeno por medio de la vasodilatación coronaria por mecanismos dependientes e independientes del endotelio^{4,12}. La evaluación clínica de estos medicamentos se hace utilizando como criterios la tolerancia al ejercicio, el tiempo para desarrollar depresión del segmento ST en el electrocardiograma y la frecuencia de los episodios anginosos^{3,10}.

Tabla 1. Manejo farmacológico de la angina de pecho estable

Tratamiento de primera línea
Beta-bloqueadores
Antagonistas de canales de calcio
Tratamiento de segunda línea
Nitratos de acción larga
Nicorandil
Trimetazodina
Ivabradina
Ranolazina

Fuente: Autores

Los medicamentos de primera línea para el manejo de la angina de pecho estable son los beta bloqueadores y los antagonistas de canales de calcio^{7,8}. Se recomienda que la elección de alguno de estos medicamentos sea individualizada para cada paciente y se base en las comorbilidades, contraindicaciones y preferencias del enfermo^{7,8}. En pacientes de edad avanzada, con falla cardíaca o infarto agudo de miocardio reciente, sin una clara indicación para uso de antagonistas de canales de calcio, se debe iniciar el manejo con un beta-bloqueador⁶. Por otro lado, los nitratos de acción corta se encuentran indicados para el manejo sintomático del episodio anginoso, mientras que los de acción larga son medicamentos de segunda línea para el manejo de la angina de pecho estable⁸; no se ha comprobado un impacto positivo a largo plazo sobre la mortalidad con el uso de nitratos¹².

A partir de la identificación de los mecanismos celulares de isquemia miocárdica, se han desarrollado

nuevos blancos farmacológicos con el objetivo de optimizar el metabolismo miocárdico y la capacidad del miocito de generar ATP, reduciendo los efectos nocivos asociados a la acidosis intracelular⁴. Entre los antianginosos con este mecanismo de acción se encuentran el nicorandil, la trimetazidina y la ranolazina (Ver Figura 3). Asimismo, el descubrimiento de mecanismos moleculares que disminuyen la demanda de oxígeno miocárdico desde un enfoque diferente al tradicional, llevó a la comercialización de la ivabradina¹¹. Estos medicamentos se consideran “nuevos” fármacos antianginosos y se encuentran aprobados como medicamentos de segunda línea, estando indicados en pacientes que presentan contraindicaciones o que persisten sintomáticos a pesar del manejo con medicamentos de primera línea⁷.

vasodilatación periférica y coronaria. A través del grupo nitrato produce la activación de la guanilato ciclasa, lo que aumenta la producción de GMPc y disminuye la concentración citosólica de Ca^{2+} ; teniendo como resultado la relajación del musculo liso del sistema venoso^{3,6,19-21}. En consecuencia, el nicorandil disminuye el consumo miocárdico de oxígeno modificando la precarga por disminución del volumen ventricular y la presión de fin de diástole por venodilatación, y la poscarga por disminución de la resistencia vascular y la presión arterial media; asimismo, mejora el flujo sanguíneo coronario por vasodilatación^{19,20}.

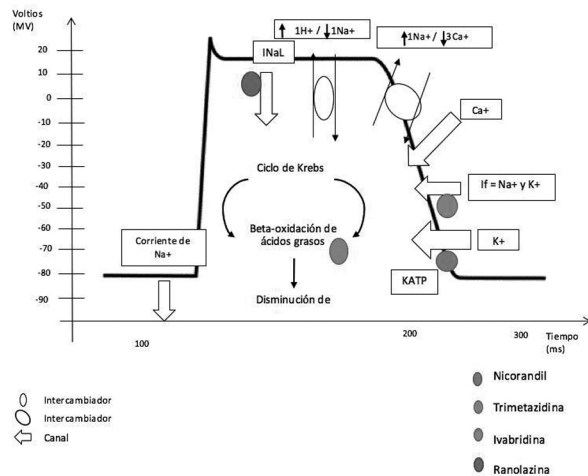


Figura 3. “Blancos” terapéuticos de los “nuevos” anti-anginosos. Se identifican los mecanismos de acción de los fármacos a analizar dentro del mecanismo fisiopatológico del potencial de acción. Na⁺ = Sodio; INaL = Corriente tardía de sodio; H⁺ = Hidrogeniones; Ca⁺ = Calcio; K⁺ = Potasio; K⁺ = Potasio; KATP = Canal de potasio; If = Influjio “funny”.
Fuente: Autores

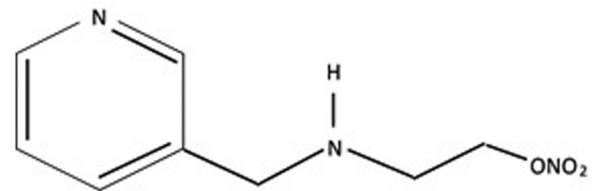


Figura 4. Estructura química del nicorandil
Fuente: Autores

En estudios animales se ha descrito un efecto cardioprotector del nicorandil mediado por el fenómeno de preconditionamiento isquémico, el cual consiste en episodios intermitentes de isquemia miocárdica transitoria que limitan la muerte celular del miocardio durante un evento coronario agudo^{19,20}. Aunque no se sabe con exactitud el mecanismo causal, existe una fuerte asociación entre la activación del canal K⁺ dependiente de ATP mitocondrial y el preconditionamiento isquémico, ya que entre los efectos de la activación de este canal se encuentran la protección de las células miocárdicas de la apoptosis, la preservación de la integridad de la mitocondria y la protección de la función mitocondrial^{19,20}. Se ha observado además que el nicorandil, a través del fenómeno de preconditionamiento en ausencia de isquemia, disminuye el tamaño del infarto, preserva la función contráctil del ventrículo y mejora la funcionalidad durante el período de rehabilitación^{19,20}.

NICORANDIL

FARMACODINAMIA

El nicorandil es una nicotinamida que en su estructura cuenta con un grupo nitrato, lo que le brinda la característica de presentar un mecanismo de acción dual (Ver Figura 4)^{3,19}. Por medio de la apertura del canal de K⁺ dependiente de ATP aumenta la conductancia transmembranal del K⁺, produciendo un eflujo del mismo e hiperpolarización de la membrana celular, lo que inhibe el influjo de Ca²⁺ hacia la célula y disminuye la duración del potencial de acción; de esta manera produce relajación del músculo liso vascular y,

FARMACOCINÉTICA

Presenta una absorción rápida después de su administración oral, sin efecto de primer paso hepático; la concentración plasmática máxima se alcanza entre 0,5 – 1 hora²⁰. La administración del medicamento con los alimentos retrasa su absorción²⁰, tiene una unión baja a las proteínas plasmáticas (19% a la albúmina y 24% a las proteínas totales) y su volumen aparente de distribución es de 1L/Kg²⁰.

El nicorandil se metaboliza extensamente por la vía de la desnitración para formar el metabolito N-(2-hidroxiethyl)-nicotinamida, que posteriormente por medio de la degradación de la cadena lateral genera la nicotinamida. Finalmente, este se metaboliza a ácido nicotínico y N-metilnicotinamida²⁰. Otra vía de metabolismo mediante la oxidación lleva a la formación de los metabolitos nicorandil-N-óxido e hidroxinicotinamida²⁰.

La eliminación de dosis entre 10 y 20 mg del nicorandil se produce en ocho horas, con una concentración residual detectable por 16 horas²⁰. Aproximadamente el 60% del fármaco se elimina por la orina durante las primeras 24 horas posterior a la administración²⁰. Se ha demostrado que la farmacocinética no se ve afectada por la edad o por alteración de la función renal²⁰.

EFFECTOS ADVERSOS

Estudios clínicos han descrito una incidencia aproximada de efectos adversos hasta en un 36% de los pacientes, cifra que es proporcional a la de otros medicamentos antianginosos²⁰. El efecto adverso más frecuente es la cefalea, presentándose hasta en un 36% de los pacientes, 84% de estos durante los primeros 15 días de haber iniciado el medicamento, y constituye la principal causa de abandono de la terapia^{3,20}; la incidencia de la cefalea se disminuye iniciando con dosis bajas del medicamento y titulando la dosis gradualmente^{3,20}. Otros efectos adversos observados con el nicorandil son sensación de mareo (8.6%), náuseas y vómito (5.1%), malestar general (3%) y fatiga (2%)²⁰. La mayoría de pacientes en los estudios clínicos presentaban un promedio de edad de 67 años, por lo que se considera que el nicorandil es bien tolerado en pacientes de edad avanzada²⁰.

No se ha demostrado que nicorandil afecte los niveles plasmáticos de glucosa ni del perfil lipídico; tampoco se ha asociado con la generación de arritmias letales ni ganancia de peso²⁰. A través de reportes de casos se ha observado la asociación entre el nicorandil y la ocurrencia de úlceras orales, anales y estomatitis^{3,20}.

Se encuentra contraindicado el consumo concomitante de nicorandil con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (como el sildenafil, vardenafil, tadalafil)²⁰. Estos medicamentos son utilizados en la disfunción eréctil, ya que al aumentar las concentraciones de GMPc mediado por la inhibición

de la enzima encargada de su degradación, producen relajación del músculo liso y vasodilatación en los cuerpos cavernosos, favoreciendo la erección²². Como se mencionó previamente, a través de su grupo nitrato, el nicorandil estimula la guanilato ciclasa y por lo tanto, la producción de GMPc; de esta manera, la combinación de estos medicamentos potenciaría el efecto vasodilatador mediado por GMPc produciendo un efecto hipotensor mayor al deseado.

EFICACIA TERAPÉUTICA

La eficacia del nicorandil como antianginoso ha sido demostrada en distintos estudios, comparándolo incluso con otros medicamentos que comparten su mecanismo de acción, como lo son los nitratos^{23,24}. El principal estudio que evaluó el impacto del nicorandil en eventos cardiovasculares fue el estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego IONA (*Impact Of Nicorandil in Angina*), el cual tenía como objetivo evaluar la disminución de la frecuencia de eventos coronarios en hombres y mujeres con angina estable y factores de riesgo adicionales^{20,25}; el desenlace primario de eficacia evaluado estaba compuesto por los eventos: muerte por enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio no fatal y hospitalización no planeada por dolor torácico de origen cardíaco. Este estudio incluyó pacientes con enfermedad coronaria establecida, incluyendo infarto agudo de miocardio reciente, cirugía de revascularización miocárdica previa, cateterismo con evidencia de compromiso de arterias coronarias epicárdicas; o con prueba de esfuerzo positiva para isquemia con factores de riesgo cardiovasculares como hipertrofia ventricular izquierda, fracción de eyección menor o igual al 45%, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad arterial periférica; y excluyó a pacientes con inestabilidad cardiovascular o consumo concomitante de sulfonilúreas²⁵. Se reclutaron en total 5126 pacientes, que fueron aleatorizados en dos grupos, donde 2565 recibieron nicorandil (10mg dos veces al día por dos semanas, y luego 20mg bid hasta presentar uno de los eventos definidos como desenlace primario de eficacia), y 2561 recibieron placebo²⁵. El nicorandil redujo la incidencia de los eventos definidos como desenlace primario de eficacia (muerte por enfermedad coronaria, infarto agudo del miocardio no fatal y tasa de hospitalización no planeada por dolor torácico de origen cardíaco), disminuyendo el riesgo relativo hasta en un 17%; además, los pacientes que recibieron nicorandil presentaron un riesgo 21%

menor de presentar síndrome coronario agudo y 14% menor de experimentar un evento cardiovascular comparado con el placebo²⁵. Recientemente, se ha demostrado que el nicorandil también ejerce un efecto antiaterogénico por mecanismos distintos a las estatinas.

Actualmente, el nicorandil tiene un nivel de recomendación clase I como medicamento antianginoso de segunda línea, indicado en combinación con betabloqueadores o antagonistas de canales de calcio cuando no hay un adecuado control con medicamentos de primera línea; y como monoterapia en casos de intolerancia o contraindicación a los betabloqueadores o antagonistas de canales de calcio^{7,8}. El nicorandil no se encuentra disponible ni aprobado en Estados Unidos^{3,21}. En Colombia, se encuentra aprobada la presentación de tabletas de 5mg como medicamento antianginoso.

TRIMETAZIDINA

FARMACODINAMIA

La trimetazidina es un derivado de piperazina (Ver Figura 5) que actúa modificando el metabolismo anaerobio que se presenta durante la isquemia miocárdica, mejorando la producción de ATP y disminuyendo las consecuencias asociadas a la acidosis intracelular, como la sobrecarga de Calcio intracelular y la producción de especies reactivas de oxígeno^{27,28}. Como se mencionó previamente, el miocito obtiene la mayor parte de su energía por la betaoxidación, sin embargo, esta vía metabólica requiere más oxígeno en comparación con la oxidación de carbohidratos para producir la misma cantidad de ATP^{14,27}. El mecanismo de acción de la trimetazidina es la inhibición de la 3-cetoacil-CoA tiolasa, una enzima involucrada en el último paso del metabolismo de ácidos grasos^{3,27,28}. Al inhibir esta enzima, se promueve el cambio del metabolismo miocárdico hacia la oxidación de carbohidratos, favoreciendo la síntesis de ATP en condiciones de menor requerimiento de oxígeno y disminuyendo la producción de lactato a partir del piruvato³. De esta manera, el fármaco potencia el metabolismo energético del miocardio y disminuye la glicólisis anaeróbica y la acidosis celular, mejorando la función contráctil durante la isquemia, sin tener efecto sobre la demanda ni el aporte miocárdico de oxígeno²⁷.

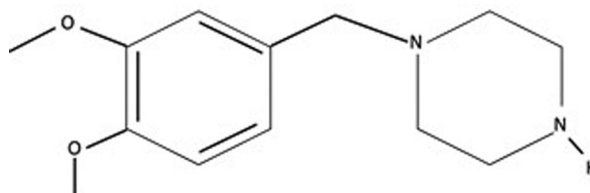


Figura 5. Estructura química de la trimetazidina

Fuente: Autores

FARMACOCINÉTICA

La trimetazidina se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad de aproximadamente 85%. Tiene una vida media de 6,5 horas y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 3 horas. Tiene una baja unión a proteínas plasmáticas (20%) y se elimina principalmente por vía renal (60% sin biotransformarse)²². Aunque no requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos ni en insuficiencia renal, sí se ha demostrado acumulación del fármaco en pacientes de edad avanzada con disminución en la depuración renal²⁹. No se cuenta con estudios en pacientes embarazadas ni durante la lactancia; asimismo, tampoco se han demostrado interacciones medicamentosas²⁹.

EFFECTOS ADVERSOS

En los principales estudios con trimetazidina se han reportado como reacciones adversas asociadas al medicamento náuseas, vómito, epigastralgia, fatiga y reacciones alérgicas³⁰, sin embargo, no existe mucha diferencia en la incidencia de estos efectos adversos en comparación con el grupo placebo³¹. El perfil de seguridad y la tolerabilidad con la trimetazidina se ha explicado en parte por la inhibición de carácter parcial de la enzima 3-cetoacil-CoA tiolasa, ya que en concentraciones plasmáticas clínicamente efectivas solo se encuentra inhibida en un 20 a 40% de su actividad²⁷.

En el 2009, la Comisión Nacional Francesa de Farmacovigilancia emitió un reporte indicando que el tratamiento con trimetazidina se asociaba con la aparición o exacerbación de síntomas parkinsonianos³. A partir de ese reporte, la EMA realizó una revisión del perfil de seguridad y efectividad de la trimetazidina, y determinó que este medicamento se asociaba con trastornos del movimiento como parkinsonismo, temblor,

inestabilidad en la marcha y síndrome de piernas inquietas³².

La trimetazidina se encuentra contraindicada en pacientes con enfermedad de Parkinson, pacientes ancianos, con insuficiencia renal severa, embarazo o lactancia. Se debe suspender el medicamento si el paciente presenta alguno de los trastornos del movimiento mencionados.

EFICACIA TERAPÉUTICA

En un metaanálisis publicado en Cochrane³¹, se realizó una revisión sistemática de 23 ensayos clínicos aleatorizados de trimetazidina en 1378 pacientes con angina de pecho estable³¹. El tratamiento con trimetazidina se asoció a una disminución en la frecuencia de los episodios anginosos por semana en un 40%, así como una disminución en el consumo de nitratos y un aumento en el tiempo para el desarrollo de depresión del segmento ST, independientemente de si se encuentra como monoterapia o combinado con otros antianginosos³¹. En comparación con otros medicamentos antianginosos, se ha demostrado la superioridad de la trimetazidina sobre los nitratos, sin obtener resultados estadísticamente significativos con el resto de medicamentos³¹. Recientemente, distintos metaanálisis publicados han demostrado resultados similares en cuanto a la eficacia de trimetazidina en angina de pecho estable. En el estudio de Peng *et al.*³³ se incluyeron 13 estudios con un total de 1628 pacientes, en el cual la trimetazidina se asoció con un menor número promedio de episodios de angina semanal, menor uso de nitratos de corta acción y mayor tolerancia al ejercicio. Similarmente, Danchin *et al.*³⁴ incluyó 25 estudios con 19028 pacientes tratados con trimetazidina como monoterapia o en combinación con betabloqueadores; se evidenció una mejoría en los parámetros de tolerancia al ejercicio y una reducción en los episodios de angina por semana.

La trimetazidina se encuentra indicada en el manejo de la angina de pecho estable como monoterapia en pacientes que no toleren, o se encuentren contraindicados los betabloqueadores, o antagonistas del calcio, o en combinación con antianginosos de primera línea en pacientes que persistan sintomáticos a pesar del manejo instaurado^{7,8}. A partir de la revisión realizada por la EMA, se determinó que en angina estable, los beneficios de la trimetazidina continúan siendo

superiores a sus riesgos y debe administrarse como tratamiento sintomático coadyuvante a otras alternativas de primera línea³². En Colombia, la trimetazidina se encuentra disponible y aprobada como tratamiento antianginoso, bajo las recomendaciones dadas por la EMA. La trimetazidina no se encuentra aprobada en Estados Unidos por la FDA.

OTRAS INDICACIONES

La trimetazidina podría constituir una alternativa terapéutica en el manejo de la falla cardíaca, ya que se ha demostrado que mejora la función contráctil del miocardio, disminuye la progresión de la enfermedad y mejora el pronóstico en los pacientes²⁸. Además del mecanismo de acción mencionado, estudios experimentales sugieren que la trimetazidina puede inhibir la fibrosis cardíaca que se presenta en la falla cardíaca³⁵. En un metaanálisis se realizó una revisión sistemática de 17 ensayos clínicos aleatorizados comparando la trimetazidina versus el placebo en 955 pacientes con falla cardíaca, encontrando una disminución en todas las causas de mortalidad (RR 0,29), probabilidad de eventos cardiovasculares y hospitalización (RR 0.42), mejoría de la fracción de eyección, de la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) y tolerancia al ejercicio en el grupo de pacientes que recibieron trimetazidina²⁸.

De igual forma, se ha demostrado la eficacia de la trimetazidina para el manejo sintomático del vértigo en la enfermedad de Ménière. Por medio de ensayos clínicos aleatorizados se comparó la eficacia entre la betahistidina y la trimetazidina, encontrando una disminución en la duración e intensidad de los episodios de vértigo en los pacientes que recibieron trimetazidina, por lo que constituye una alternativa terapéutica aprobada en esta enfermedad³⁶. Sin embargo, a partir de la revisión realizada por la EMA sobre los efectos adversos asociados a la trimetazidina, se llegó a la conclusión de que en la enfermedad de Ménière, el riesgo excede al beneficio, por lo que la trimetazidina ya no se encuentra indicada en estos pacientes³².

IVABRADINA

FARMACODINAMIA

La ivabradina es un agente que disminuye la frecuencia cardíaca por medio de la inhibición selectiva y específica de la corriente I_f en las células

marcapasos del nodo sinusal, reduciendo así el consumo de oxígeno miocárdico y mejorando la perfusión coronaria durante la diástole^{37,38} (Ver Figura 6). El origen de la actividad eléctrica espontánea del corazón ocurre en las células marcapasos del nodo sinusal, por medio de la despolarización diastólica espontánea que acerca el potencial de membrana en reposo hacia el umbral, llevando a la generación de potenciales de acción que se propagan por el miocardio y producen la contracción ventricular, es decir, el latido cardíaco³⁷. Entre las corrientes iónicas involucradas en la generación de la despolarización diastólica espontánea están la disminución en la corriente de flujo de Potasio⁺ (I_K), la activación de la corriente de entrada “funny” (I_f), y la activación de las corrientes de Calcio²⁺ de larga duración y transitoria (I_{CaL} e I_{CaT} , respectivamente)³⁷. La corriente I_f , descubierta en 1979, es una corriente mixta de entrada de Sodio⁺ y K⁺ activada durante la fase de hiperpolarización del potencial de acción, y se denominó “funny” por el comportamiento distintivo de este canal iónico, ya que se activa durante la hiperpolarización y no en la fase de despolarización, como la mayoría de canales iónicos³⁷. La corriente I_f determina la pendiente de la despolarización diastólica espontánea, por lo que constituye la principal corriente que determina el intervalo de tiempo entre la generación de los potenciales de acción en las células marcapasos³⁷. El mecanismo de acción de la ivabradina es la inhibición del canal iónico f, evitando la apertura del mismo y la generación de la corriente de entrada. Como consecuencia, va a haber una reducción en la pendiente de despolarización diastólica espontánea aumentando el intervalo de tiempo entre los potenciales de acción, disminuyendo la contracción miocárdica y la frecuencia cardíaca^{37,38}. De esta manera, la ivabradina constituye un medicamento con efecto cronotrópico negativo por un mecanismo distinto a los beta bloqueadores, sin afectar el inotropismo ni la tensión arterial^{37,38}.

FARMACOCINÉTICA

La ivabradina se absorbe rápida y completamente después de su administración oral, alcanzando concentración plasmática máxima en una hora³⁸. Se ha observado que los alimentos aumentan las concentraciones plasmáticas entre un 20 a 30%, por lo que se recomienda administrar la ivabradina con los alimentos³⁸. Su vida media es de 11 horas. Se metaboliza a nivel hepático e intestinal por oxidación a través del sistema CYP3A4, produciendo un metabolito activo N-desmetilado³⁸ el cual tiene baja

afinidad por el CYP3A4, por lo que no induce ni inhibe el sistema enzimático ni modifica sus sustratos³⁸, pero se debe evitar la administración concomitante con medicamentos inductores o inhibidores de esta enzima. Se elimina por vía fecal y renal, y tan solo el cuatro por ciento se elimina sin cambios por la orina³⁸. No se debe administrar en pacientes embarazadas ni durante la lactancia ya que estudios en animales han demostrado concentraciones del fármaco en la leche materna y posibles efectos teratogénicos relacionados con la ivabradina³⁸.

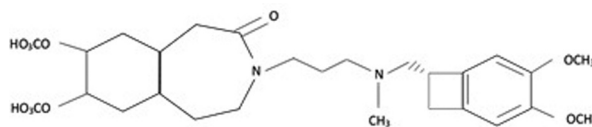


Figura 6. Estructura química de la ivabradina

Fuente: Autores

EFFECTOS ADVERSOS

La reacción adversa medicamentosa más frecuente asociada con la ivabradina son los fosfenos, presentándose hasta en un 14,5%^{3,39}. Generalmente, aparecen en los primeros dos meses de tratamientos, pueden ser de intensidad leve a moderada y resuelven durante el tratamiento (77,5%)³⁹. La aparición de los fosfenos se encuentra relacionada con la inhibición de la corriente I_h en la retina, que participa en la respuesta a estímulos luminosos de alta intensidad^{3,39}.

Otro efecto adverso común con la ivabradina es la bradicardia (3,3%), presentándose durante los primeros dos a tres meses de tratamiento^{3,39}, hasta un 0,5% de los pacientes pueden presentar bradicardia severa (frecuencia cardíaca menor a 40 latidos por minuto)^{3,39}.

La ivabradina se encuentra contraindicada en pacientes con falla cardíaca aguda o crónica agudizada, enfermedad del nodo, síndrome coronario agudo, bradicardia severa y bloqueo AV³⁹.

EFICACIA TERAPÉUTICA

La ivabradina presenta una eficacia como medicamento antianginoso similar a los betabloqueadores. En un ensayo clínico aleatorizado, comparado con placebo, se aleatorizaron en dos grupos 939 pacientes con angina estable para recibir ivabradina (5mg cada 12hrs por 4 semanas y luego entre 7,5 y 10 mg cada 12 horas por 12 semanas) o

atenolol (50 mg día por 4 semanas, y luego 100 mg día por 12 semanas) durante 16 semanas, donde se encontró que no existe diferencia significativa en tolerancia al ejercicio, frecuencia de los episodios de angina y consumo de nitratos entre ambos grupos⁴⁰. La adición de ivabradina en pacientes con angina estable recibiendo betabloqueadores se asocia a una mejoría en la tolerancia al ejercicio sin efecto sobre la frecuencia en los episodios de angina, como se demostró en un ensayo clínico aleatorizado con 889 pacientes recibiendo atenolol (50 mg día) en quienes el beta bloqueador se combinó con ivabradina (5mg cada 12hrs por 2 meses y luego 7,5mg día por 2 meses) o placebo durante 4 meses. El grupo que recibía atenolol e ivabradina tuvo un aumento en la tolerancia al ejercicio de 24,3 segundos *versus* 7,7 segundos en los pacientes con atenolol y placebo, con una frecuencia de episodios de angina de 0,9 por semana en ambos grupos⁴¹.

El estudio BEAUTIFUL⁴², un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, demostró que la ivabradina no se asocia con una mejoría en los desenlaces primarios cardiovasculares (mortalidad cardiovascular, ingreso hospitalario y revascularización coronaria) en pacientes con enfermedad coronaria y fracción de eyección menor al 40%⁴². Sin embargo, en análisis de subgrupos derivados del estudio BEAUTIFUL, se encontró que la ivabradina se asocia a una disminución en el ingreso hospitalario por infarto agudo de miocardio en pacientes con angina de pecho estable⁴³.

Actualmente, la ivabradina se encuentra aprobada por la EMA en pacientes con angina de pecho estable que no toleren o en quienes se encuentren contraindicados los medicamentos de primera línea; además, se puede combinar con betabloqueadores en pacientes sin adecuado control sintomático con estos medicamentos con frecuencia cardíaca mayor a 60 latidos por minuto. En Colombia, la ivabradina se encuentra aprobada por el Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en su presentación de tabletas de 5mg, para pacientes con angina de pecho estable con ritmo sinusal que presenten intolerancia o contraindicación a los betabloqueadores. La ivabradina no se encuentra disponible en Estados Unidos.

OTRAS INDICACIONES

La *European Society of Cardiology* recomienda el uso de ivabradina para disminuir el riesgo de

hospitalización por falla cardíaca en pacientes con fracción de eyección menor al 35%, frecuencia cardíaca mayor a 75 latidos por minuto y que persisten sintomáticos con clase funcional NYHA II – IV a pesar del tratamiento con betabloqueadores, IECA/ARA – II y un antagonista del receptor de aldosterona. En el estudio SHIFT⁴⁴, 6558 pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección menor a 35% en ritmo sinusal fueron aleatorizados para recibir ivabradina (2,5 – 7,5mg cada 12 horas) o placebo con un seguimiento promedio de 22.9 meses; en los resultados, hubo una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad por falla cardíaca (3% *versus* 5%) e ingresos hospitalarios (agudización de falla cardíaca 16% *versus* 21%; por cualquier causa cardiovascular 30% *versus* 34%) en el grupo de ivabradina. Además, en un análisis de subgrupo derivado del estudio SHIFT, se encontró una disminución en el riesgo de hospitalizaciones recurrentes por falla cardíaca agudizada en los pacientes que recibieron ivabradina⁴⁵.

Aunque la ivabradina no tiene ninguna indicación aprobada en pacientes con taquiarritmias, en un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se comparó la ivabradina (5mg cada 12 horas) con el placebo durante 6 semanas en 21 pacientes con taquicardia supraventricular inapropiada (definida como la presencia de palpitaciones no paroxísticas en reposo y/o durante la fase inicial del ejercicio asociada a un aumento en la frecuencia cardíaca desproporcionada a la necesidad fisiológica), obteniendo como resultado una mejoría de la sintomatología hasta en un 70%, mayor tolerancia al ejercicio y control de la frecuencia cardíaca en los pacientes que recibían ivabradina⁴⁶.

RANOLAZINA

FARMACODINAMIA

La ranolazina es una toxina racémica de anemona, derivada de piperazina la cual tiene porción de enantiómeros R-(+) y S-(-) soluble en metanol y poco soluble en agua⁴⁷. Dentro de su fórmula química contiene dimetilfenil, un grupo hidroxilo y un grupo metoxifenil propil (Ver Figura 7)⁴⁸. Presenta un novedoso mecanismo de acción, aún en conocimiento, que consiste en la inhibición de la corriente tardía de sodio en células cardíacas. La inhibición que realiza es selectiva y reduce la acumulación intracelular de Na⁺⁴⁷⁻⁵¹.

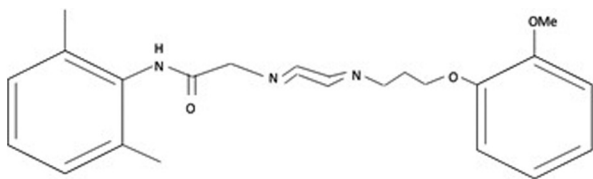


Figura 7. Estructura química de la ranolazina

Fuente: Autores

La ranolazina actúa inhibiendo la corriente tardía de Na^+ , evitando la prolongación del potencial de acción con las subsecuentes alteraciones electrofisiológicas previamente descritas; esto a su vez genera relajación del miocardio, aumento de la distensibilidad ventricular, mejora del aporte de oxígeno y el equilibrio electrofisiológico intracelular. Su mecanismo de acción es independiente de la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea^{47,49,51}, lo cual lo hace un medicamento importante en pacientes con bradicardia, hipertensión, o angina crónica inestable. En corazones caninos, se observó que ranolazina inhibe el pico de corriente de Na^+ a altas concentraciones y además inhibe el componente rápido de la corriente de salida de potasio que presenta rectificación interna (I_{Kr}), encargada de la repolarización celular en la fase 3 del potencial de acción que prolonga el potencial de acción a nivel epicárdico y endocárdico (dispersión transmural de la repolarización)^{47,49}. Los mecanismos de acción alternativos encontrados de la acción antianginosa son la estimulación de la oxidación de glucosa y la inhibición de la oxidación de ácidos grasos⁵², que es mayor con concentraciones terapéuticas altas, pero aún se desconoce el mecanismo. Tiene baja afinidad por los receptores β_1 y β_2 adrenérgicos y provee un control glicémico en paciente con diabetes y angina estable crónica por reducción de la hemoglobina glicosilada⁴⁷ por mecanismos de acción aún no especificados, pero en modelos experimentales se ha observado un aumento de liberación de insulina estimulada por glucosa en las células del páncreas⁴⁹.

FARMACOCINÉTICA

Viene en presentación de tableta para vía oral de 500mg e intravenosa. Por vía oral su absorción es altamente variable 30-50%^{51,52} y es metabolizada en el intestino y el hígado. Su biodisponibilidad es del 73%⁴⁷ y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 2-6 horas^{47,49}. Su absorción no se afecta con la ingesta de alimentos⁵².

Tiene una unión a proteínas aproximadamente del 62% (principalmente a la glicoproteína α_1 -ácida y poco

a la albumina⁴⁷. Presenta un volumen aparente de distribución de 2,5 l/kg y se biotransforma en el hígado a través del citocromo P450⁴⁹. Es metabolizada por la CYP3A4 y una contribución menor del CYP2D6⁵⁰. El 5% es excretado sin ser metabolizado por el hígado⁵⁰. El volumen de distribución es variable y el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de 0 a 12 horas (su administración máxima es 500 mg cada 12 horas) es de 137 000 ng*h/mL⁴⁷.

La vida media es de 7 horas y su eliminación es principalmente renal con un 25% eliminado en heces. Se debe tener precaución según el estado de salud del paciente y la edad. En pacientes adultos mayores con peso menor a 60 kg y con clasificación de la NYHA clase III o IV, donde las concentraciones de la AUC, la concentración máxima y la concentración plasmática aumentan significativamente en 76% se debe reducir la dosis. Está contraindicada en pacientes renales con aclaramiento de creatinina menor a 30ml/min (menor 1,8L/h)⁴⁷.

EFFECTOS ADVERSOS

Se ha reportado que el tratamiento con ranolazina a largo y corto plazo es tolerado en pacientes con angina estable crónica acorde con los resultados de los estudios MARISA (por sus siglas en inglés *Monotherapy Assesment of Ranolazine in Stable Angina Trial*)⁵², CARISA (por sus siglas en inglés *Combination Assesment of Ranolazine in Stable Angina*)⁵³ y ERICA (por sus siglas en inglés *Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina*)⁵⁴. Se presentaron efectos adversos 4% veces más con ranolazina que con placebo⁵¹. Los principales efectos adversos encontrados en los estudios fueron principalmente náuseas (4,4%), vómito (6,2%), astenia, constipación (4,5%) y cefalea (5,5%) con dosis entre 500 y 1000 mg^{51,56}. Por encima de 1000 mg era pobremente tolerado desde el inicio del tratamiento⁵¹, sin embargo en el estudio MERLIN- TIMI (por sus siglas en inglés *Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes*) en pacientes que usaban dosis de hasta 1000-1500 mg fueron toleradas⁵⁵. En pacientes mayores de 65 años se presentaban con mayor frecuencia los efectos adversos⁴⁷. Se ha reportado síncope en pacientes con dosis de 3000 mg día (3/175 en MARISA, 5/823 en CARISA, así como reportes de infarto agudo de miocardio y falla cardiaca en 0,4%, y extrasístoles ventriculares en 1.1%⁵⁰.

Con respecto a los cambios a nivel del electrocardiograma se ha observado que la

ranolazina prolonga el intervalo QTc y la duración del potencial de acción, sin embargo en los estudios de CARISA y ROLE no se observaron casos de *torsades de pointes*, solamente en el estudio MERLIN-TIMI se presentaron dos casos, uno con placebo y otro con el medicamento⁵⁵. Sin embargo, en pacientes con prolongación conocida del intervalo QTc con historia de taquicardia ventricular no se recomienda⁵². Se ha usado en pacientes con síndrome QT largo congénito en quienes se ha evidenciado que el medicamento tiene efecto en la corriente de rápida de Na⁺ mejorando la relajación ventricular con efecto lusitrópico positivo⁴⁹.

Con respecto a precauciones e interacciones, el medicamento se debe usarse a dosis ajustadas en pacientes con tratamiento conjunto con fármacos que inhiben moderadamente (eritromicina, fluconazol) o marcadamente (ketokonazol, voriconazol, inhibidores de la proteasas del HIV, claritromicina, nefazodona) los sistemas CYP3A4 y CYP2D6, porque pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la ranolazina. En cambio, se debe evitar combinarlos con inductores del metabolismo como rifampicina o fenitoína. La ranolazina aumenta las concentraciones plasmáticas de digoxina, por lo que se debe reducir la dosis y los fármacos que inhiben la glucoproteína P, como verapamilo, ciclosporina y/o quinidina, aumentan las concentraciones de la ranolazina^{48,49}. No se recomienda su uso en el embarazo (Categoría C), en la lactancia o en pediatría, ni en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en insuficiencia renal grave o en pacientes que requieran manejo con antiarrítmicos de la clase IA y III que prolonguen el intervalo QTc⁴⁸.

EFICACIA TERAPÉUTICA

Los estudios que se han realizado con ranolazina son múltiples y han evaluado principalmente el manejo de la angina estable crónica como monoterapia y en combinación con otras terapias antianginosas. Los tres estudios mencionados anteriormente, MARISA, CARISA y ERICA evaluaron la eficacia de la ranolazina oral. Los pacientes incluidos en los estudios fueron mayores de 18 o 21 años y se hicieron seguimientos a corto plazo⁴⁷. El estudio a largo plazo más reconocido ha sido el MERLIN-TIMI, el cual evaluó 36 estudios cuyo objetivo era el manejo de pacientes con angina de pecho estable⁵⁵.

No se incluyeron pacientes en los estudios con clasificación NYHA clase III o IV, revascularizados 2

meses antes o con intervalo QTc mayor a 500 ms o como antecedente conocido. En el estudio MARISA se evaluaron pacientes manejados con ranolazina oral como monoterapia a dosis de 500, 1000 y 1500 mg BID⁵². Los objetivos del estudio fueron determinar la relación dosis-respuesta, el potencial antianginoso y la tolerancia al ejercicio, demostrándose que el paciente mejoraba su capacidad cardiaca por aumento en la duración del ejercicio, disminución del tiempo de aparición de angina, sin efectos a nivel de la presión sanguínea o la frecuencia cardiaca. Los hallazgos estuvieron de acuerdo a la dosis, a mayor concentración de ranolazina en plasma mayor duración de ejercicio⁵². En el estudio CARISA, fueron 823 pacientes distribuidos en 3 grupos: 269 recibieron placebo, 279 se les administró dosis de 750 mg dos veces al día y 275 recibieron 1000 mg dos veces al día con terapia concomitante con atenolol 50 mg diarios, diltiazem 180 mg diario o amlodipino 5 mg día y se demostró mejoría en el tiempo de ejercicio, disminución episodios de angina, en los picos de ejercicio el tiempo de depresión del segmento ST en el electrocardiograma, en el uso de nitroglicerina y los cambios en la escala de Angina de Seattle (SAQ, por sus siglas en inglés) reportando mayores puntajes lo que indica mejor nivel funcional⁵³. El estudio ERICA incluyó 565 pacientes, aleatorizados en dos brazos, uno placebo y el otro de tratamiento con ranolazina; aquellos pacientes aleatorizados al brazo de ranolazina recibieron 500 mg dos veces al día durante la primera semana y posteriormente se aumentó la dosis a 1000 mg dos veces al día durante las siguientes 6 semanas. Ambos grupos recibieron tratamiento combinando con amlodipino 10 mg día. Se encontraron resultados similares en la disminución de episodios de angina y disminución en el uso de nitroglicerina que los estudios anteriores⁵⁴.

El estudio MERLIN-TIMI se evaluaron pacientes con comorbilidades y con riesgo cardiovascular alto por la clasificación del TIMI (por sus siglas en inglés *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) para síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, quienes recibieron terapia convencional y se administró ranolazina intravenosa en esquema bolo de 200 mg seguido de 80 mg/hora y manejo oral con 1000 mg cada 12 horas. Los resultados fueron que no hubo diferencias significativas entre placebo y ranolazina en la incidencia de muerte cardiovascular pero si redujo la incidencia de isquemia recurrente en el grupo de tratamiento. Además, se demostró que las arritmias eran menos comunes con ranolazina⁵⁵.

Ranolazina está aprobado por la FDA y la EMA para el manejo de angina de pecho crónica a dosis de 500, 750 y 1000 mg dos veces al día, es bien tolerado y sus efectos adversos no son letales^{56,57}. No se presentaron muertes relacionadas con el tratamiento, pero se debe tener precaución en el manejo de angina de pecho estable en pacientes con síndrome de QTc prolongado y está contraindicado en pacientes en tratamiento con inhibidores de CYP3A o inductores del metabolismo, y en cirrosis hepática^{56,57}. En Colombia, este medicamento no está aprobado.

CONCLUSIONES

La angina de pecho es una patología que se desencadena por la interacción de diferentes mecanismos fisiopatológicos que involucran la célula miocárdica y alteraciones eléctricas y metabólicas dentro del organismo. Clásicamente, el tratamiento de la angina son los nitratos, los beta bloqueadores y antagonistas de canales de calcio; no obstante, a medida que la fisiopatología de la enfermedad es descubierta se han identificado nuevos blancos terapéuticos encaminados a nivel celular y molecular en la célula cardíaca para optimizar la demanda y oferta de oxígeno, la generación de ATP y el equilibrio químico y eléctrico; el nicorandil, la trimetazidina, la ivabradina y la ranolazina se consideran nuevos fármacos antianginosos y se encuentran aprobados como medicamentos complementarios para el manejo de esta patología. Aunque se ha demostrado la eficacia y seguridad de estos medicamentos por medio de estudios clínicos robustos, los betabloqueadores y antagonistas de canales de calcio continúan siendo el manejo de primera línea para la angina de pecho estable mientras que los nuevos antianginosos constituyen el manejo de segunda línea en pacientes que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento de primera línea o en aquellos pacientes que presentan intolerancia y/o alguna contraindicación a los betabloqueadores o antagonistas de canales de calcio; adicionalmente, en ninguno de los estudios clínicos de los nuevos antianginosos se realizó alguna comparación cabeza a cabeza con los fármacos de primera línea para demostrar superioridad o al menos no inferioridad desde el punto de vista clínico y de eficacia.

Por otro lado, la disponibilidad de los nuevos antianginosos aumenta las alternativas terapéuticas cuando nos enfrentamos a pacientes con una patología de difícil control o con múltiples

comorbilidades que constituyen un desafío en la práctica clínica habitual. Es importante individualizar el tratamiento en cada paciente, de acuerdo al mecanismo de acción, la farmacocinética y el perfil de seguridad de cada uno de estos medicamentos. Por ejemplo, la trimetazidina puede ser útil en pacientes con angina de pecho estable y falla cardíaca concomitante que presente poca tolerancia al ejercicio; por medio su mecanismo de acción metabólico, la trimetazidina favorece la síntesis de ATP en condiciones de menor requerimiento de oxígeno y por lo tanto mejora la tolerancia al ejercicio, lo cual puede ser una alternativa para los pacientes con intolerancia a los medicamentos digitales (como la digoxina). Sin embargo, este medicamento no se debe usar en pacientes con enfermedad de Parkinson. La ivabradina, por medio de un mecanismo de acción novedoso, tiene un efecto cronotrópico negativo sin afectar el inotropismo ni la tensión arterial. Puede ser de utilidad en pacientes con taquiarritmias concomitantes o en pacientes con falla cardíaca (incluso en combinación con betabloqueadores) por su efecto beneficioso en la disminución de hospitalizaciones por esta patología; no se debe usar en pacientes con bradiarritmias, por su efecto a nivel del nodo sinusal, ni en pacientes con falla hepática. Por el contrario, la ranolazina no afecta el cronotropismo cardíaco ni la tensión arterial por lo que se puede usar en pacientes con bradiarritmias y/o hipertensión arterial concomitante, e incluso se ha estudiado su utilidad en síndrome coronario agudo; no obstante, se debe tener cuidado en pacientes con alteración renal y se debe vigilar la prolongación del QTc observado con el tratamiento con ranolazina. A medida que aumente el uso de los nuevos antianginosos y la experiencia clínica con los mismos, se va a ir construyendo el perfil clínico del “paciente ideal” con angina de pecho para cada medicamento.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores manifiestan que no presentan conflicto de intereses para este artículo. Aunque todos los autores tienen algún tipo de vínculo laboral con la industria farmacéutica mencionada en la filiación institucional (Carlos Calderón también es consultor científico de Merck S.A.), la realización del artículo tuvo una finalidad netamente académica (no estuvo ligada a una actividad laboral, se realizó por fuera del horario laboral y sin financiación alguna de la industria farmacéutica).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. The global burden of disease. 2008 Update Report. [En línea] Geneva: World Health Organization; 2008. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2008/np11/es/>
2. Ministerio de Salud. Indicadores Básicos 2010: Situación de Salud en Colombia. [En línea] 2010. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Indicadores%20B%C3%A1sicos%202010.pdf>
3. Gayet JL, Paganelli F, Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(10):536-44.
4. Arrebola-Moreno A, Dungu J, Kaski JC. Treatment strategies for chronic stable angina. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(18):2833-44.
5. Parker JD, Parker JO. Stable angina pectoris: the medical management of symptomatic myocardial ischemia. *Can J Cardiol.* 2012;28(2 Suppl):S70-80.
6. Dvir D, Battler A. Conventional and novel drug therapeutics to relief myocardial ischemia. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010;24(4):319-23.
7. Fox K, García MAA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27(11):1341-81.
8. Henderson RA, O'Flynn N, Guideline Development Group. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart.* 2012;98(6):500-7.
9. Fraker TD, Fihn SD, 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee, American College of Cardiology, American Heart Association, Gibbons RJ, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 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 Writing Group to devel. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(23):2264-74.
10. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina I: approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:635-56.
11. Chaitman BR, Sano J. Novel therapeutic approaches to treating chronic angina in the setting of chronic ischemic heart disease. *Clin Cardiol.* 2007;30(2 Suppl 1):125-30.
12. O'Rourke RA. Alternative strategies for the management of chronic stable angina. *Curr Probl Cardiol.* 2010;35(8):384-446.
13. Jawad E, Arora R. Chronic stable angina pectoris. *Dis Mon.* 2008;54(9):671-89.
14. Pepine CJ, Nichols WW. The pathophysiology of chronic ischemic heart disease. *Clin Cardiol.* 2007;30(2 Suppl 1):14-9.
15. Aguiar-Souto P, González-Juanatey JR. Angina crónica estable: fisiopatología y formas de manifestación clínica. *Rev Esp Cardiol Sulp.* 2010;10(B):11-21.
16. Hale SL, Shryock JC, Belardinelli L, Sweeney M, Kloner RA. Late sodium current inhibition as a new cardioprotective approach. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;44(6):954-67.
17. Bers DM, Barry WH, Despa S. Intracellular Na⁺ regulation in cardiac myocytes. *Cardiovasc Res.* 2003;57(4):897-912.
18. Kane GC, Liu XK, Yamada S, Olson TM, Terzic A. Cardiac KATP channels in health and disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38(6):937-43.
19. Barbato JC. Nicorandil: the drug that keeps on giving. *Hypertension.* 2005;46:647-8.
20. Simpson D, Wellington K. Nicorandil: a review of its use in the management of stable angina pectoris, including high-risk patients. *Drugs.* 2004;64(17):1941-55.
21. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:749-74.
22. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A, Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica.* 18th ed. Editorial Médica Panamericana; 2009. 441-54.
23. IONA Study Group. Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses. *Heart.* 2004;90(12):1427-30.
24. Zhu WL, Shan YD, Guo JX, Wei JP, Yang XC, Li TD, et al. Double-blind, multicenter, active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. *Circ J.* 2007;71(6):826-33.
25. 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(9314):1269-75.
26. Izumiya Y, Kojima S, Kojima S, Araki S, Usuku H, Matsubara J, et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis.* 2011;214(2):415-21.
27. Stanley WC, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003;17(2):133-45.
28. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011;97(4):278-86.
29. Barré J, Ledudal P, Oosterhuis B, Brakenhoff JPG, Wilkens G, Sollie FAE, et al. Pharmacokinetic profile of a modified release formulation of trimetazidine (TMZ MR 35 mg) in the elderly and patients with renal failure. *Biopharm Drug Dispos.* 2003;24(4):159-64.
30. 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.* *Eur Heart J.* 2001;22(24):2267-74.
31. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
32. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of medicines containing trimetazidine (20 mg tablets, 35 mg modified release tablet and 20 mg/ml oral solution). EMEA/H/A-31/1305. 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trimetazidine_31/WC500129195.pdf
33. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 2014;177(3):780-5.
34. Danchin N, Marzilli M, Parkhomenko A, Ribeiro JP. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology.* 2011;120(2):59-72.
35. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, Perrone-Filardi P, Volterrani M, Rosano GMC. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina--the VASCO-angina study. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1078-81.
36. Martini A, De Domenico F. Trimetazidine versus betahistine in Ménière's disease. A double blind method. *Ann d'oto-laryngologie Chir cervico faciale Bull la Société d'oto-laryngologie des hôpitaux Paris.* 1990;107 (Suppl):20-7.
37. Vilaïne JP. The discovery of the selective I(f) current inhibitor ivabradine. A new therapeutic approach to ischemic heart disease. *Pharmacol Res.* 2006;53(5):424-34.
38. European Medicines Agency. Procolaran (Ivabradin): EPAR summary for the public . EMEA/H/C/000597. 2006. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000597/WC500043585.pdf
39. Tardif J-C, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2005;26(23):2529-36.
40. Tardif J-C, Ponikowski P, Kahan T, ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2009;30(5):540-8.
41. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, 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(9641): 807-16.
42. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular

- outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2337-45.
43. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-85.
 44. Borer JS, Böhm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J*. 2012;33(22):2813-20.
 45. Cappato R, Castelvécchio S, Ricci C, Bianco E, Vitali-Serdoz L, Gneccchi-Ruscione T, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1323-9.
 46. Keating GM. Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs*. 2008;68(17):2483-503.
 47. U.S. Food and Drug Administration. Ranexa (Ranolazine) Label Information. 2006. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021526s000lbl.pdf
 48. Tamargo J, Amorós I, Barana A, González M, Dolz P, Gómez R, et al. Farmacología clínica de la ranolazina, un nuevo fármaco en el tratamiento de la angina crónica estable. *Rev Española Cardiol*. 2010;10(Supl.B):41-54.
 49. Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet*. 2008;372(9646):1335-41.
 50. Stone PH. Ranolazine: new paradigm for management of myocardial ischemia, myocardial dysfunction, and arrhythmias. *Cardiol Clin*. 2008;26(4):603-14.
 51. Sossalla S, Maier LS. Role of ranolazine in angina, heart failure, arrhythmias, and diabetes. *Pharmacol Therapeut*. 2012;133(3):311-23.
 52. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1375-82.
 53. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(3): 309-16.
 54. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang I-Z, Meng L. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3): 566-75.
 55. Morrow DA, Scirica BM, Karwadowska-Prokopczuk E, Skene A, McCabe CH, Braunwald E, et al. Evaluation of a novel anti-ischemic agent in acute coronary syndromes: design and rationale for the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes (MERLIN)-TIMI 36 trial. *Am Heart J*. 2006;151(6): 1186.e1-9.
 56. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, Murphy SA, Karwadowska-Prokopczuk E, Buros JL, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17): 1510-6.
 57. European Medicines Agency. Ranexa (Ranolazine): EPAR summary for the public. EMEA/H/C/805. 2009. Disponible en:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000805/WC500045940.pdf