



La frecuencia cardíaca: punto clave en los pacientes con angina

David Crémer Luengos. Cardiólogo

H. U. Son Llàtzer. Palma de Mallorca

1. INTRODUCCIÓN

La **angina** es un síndrome clínico caracterizado clásicamente por **opresión torácica** que puede acompañarse de vegetatismo e irradiación a base del cuello, espalda o extremidades superiores, de menos de 10 minutos de duración, que aparece en esfuerzo y cede en reposo o rápidamente tras nitratos sublinguales. De forma menos frecuente, puede tener cualidades no opresivas como discomfort urente, localizarse en epigastrio con sensación de distensión o aparecer como equivalente isquémico en forma de disnea, astenia o mareo.¹

Entre sus **consecuencias más relevantes** se incluyen la **limitación funcional** al esfuerzo estable o progresiva con la consiguiente reducción en la calidad de vida, así como el **aumento de la incidencia de eventos coronarios** y de la mortalidad cardiovascular y total.^{1,2}

La base fisiopatología de su aparición es el desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno miocárdico, en la mayor parte de los casos, aunque no exclusivamente, con un sustrato de aterosclerosis y estenosis de las arterias coronarias.^{1,2}

La frecuencia cardíaca es un determinante básico del consumo de oxígeno miocárdico basal y en ejercicio, por tanto, cabría esperar que desempeñe un papel fundamental en los síntomas y el pronóstico.^{1,3,4} Para establecer su relevancia en este contexto, cabe hacerse 2 preguntas:

PREGUNTA 1: ¿EXISTE UNA RELACIÓN ENTRE LA FRECUENCIA CARDIACA Y LA MORBIMORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON ANGINA?

La evidencia existente demuestra que la frecuencia cardíaca elevada tiene una relación lineal con la tasa de eventos cardiovasculares:

- Díaz A, y cols, estudiaron la relación entre la frecuencia cardíaca basal y la morbimortalidad cardiovascular ajustada por factores de riesgo en una población de 24.913 pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad coronaria del registro Coronary Artery Surgery Study a lo largo de un periodo prolongado de 14,7 años.³ Se apreció un incremento significativo de mortalidad cardiovascular ($P < 0.0001$) y total ($P < 0.0001$) en relación con el aumento de la frecuencia.





Los pacientes con frecuencia basal ≥ 83 lpm presentaron un incremento del riesgo del 32% de mortalidad total y del 31% de la mortalidad cardiovascular respecto al grupo control, ambos estadísticamente significativos ($P < 0.0001$). Comparado con el grupo de pacientes con frecuencia cardiaca ≤ 62 lpm, también se observó un aumento del riesgo en el tiempo hasta la primera rehospitalización por causa cardiovascular del 11% en el grupo de pacientes con cifras 77-82 lpm y del 14% en aquellos con frecuencia ≥ 83 lpm.³

- Por otra parte, Ho JE, y cols. valoraron el impacto de la frecuencia cardiaca en los eventos cardiovasculares mayores de una población con enfermedad coronaria estable a través de un análisis post-hoc de 9.580 pacientes incluidos en el estudio Treating New Targets (TNT) seguidos durante 4,9 años.⁴ La tasa de eventos cardiovasculares mayores fue del 11,9% en el grupo con frecuencia cardiaca basal ≥ 70 lpm comparado con el 8,8% de aquellos con frecuencia inferior. Tras ajustar la población por sus características basales, se observó un aumento del riesgo del 8% por cada 10 latidos de aumento en la frecuencia. La frecuencia cardiaca basal ≥ 70 lpm fue un predictor independiente estadísticamente significativo ($p = 0.001$) de mortalidad total (HR 1,40, 95% 1,14 – 1,71) y hospitalización por insuficiencia cardiaca (HR 2,30, 95% 1,80 – 2,95) ($p \geq 0.0001$) sin demostrarse relación con la incidencia de ictus ni de infarto de miocardio.⁴

PREGUNTA 2: ¿EL TRATAMIENTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA TIENE UN IMPACTO FAVORABLE EN LOS SÍNTOMAS Y EL PRONÓSTICO?

El control de frecuencia constituye uno de los pilares básicos del tratamiento de la angina a través de medidas higiénico-dietéticas (principalmente reducción de peso y abstinencia tabáquica), actividad física regular y tratamiento farmacológico específico entre el que se incluyen betabloqueantes, antagonistas de canales de calcio no dihidropiridínicos e ivabradina en los pacientes en ritmo sinusal.^{1,2}

Las Guías de Práctica Clínica establecen como frecuencia basal objetivo 55–60 lpm.¹ Como tratamiento sintomático, los betabloqueantes son muy eficaces en la reducción del número e intensidad de los episodios de angina e incremento de capacidad funcional y se posicionan como la primera opción de tratamiento junto a los bloqueantes de canales de calcio.¹

Desde el punto de vista pronóstico, el beneficio del tratamiento betabloqueante ha sido demostrado ampliamente en el contexto de pacientes con infarto de miocardio previo, aunque existen dudas sobre la efectividad de su uso más allá del primer año en pacientes con función sistólica ventricular izquierda conservada⁵ (aspecto actualmente en estudio a través de varios ensayos clínicos,⁵⁻⁸ entre ellos el español REBOOT CNIC⁶).

En sucesivos ensayos clínicos también se ha probado de forma consistente una reducción de morbimortalidad en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca con bisoprolol (CIBIS II),⁹ carvedilol (CAPRICORN¹⁰ y COPERNICUS¹¹), succinato de metoprolol (MERIT HF)¹² y nebivolol en pacientes de edad > 70 años (SENIORS).¹³

Por otra parte, en pacientes con o sin infarto previo sometidos a revascularización quirúrgica, los



betabloqueantes se han asociado con un menor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares adversos a largo plazo.⁵

Sin embargo, en el registro observacional REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) el tratamiento betabloqueante no demostró beneficio en un objetivo combinado de muerte cardiovascular, infarto no fatal e ictus no fatal en un seguimiento medio de 44 meses sobre 12.012 pacientes con enfermedad coronaria sin infarto previo.⁵ De forma similar, el uso de tratamiento betabloqueante en un número ingente de pacientes ≥ 65 años con angina estable remitidos a revascularización percutánea electiva sin infarto previo, disfunción ventricular izquierda ni insuficiencia cardiaca sistólica incluidos en el National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI Registry (NCDR) no se asoció a un beneficio en morbilidad cardiovascular evaluada a 30 días y 3 años.⁸

Los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) ejercen su efecto a través de la vasodilatación arterial, un discreto efecto inotrópico negativo y la inhibición del nódulo sinusal.¹ Aunque mejoran los síntomas y la isquemia miocárdica,¹ no existen estudios que demuestren su efecto en la reducción de morbilidad cardiovascular.¹ Tampoco existen datos de estudios comparativos entre diltiazem y verapamilo.*

El verapamilo presenta acción antianginosa a largo plazo equivalente a metoprolol¹⁴ y comparado con atenolol en contexto de hipertensión y enfermedad coronaria, demostró una reducción en la incidencia de diabetes, frecuencia de angina y síntomas depresivos.¹ Usados adecuadamente son un tratamiento seguro y pueden ser una opción prioritaria en la angina específicamente asociada a vasoespasmo coronario o secundaria a hipertensión pulmonar precapilar vasorreactiva.¹⁵ Los edemas en extremidades inferiores y el estreñimiento son sus principales efectos secundarios.¹⁵ No deben asociarse a betabloqueantes por alto riesgo de bloqueo yatrogénico del sistema de conducción.¹ Añadidamente, su uso en pacientes con disfunción sistólica VI está contraindicado por bloqueo cardiaco y posibilidad de bradicardia excesiva o signos IC.¹

La utilidad de la ivabradina como tratamiento antianginoso basado en su capacidad cronotrópica negativa en pacientes con enfermedad coronaria crónica^{1,2} ha sido menos estudiada que otros grupos terapéuticos y en la actualidad se posiciona en las Guías de Práctica Clínica como tratamiento de segunda línea.^{1,2}

Desde el punto de vista sintomático, en el estudio randomizado y doble ciego INITIATIVE, comparada con atenolol se observó un beneficio similar en capacidad de esfuerzo medida en ergometría y una reducción equivalente en 2/3 del número de episodios de angina.¹⁶ También en pacientes en tratamiento con dosis medias de atenolol, síntomas de angina persistente y frecuencia basal > 65 lpm, la adición de ivabradina demostró un incremento significativo ($P < 0.05$) frente a placebo en capacidad funcional, tiempo hasta inicio de angina y cambios ECG medidos en ergometría, sin diferencias en seguridad en un seguimiento de 4 meses.¹⁷

En cuanto al pronóstico, en el ensayo BEATIFUL realizado sobre 10.917 pacientes en ritmo sinusal con enfermedad coronaria y disfunción sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección ventricular izquierda $< 40\%$), el uso de ivabradina añadida a tratamiento médico habitual no se



asoció a un beneficio en los objetivos de muerte cardiovascular ni insuficiencia cardiaca aunque sí redujo de forma significativa la incidencia de hospitalización por infarto de miocardio fatal y no fatal ($p=0.001$) y la necesidad de revascularización en el grupo preespecificado de pacientes con frecuencia > 70 lpm ($p=0.016$).¹⁸

Posteriormente, el ensayo SIGNIFY aleatorizó 19.102 pacientes con angina en ritmo sinusal con frecuencia > 70 lpm y sin historia de insuficiencia cardiaca, a ivabradina o placebo añadidos a tratamiento óptimo en un seguimiento de 28 meses. Pese a reducir la frecuencia cardiaca y mejorar la clase funcional, el grupo tratado no obtuvo beneficio en el objetivo combinado de muerte cardiovascular e infarto de miocardio no fatal y se apreció un aumento estadísticamente significativo ($P = 0.01$) en el subgrupo con angina limitante (entendida como clase funcional igual o superior a II, es decir, de aparición en relación a esfuerzos moderados, mínimos o en reposo) sin diferencias en el resto de pacientes.¹⁹

CONCLUSIONES:

- La frecuencia cardiaca constituye una variable clínica clave en la evaluación de los pacientes con angina dada su relación con el pronóstico cardiovascular y la mortalidad total.¹
- El tratamiento orientado a una estrategia de control de frecuencia es muy efectivo desde el punto de vista sintomático y debe orientarse cuidadosamente para obtener el máximo beneficio pronóstico en determinados subgrupos de pacientes.¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Knuuti *et al.* Guía ESC 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos. Rev Esp Cardiol. 2020;73(6):495.e1–495.e61. 2. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, *et al.* 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2023 Aug 29;82(9):833-955. 3. Diaz A., Bourassa MG, Guerin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur. Heart J. 2005; 26: 967-974. 4. Ho, JE, Bittner V., Demicco DA, Brazna A., Deedwania PC, Waters DD. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction and stroke in patients with coronary stable heart disease. Am J. Cardiol. 2010; 105: 905-911. 5. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, *et al.* Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA, 2012; 308:1340–1349. 6. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares. CNIC PULSE 13. REBOOT. Aiming to change the clinical practice guidelines for myocardial infarction. Disponible en: <https://www.cnic.es/en/CNICPulse13/news/inside-science/reboot.html>. Último acceso: febrero 2024. 7. Zhang H, Yuan X, Zhang H, *et al.* Efficacy of long-term beta-blocker therapy for secondary prevention of long-term outcomes after coronary artery bypass grafting surgery. Circulation, 2015; 131:2194–2201. 8. Motivala AA, Parikh V, Roe M, *et al.* Predictors, trends, and outcomes (among older patients ≥ 65 years of age) associated with beta-blocker use in patients with stable angina undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the NCDR registry. J Am Coll Cardiol Intv. 2016; 9:1639–1648. 9. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999 Jan 2;353(9146):9-13. 10. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet. 2001 May 5;357(9266):1385-90. 11. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, *et al.* Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002 Oct 22;106(17):2194-9. 12. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999 Jun 12;353(9169):2001-7. 13. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, *et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENORS). Eur Heart J. 2005 Feb;26(3):215-25. 14. Hjelm Dahl P, Eriksson SV, Held C, *et al.* Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the angina prognosis study in Stockholm (APSS). Heart. 2006 Feb;92(2):177-82. 15. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. Prog Cardiovasc Dis. 2004 Jul-Aug;47(1):34-57. 16. Tardif JC, Ford I, Tendera M, *et al.* Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J. 2005; 26:2529–2536. 17. Tardif JC, 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;30:540–548. 18. Fox K, Ford I, Steg PG, *et al.* BEAUTIFUL Investigators Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised double-blind placebocontrolled trial Lancet. 2008;372:807–816. 19. Fox K, Ford I, Steg PG, *et al.* SIGNIFY Investigators Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure N Engl J Med. 2014;371:1091–1099.

*Basado en la experiencia clínica del Dr. David Crémer Luengos. Cardiólogo. H. U. Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

CVBLOGCREMERFEB24