

Pregunta 5. En pacientes adultos con síndrome coronario crónico, ¿se debería brindar los medicamentos antianginosos estándares (betabloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, nitratos de acción prolongada) como tratamiento inicial?

Introducción

Los betabloqueadores (BB) y bloqueadores de canales de calcio (BCC) son medicamentos importantes en el manejo del síndrome coronario crónico. Los BB inhiben la respuesta ante un estímulo adrenérgico bloqueando los receptores betaadrenérgicos dentro del miocardio, disminuyendo la frecuencia cardiaca, contractibilidad miocárdica y el gasto cardiaco, ocasionando una menor frecuencia de los episodios de anginas e incrementando la tolerancia al ejercicio (84).

Los BCC inhiben el flujo de calcio extracelular dentro de las células del miocardio y las células de las paredes musculares de los vasos, reduciendo la resistencia vascular periférica y por ende la presión arterial. Se clasifican en dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Los no dihidropiridínicos tienen su acción a nivel del miocardio e inhiben el sistema de conducción: nodo sinoauricular y auriculoventricular (85).

Los nitratos de acción prolongada relajan las células musculares de los vasos sanguíneos provocando vasodilatación, disminuyendo el consumo de oxígeno por el miocardio, sin embargo, desarrollan rápidamente tolerancia en los pacientes, por lo que su indicación suele ser como medicamentos de segunda línea (86).

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
5.1	Pacientes adultos con síndrome coronario crónico (anteriormente denominado angina estable)	Betabloqueadores / Bloqueadores de canales de calcio	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidad por todas las causas Mortalidad cardiaca <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Número de episodios de angina por semana Efectos adversos
5.2	Pacientes adultos con síndrome coronario crónico (anteriormente denominado angina estable) que no responden a la monoterapia con betabloqueadores	Betabloqueadores + Bloqueadores de canales de calcio/ Betabloqueadores + nitratos de acción prolongada	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Número de episodios de angina estable <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Consumo de nitroglicerina Tiempo total de duración del ejercicio

Búsqueda de RS:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontró que la guía NICE (2011-2016) (29) realizó una RS sobre esta pregunta. Además, se encontraron tres RS publicadas como artículos científicos: Shu et al (2012) (87), Belsey et al. (2015) (88) y Turgeon et al. (2018) (89). A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

RS	Puntaje en AMSTAR 2	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
RS de la Guía NICE (2012) *	12/16	Junio 2010	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Mortalidad cardiaca • Infarto de miocardio • Número de episodios de angina
Shu et al (2012)	12/16	Junio 2010	26 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Mortalidad cardiaca • Infarto de miocardio • Número de episodios de angina
Belsey et* al (2015)	5/16	Septiembre 2013	46 estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Mortalidad cardiaca • Infarto de miocardio • Número de episodios de angina
Turgeon* et al (2018)	10/16	Julio 2017	35 ECA	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Mortalidad cardiaca

*Esta RS no realizó metaanálisis.

Resumen de la evidencia:

PICO 5.1: Betabloqueadores vs bloqueadores de canales de calcio

- Mortalidad por todas las causas:
 - La RS de Shu (2012) realizó un metaanálisis de 3 ECA para este desenlace (87) (n=1484) encontró similar tasa de mortalidad en el grupo que recibió betabloqueadores en comparación con el grupo que recibió bloqueadores de canales de calcio (OR: 0.84, IC 95%: 0.49 - 1.44).
- Infarto de miocardio:
 - La RS de Shu (2012) realizó un metaanálisis de 7 ECA para este desenlace (87) (n=1484) encontró similar tasa de infarto de miocardio en el grupo que recibió betabloqueadores en comparación con el grupo que recibió bloqueadores de canales de calcio (OR: 1.08, IC 95%: 0.71 - 1.66).
- Número de episodios de angina:

- La RS de Shu (2012) realizó un metaanálisis de 4 ECA para este desenlace (87) (n=509) encontró menor número de episodios de angina por semana en el grupo que recibió betabloqueadores en comparación con el grupo que recibió bloqueadores de canales de calcio (MD: -1.05, IC 95%: -2.13 - 0.02).

PICO 5.2: Betabloqueadores + Nitratos vs Betabloqueadores + bloqueadores de canales de calcio:

- Número de episodios de angina estable:
 - El EC con grupos cruzados de Morse (n=27) (90) **reportó** mayor número de episodios de angina cuando se recibió nitratos de acción larga en comparación con recibir BCC (MD = 1.14; IC95% = 0.12 – 2.15).
- Consumo de nitroglicerina:
 - El EC con grupos cruzados de Morse (n=27) (90) **reportó** mayor consumo de nitroglicerina cuando se recibió nitratos de acción larga en comparación con recibir BCC (MD = 1.45; IC95% = 0.39 – 3.29).
- Tiempo total de duración de ejercicio:
 - El EC con grupos cruzados de Morse (n=27) (90) **reportó** menor tiempo total de duración de ejercicio cuando se recibió nitratos de acción larga en comparación con recibir BCC (MD = 46.85 IC95% = 8.7 – 85).

En agosto del 2023, se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), sin encontrar ninguna nueva RS. Tras discutirlo con el GEG, se concluyó que la evidencia que sustenta la recomendación en la primera versión de la guía se mantiene vigente, por lo que no se modificaría.

Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**).

Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

1. Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con los bloqueadores de canales de calcio, el tratamiento con beta 2 agonistas presentó:
 - Similar mortalidad por todas las causas (certeza de la evidencia: **baja**).
 - Similar porcentaje de infarto de miocardio (certeza de la evidencia: **moderado**).
 - Menor número de episodios de angina por semana (certeza de la evidencia: **moderado**).
- En comparación con los nitratos de acción larga, el tratamiento con bloqueadores de canales de calcio en los pacientes que ya recibían BB presentó:
 - Menos episodios de angina (certeza de la evidencia: **baja**).

- Menor consumo de nitroglicerina (certeza de la evidencia: **baja**).
 - Mayor tiempo total de duración del ejercicio (certeza de la evidencia: **moderada**).
 - **Conclusión:**
 - Los betabloqueadores son de similar eficacia que los bloqueadores de canales de calcio (certeza de la evidencia: **baja**).
 - Asociados a beta bloqueadores, los BCC tienen mayor eficacia que los nitratos de acción larga (certeza de la evidencia: **baja**).
2. **Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.
3. **Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG consideró que:
- Los pacientes con síndrome coronario crónico o angina estable no tendrían alguna preferencia específica por alguno de los medicamentos, pero sí hicieron énfasis en el control de los episodios de síndrome coronario crónico o angina estable para mejorar su calidad de vida.
 - **Conclusión:** los pacientes/familiares tienen preferencia por el medicamento que mejor controle sus episodios de angina
4. **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que:
- Los médicos especialistas en cardiología aceptarían utilizar ambas opciones de tratamiento y que la prescripción de cada una de ellas dependería de la tolerancia del paciente al medicamento.
 - **Conclusión:** Los médicos especialistas en cardiología aceptarían ambos medicamentos para el tratamiento de la síndrome coronario crónico o angina estable.
5. **Uso de recursos:** El GEG consideró que:
- Ambas clases de fármacos, betabloqueadores y bloqueadores de canales de calcio se encuentran disponibles dentro del petitorio de EsSalud y sus costos no generan un gasto adicional a EsSalud.
 - **Conclusión:** Betabloqueadores y bloqueadores de canales de calcio se encuentran disponibles en el petitorio de EsSalud.

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: En pacientes adultos con síndrome coronario crónico, los betabloqueadores y los bloqueadores de canales de calcio tuvieron similar beneficio a excepción del desenlace número de episodios de angina por semana, donde los betabloqueadores mostraron una leve superioridad, el GEG manifestó que la diferencia era casi nula entre ambas intervenciones.</p> <p>Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso de la intervención o del comparador.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En pacientes adultos con síndrome coronario crónico, sugerimos iniciar el tratamiento con un betabloqueador o un bloqueador de canales de calcio, teniendo en cuenta las comorbilidades, contraindicaciones, y preferencias del paciente.</p> <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>
<p>Dirección: En pacientes adultos con síndrome coronario crónico cuyos síntomas anginosos no se controlan con un betabloqueador, los nitratos de acción prolongada ocasionan más daños (mayor número de episodios de angina estable, menor tiempo de duración de ejercicio) que beneficios, en comparación con los bloqueadores de calcio asociados a betabloqueadores.</p> <p>Por ello, se emitió una recomendación a favor del uso del comparador.</p> <p>Fuerza: Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue condicional.</p>	<p>En pacientes adultos con síndrome coronario crónico cuyos síntomas anginosos no se controlen con un betabloqueador, sugerimos añadir un bloqueador de canales de calcio en lugar de un nitrato de acción prolongada.</p> <p>Consideraciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Al combinar un betabloqueador con un bloqueador de canales de calcio, use un dihidropiridínico (nifedipino de liberación prolongada o amlodipino). <p>Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕○○</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>El GEG consideró adecuado mencionar alcances adicionales sobre el manejo adecuado de los betabloqueadores durante los episodios de dolor torácico.</p> <p>Esto es precisado por la guía NICE 2016 (29) que destacan la importancia de un manejo adecuado y seguro de estos medicamentos.</p>	<p>Luego de haber iniciado o cambiado el tratamiento farmacológico, evalúe la respuesta al tratamiento, incluyendo cualquier efecto secundario, a las 2-4 semanas.</p>

Justificación	BPC
<p>Los betabloqueadores y los bloqueadores de canales de calcio tienen dosis iniciales que se pueden incrementar gradualmente hasta alcanzar la dosis máxima tolerada, lo que maximiza su efectividad sin causar efectos adversos inaceptables. La titulación personalizada permite un mejor control de los síntomas, como la angina, mientras se minimizan los efectos secundarios, siguiendo las pautas de ajuste de dosis individualizadas. Esto es precisado por la guía NICE 2016 (29)</p>	<p>Titule la dosis de acuerdo con los síntomas del paciente hasta la máxima dosis tolerable.</p>
<p>Los betabloqueadores y los bloqueadores de canales de calcio son tratamientos de primera línea para el síndrome coronario crónico, pero algunos pacientes pueden no tolerarlos debido a efectos secundarios (por ejemplo, fatiga o mareos). Esto es precisado por la guía NICE 2016 (29)</p>	<p>Si el paciente no tolera el betabloqueador o el bloqueador de canales de calcio como tratamiento inicial, considere cambiar al otro medicamento.</p>
<p>Si un paciente no puede tolerar ni betabloqueadores ni bloqueadores de canales de calcio, los nitratos de acción prolongada son una alternativa viable, ya que actúan aliviando la angina mediante la vasodilatación. Estos nitratos ayudan a mejorar la perfusión miocárdica y disminuir la carga de trabajo del corazón. Esto es precisado por la guía NICE 2016 (29)</p>	<p>En paciente que no toleren ni betabloqueadores ni bloqueadores de canales de calcio, ofrezca nitratos de acción prolongada.</p>
<p>Los betabloqueadores y los bloqueadores de canales de calcio son considerados los tratamientos de primera línea debido a su eficacia bien documentada. Esto es precisado por la guía NICE 2016 (29)</p>	<p>No ofrezca de forma rutinaria medicamentos antianginosos diferentes a betabloqueadores o bloqueadores de canales de calcio como tratamiento de primera línea para síndrome coronario crónico.</p>
<p>Si la angina está controlada con dos medicamentos antianginosos, añadir un tercer medicamento no necesariamente mejora los resultados y puede aumentar el riesgo de efectos adversos. el control adecuado de la angina con dos fármacos antianginosos debería ser suficiente, y el enfoque debería ser ajustar el tratamiento de acuerdo con la tolerabilidad y los síntomas del paciente, evitando la polifarmacia innecesaria. Esto es precisado por la guía NICE 2016 (29)</p>	<p>No añada un tercer medicamento antianginoso en pacientes cuya angina esté controlada con dos medicamentos antianginosos.</p>
<p>En casos en los que la revascularización no es una opción o el paciente no la acepta, la adición de un tercer medicamento antianginoso, como un nitrato de acción prolongada, puede ser útil. Esto es precisado por la guía NICE 2016(29)</p>	<p>En pacientes que esperan una revascularización, o en quienes la revascularización no es apropiada o no es aceptada por el paciente, considere añadir un tercer medicamento antianginoso (nitrato de acción prolongada).</p>

Justificación	BPC
<p>Los bloqueadores de calcio dihidropiridínicos de acción corta, como el nifedipino de 10 mg, están asociados con un aumento en el riesgo de efectos adversos, como la hipotensión grave y reflejos taquicárdicos, que pueden empeorar la angina en pacientes con enfermedad arterial coronaria.</p> <p>Esto es precisado por la guía NICE 2016 (29)</p>	<p>No administre un bloqueador de calcio dihidropiridínico de acción corta (nifedipino 10mg) en pacientes con enfermedad arterial coronaria y episodios anginosos.</p>