

Pregunta 4: En adultos con Angina estable, ¿cuál es la efectividad y seguridad de los medicamentos antianginosos estándares (beta bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, nitratos de larga acción) para reducir la morbimortalidad de la enfermedad?

Conceptos previos

Los betabloqueadores (BB) y bloqueadores de canales de calcio (BCC) son medicamentos importantes en el manejo de la angina estable. 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 (19).

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 segundos tienen su acción a nivel del miocardio e inhiben el sistema de conducción: nodo sinoauricular y auriculoventricular (20).

Los nitratos de acción larga 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 (21).

Justificación de la pregunta

La primera pregunta tiene como objetivo comparar la eficacia de los medicamentos de primera línea para el tratamiento de la angina estable: BB y BCC. La segunda pregunta pico está dirigida a establecer que medicamento debe asociarse a los betabloqueadores en pacientes que no responden a la monoterapia con BB: BCC o nitratos de acción larga.

Resumen de la evidencia

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) (12) realizó una RS sobre esta pregunta. Además, se encontraron tres RS publicadas como artículos científicos: Shu et al (2012) (22), Belsey et al. (2015) (23) y Turgeon et al. (2018) (24). 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 realiza metaanálisis

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Pacientes con angina estable	BB/ BCC	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Muerte cardiaca • Número de episodios de angina por semana • Efectos adversos
1	Pacientes con angina estable que no responden a la monoterapia con BB	BB+ BCC vs BB + Nitratos	<ul style="list-style-type: none"> • Número de episodios de angina estable • Consumo de nitroglicerina • Tiempo total de duración del ejercicio

Resumen de la evidencia:

PICO 1: Betabloqueadores vs bloqueadores de canales de calcio:

- Resumen de la evidencia:
 - **Mortalidad por todas las causas:** La RS de Schu (2012) realizó un metaanálisis de 3 ECA para este desenlace (22) (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 Schu (2012) realizó un metaanálisis de 7 ECA para este desenlace (22) (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 Schu (2012) realizó un metaanálisis de 4 ECA para este desenlace (22) (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 2: Betabloqueadores + Nitratos vs Betabloqueadores + bloqueadores de canales de calcio:

- Resumen de la evidencia:
 - **Número de episodios de angina estable:** El ECA de Morse (n=54) (25) **reportó** mayor número de episodios de angina en el grupo que recibió BCC en comparación del grupo que recibió nitratos de acción larga (MD = 1.14; IC95% = 0.12 – 2.15).
 - **Consumo de nitroglicerina:** El ECA de Morse (n=54) (25) **reportó** mayor consumo de nitroglicerina en el grupo que recibió BCC en comparación del grupo que recibió nitratos de acción larga (MD = 1.45; IC95% = 0.39 – 3.29).
 - **Tiempo total de duración de ejercicio** El ECA de Morse (n=54) (25) **reportó** menor tiempo total de duración de ejercicio en el grupo que recibió BCC en comparación del grupo que recibió nitratos de acción larga (MD = 46.85 IC95% = 8.7 – 85).

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 (calidad de la evidencia: **baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Similar porcentaje de Infarto de miocardio (calidad de la evidencia: **moderado**, ver **Anexo N° 4**)
 - Menor Número de episodios de angina por semana (calidad de la evidencia: **moderado**, ver **Anexo N° 4**).
- En comparación con los bloqueadores de canales de calcio, el tratamiento los nitratos de acción larga en los pacientes que ya recibían BB presentó:
 - Menor episodios de angina (calidad de la evidencia: **baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Menor consumo de nitroglicerina (calidad de la evidencia: **baja**, ver **Anexo N° 4**)
 - Mayor tiempo total de duración del ejercicio: **moderado**, ver **Anexo N° 4**)
- **Conclusión:**

- Los betabloqueadores son de similar eficacia que los bloqueadores de canales de calcio (calidad de la evidencia: **baja**).
- Los nitratos de acción largo tienen mayor eficacia que los BCC asociados a beta bloqueadores (calidad de la evidencia: **baja**).

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG-Local consideró que:

- Los pacientes con angina estable no tendrían alguna preferencia específica por alguno de los medicamentos, pero sí hicieron énfasis en el control de los episodios de angina estable para mejorar su calidad de vida.
- **Conclusión:** los pacientes/familiares tienen preferencia por el medicamento que mejor controle sus episodios de angina

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local 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 angina estable.

Uso de recursos: El GEG-Local 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.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que los betabloqueadores y los bloqueadores de canales de calcio tuvieron similar eficacia a excepción del desenlace número de episodios de angina por semana, donde los beta bloqueadores mostraron una leve superioridad, el GEG-Local manifestó que la diferencia era casi nula entre ambas intervenciones, por tal motivo se emite una recomendación a favor de ambas intervenciones.
- **Fuerza de la recomendación:** Considerando que la calidad de la evidencia fue baja, y que es una intervención aceptable y preferida por los pacientes; se decidió asignarle una **fuerza débil** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica

- El GEG-Local menciona que la decisión de iniciar con un medicamento BB o BCC debe estar basado en las comorbilidades del paciente: hipertensión arterial, diabetes mellitus y la tolerancia del paciente hacia los medicamentos.

- El GEG-Local realizó un consenso, sobre el medicamento a indicar en los pacientes que no toleren BB o BCC, deben recibir nitratos de acción prolongada, aunque la eficacia del medicamento puede estar limitada por el desarrollo de tolerancia.
- El GEG Local estuvo de acuerdo en indicar no ofrecer de manera rutinaria medicamentos antianginosos u ofrecer un tercer medicamento en pacientes que controlen adecuadamente los síntomas.
- El GEG Local consideró importante mencionar que, debido a los eventos adversos relacionados, no se debería administrar dihidropiridinas (nifedipino y amlodipino) de acción corta en pacientes con enfermedad arterial coronaria y episodios anginosos.

Recomendación:

- En pacientes adultos con angina estable, se recomienda usar un betabloqueador o un bloqueador de canales de calcio para disminuir el número de episodios de angina por semana.
- En pacientes adultos con angina estable que no controlen síntomas de su angina estable con un betabloqueador adicionar un bloqueador de canales de calcio para disminuir el número de episodios de angina por semana. *

* Cuando se combine un betabloqueador con un bloqueador de canales de calcio use un dihidropiridínico (ejemplo: nifedipino o amlodipino).

Puntos de buena práctica clínica:

- Decida qué medicamento utilizar basado en las comorbilidades, contraindicaciones, preferencias del paciente y costos.
- Si el paciente no tolera el betabloqueador o el bloqueador de canales de calcio, considere cambiar a la otra opción (bloqueador de canales de calcio o betabloqueador*)
- En paciente adultos con angina estable que no toleren los beta bloqueadores ni bloqueadores de canales de calcio ofrecer calcio ofrecer nitratos de acción prolongada.
- No ofrezca rutinariamente medicamentos antianginosos diferentes a beta bloqueadores (BB) o bloqueadores de canales de calcio (BCC) como tratamiento de primera línea para angina estable.
- No ofrezca un tercer medicamento antianginoso a pacientes cuya angina estable está controlada con dos medicamentos antianginosos.
- Si los síntomas del paciente no son satisfactoriamente controlados con dos medicamentos antianginosos, considerar revascularización.
- Si el paciente está esperando revascularización o la revascularización no es considerada apropiada o no es aceptada por el paciente considere añadir un tercer medicamento antianginoso (nitrato de acción prolongada).
- Revise la respuesta al tratamiento, incluyendo cualquier efecto secundario, 2 a 4 semanas luego de empezar o cambiar el tratamiento farmacológico.

- Titule la dosis de acuerdo con los síntomas del paciente hasta la máxima dosis tolerable.
- No administrar dihidropiridinas (nifedipino y amlodipino) de acción corta en pacientes con enfermedad arterial coronaria y episodios anginosos.