

SECCIÓN III:

CAPÍTULO 17:

-DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO Y LA CARDIOPATÍA CORONARIA ATEROESCLERÓTICA.

Dr. P.R. TORALES

Introducción

La angina de pecho es un síntoma de isquemia miocárdica. Se caracteriza típicamente por dolor retroesternal opresivo, a veces irradiado al brazo izquierdo, que aparece con el esfuerzo, de pocos minutos de duración, que calma espontáneamente con el reposo o los medicamentos. Se produce dolor anginoso cuando la demanda miocárdica de oxígeno supera al aporte suministrado por el flujo coronario. La causa más común de angina es la cardiopatía coronaria aterosclerótica. Otras causas que alteran la relación entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno, como la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrofica pueden también presentar angina como manifestación clínica.

En los países desarrollados las enfermedades cardiovasculares son responsables de la mitad de las muertes que se producen anualmente. De estos fallecimientos más de la mitad son consecuencia directa de la cardiopatía coronaria aterosclerótica.

Cuadro 1. Cardiopatía coronaria aterosclerótica.

Formas Clínicas

- * asintomática
- * angina de pecho estable
- * angina de pecho inestable
- * infarto agudo de miocardio
- * muerte súbita cardíaca

La evolución de esta enfermedad está ligada a la presencia de los denominados factores de riesgo. La hipercolesterolemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes, la obesidad y el sedentarismo son algunos de los factores más importantes que, aislados o en conjunto, favorecen marcadamente su desarrollo. A estos factores debemos agregar la personalidad del paciente y pautas culturales que la sociedad impone muchas veces como

requisito de éxito y que, centrados en los bienes materiales, obligan al hombre a una conducta competitiva y agresiva desmesurada.

El tratamiento farmacológico y no farmacológico de la angina de pecho debe apuntar, por lo tanto, a modificar todos los factores involucrados. Está plenamente demostrado por ejemplo, que el descenso en los niveles del colesterol plasmáticos se acompaña de una disminución de la mortalidad de causa cardíaca.

Fisiopatología

La cardiopatía coronaria arteroesclerótica tiene diversas formas clínicas de presentación (Cuadro 1). Muchas veces el infarto agudo de miocardio o la muerte súbita cardíaca constituyen la primera expresión clínica de la enfermedad. Otras puede ser asintomática o manifestarse como angina de pecho estable o inestable.

En este capítulo abordaremos el estudio de las drogas habitualmente utilizadas en el tratamiento de la angina estable e inestable, haciendo referencia también a la variedad vasoespástica o angina de Prinzmetal.

El conocimiento de la fisiopatología de estos síndromes clínicos es un requisito indispensable para comprender los mecanismos a través de los cuales las diversas drogas producen sus acciones beneficiosas. Como señalamos la angina de pecho es un síntoma que se produce como consecuencia de la isquemia miocárdica y ésta se produce toda vez que existe un desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno. (Cuadro 2) El objetivo del tratamiento en la angina de pecho consiste en restablecer el equilibrio, ya sea, disminuyendo la demanda miocárdica de oxígeno, aumentando el aporte de oxígeno o por una combinación de ambos mecanismos.

La demanda miocárdica de oxígeno está relacionada directamente con el trabajo cardíaco. Los determinantes mayores del consumo miocárdico de oxígeno son: la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la tensión intramiocárdica. (Cuadro 3)

La tensión intramiocárdica o tensión de la pared se define a través de la Ley de Laplace que dice que la tensión es directamente proporcional a la presión por el radio ventricular e inversamente proporcional al espesor del músculo. La tensión de la pared tiene directa relación con la presión arterial y el volumen ventricular. Toda vez que aumenta la tensión, ya sea por aumento de la presión o del radio ventricular (por aumento del volumen ventricular) aumenta el consumo de oxígeno. Toda vez que aumenta la frecuencia cardíaca o la fuerza de la contracción también aumenta el consumo de oxígeno.

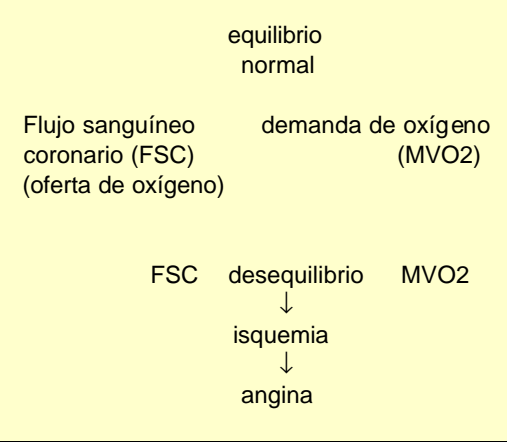
La oferta de oxígeno está determinada por el flujo coronario. Las principales arterias coronarias son: la coronaria derecha y la izquierda que a su vez se divide en descendente anterior y circunfleja. Los principales troncos arteriales tienen un recorrido subepicárdico de donde parten las ramas que llegan al subendocardio.

Algunas características del flujo sanguíneo coronario son determinantes para que se produzca isquemia. A diferencia del músculo estriado esquelético, que tiene la particularidad de que en condiciones de esfuerzo máximo puede continuar trabajando en anaerobiosis contrayendo una deuda de oxígeno, que es cubierta durante el reposo, el músculo cardíaco carece de estas condiciones y no puede tolerar una falta de oxígeno durante el esfuerzo. En condiciones normales y aún en reposo el corazón extrae el 75 % del oxígeno disponible por la circulación coronaria. Como la extracción miocárdica de oxígeno es casi máxima en reposo, todo aumento de la demanda miocárdica sólo puede ser cubierto en el corazón normal por un aumento del flujo sanguíneo coronario (reserva coronaria). Por otra parte el flujo sanguíneo coronario es fundamentalmente diastólico (durante la sístole el flujo es despreciable) y tiene directa relación con la duración de la diástole, la presión diastólica aórtica y la resistencia vascular coronaria.

Desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno.

Dado que la angina de pecho se presenta toda vez que se produce un desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno, vamos a analizar ahora, de manera simplificada cuáles son las causas principales que generan este desequilibrio.

Cuadro 2 Patogenia de la isquemia miocárdica. Desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno.



Cuadro 3. Determinantes mayores del consumo de oxígeno miocárdico. TI: tensión intramiocárdica. P: presión ventricular. R: radio ventricular. h= espesor del músculo. MVO2: consumo miocárdico de oxígeno.

$$MVO2 \propto \frac{f \times TI}{h}$$

f = frecuencia cardíaca
 TI = $P \times R$
 h = contractilidad

Angina de pecho estable

Aunque la producción de isquemia es un proceso multifactorial, la causa principal es una estenosis coronaria ateromatosa que obstruye, en más del 75 % la luz de una o más de las arterias coronarias principales. En estas condiciones un aumento del esfuerzo físico o estados de tensión emocional producen un incremento de la frecuencia cardíaca, la contractilidad o la tensión de la pared, que aumentan las demandas miocárdicas de oxígeno y producen isquemia al no haber simultáneamente, un aumento del flujo sanguíneo

coronario limitado por la obstrucción coronaria ateromatosa. Esta disminución del flujo puede no ser crítica en el reposo pero sí ponerse en evidencia ante esfuerzos que realice el paciente. Se genera entonces un desequilibrio entre la demanda (aumentada) y la oferta (disminuida) de oxígeno con la consiguiente isquemia.

Angina inestable

En estos pacientes, que también presentan grados variables de enfermedad coronaria aterosclerótica, los episodios de angina son más frecuentes. En general se presentan durante el reposo y sin relación con aumentos previos de los determinantes del consumo miocárdico de oxígeno. En la angina inestable la reducción episódica del flujo sanguíneo coronario es el principal desencadenante de la isquemia miocárdica. En este síndrome clínico la fisura o rotura de la placa aterosclerótica desencadena una serie de cambios locales donde las plaquetas juegan un rol primordial liberando diversos mediadores que producen vasoconstricción y favorecen la agregación plaquetaria y la formación de trombos de plaqueta y fibrina. Estos cambios, que son dinámicos, producen disminución transitoria del flujo sanguíneo coronario.

Angina variante o de Prinzmetal o angina vasoespástica

Estos pacientes presentan isquemia cuando un espasmo localizado en una de las arterias coronarias principales produce una reducción crítica del flujo coronario. En su forma típica el dolor se presenta durante el reposo, muchas veces durante el sueño nocturno, no esta por lo tanto, desencadenada por un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. Estos pacientes pueden tener o no grados variables de enfermedad coronaria aterosclerótica, en su forma clásica es un síndrome clínico poco frecuente.

La causa exacta del espasmo y de los mediadores que participan del mismo no se conocen, han sido involucrados el tromboxano, la serotonina, la noradrenalina y otros mediadores. El ocitócico maleato de ergonovina puede provocar espasmo en los pacientes con angina variante.

Resumiendo: La angina de pecho es un síntoma que se presenta toda vez que exista isquemia miocárdica y ésta se produce cuando hay un desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno. En la angina

de pecho estable el desencadenante es un aumento de las demandas miocárdicas de oxígeno, que no puede ser cubierto por un aumento del flujo sanguíneo coronario, ya que este se encuentra limitado por una obstrucción fija ateromatosa. La angina estable es típicamente una angina de esfuerzo. En la angina inestable y en la forma variante, el desequilibrio se produce por una disminución de la oferta de oxígeno, por disminución transitoria del flujo sanguíneo coronario. En la angina inestable una placa ateromatosa fisurada y las plaquetas de la sangre interaccionan para producir vasoconstricción, agregación plaquetaria y trombos de plaqueta y fibrina que disminuyen episódicamente el flujo sanguíneo coronario. En la angina variante o de Prinzmetal, una vasoconstricción localizada provoca una reducción significativa del flujo coronario y desencadena isquemia y dolor anginoso.

DROGAS UTILIZADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO

En la tabla 1 se detallan, los principales grupos de agentes utilizados en el tratamiento de la angina de pecho. Por otra parte, hay que destacar que la angina de pecho y la cardiopatía coronaria aterosclerótica, tienen también como conducta terapéutica, el tratamiento quirúrgico y la corrección de los factores de riesgo, aspectos que serán comentados más adelante.

NITRITOS Y NITRATOS

Origen y química : El nitrito de amilo (nitrito orgánico), es un líquido volátil éster del ácido nitroso, se administra por inhalación y en la actualidad no se lo utiliza más; ha sido reemplazado por los otros agentes que son nitratos orgánicos, ésteres poliólicos del ácido nítrico. La nitroglicerina y el dinitrato de isosorbide son las drogas más utilizadas y pueden ser considerados como los agentes prototipos. La nitroglicerina es un líquido oleoso, fue sintetizado en 1846. El dinitrato de isosorbide sintetizado mas recientemente, es un sólido de mayor peso molecular; un producto de su biotransformación hepática el 5-mononitrato de isosorbide que tiene una vida media más prolongada también es utilizado. El tetranitrato de pentaeritritol y el tetranitrato de eritritol prácticamente no se utilizan en la actualidad. Estas drogas reciben el nombre genérico de

nitratos (ya sean nitritos o nitratos) denominación común que utilizaremos en adelante.

Relajación del músculo liso

La acción fundamental y única que tienen los nitratos, es la capacidad de producir la relajación del músculo liso de todo el organismo. No tienen acciones directas sobre el músculo liso cardíaco ni sobre el músculo esquelético. Todas las acciones beneficiosas que se obtienen con su uso, son secundarias a su acción relajante del músculo liso. Hay que destacar por otra parte, que la sensibilidad del músculo liso a la acción de los nitratos, no es la misma, en los diferentes órganos y sistemas. El músculo liso vascular es el más sensible al efecto de estas drogas.

Farmacodinamia. Acciones farmacológicas

Mecanismo de la acción relajante muscular.

Estos compuestos son muy liposolubles, penetran fácilmente en el citoplasma celular donde liberan el ion nitrito (NO₂), que posteriormente es metabolizado a óxido nítrico (NO).

NITRITOS y NITRATOS

Nitrito de amilo
Nitroglicerina
Dinitrato de isosorbide
Dinitrato de isosorbide
Mononitrato de isosorbide
Tetranitrato de pentaeritritol
Tetranitrato de eritritilo

ANTAGONISTAS CÁLCICOS

Nifedipina
Diltiazem
Verapamilo

BLOQUEADORES BETA ADRENÉRGICOS

Propranolol
Timolol
Sotalol
Nadolol
Atenolol
Metoprolol
Acebutolol

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Ácido acetilsalicílico

Tabla 1. Principales agentes utilizados en el tratamiento de la angina de pecho

El NO activa la guanilciclase que incrementa la síntesis de guanosina 3',5', monofosfato cíclico (GMP cíclico). El NO reacciona con un receptor, localizado en la enzima guanilciclase, que contiene grupos sulfhidrilos y tioles y en presencia de cisteína como cofactor activa la enzima. El incremento de la síntesis de GMP cíclico activa una proteína-quinasa GMPc dependiente, la que finalmente produce la desfosforilación de la cadena liviana de miosina y la relajación del músculo liso. Durante este proceso, se produce una depleción de Ca⁺⁺ intracelular, ya sea por captación de sus reservorios intracelulares o por salida al espacio extracelular, lo que también contribuye a la relajación del músculo liso.

La tolerancia que se produce con el uso continuado de nitratos, se debería al consumo de los grupos sulfhidrilos o de cisteína.

Acciones sobre el aparato cardiovascular

Como señalamos, el músculo liso vascular es el más sensible a la acción de los nitratos, por ello, los efectos más relevantes de estas drogas se ejercen sobre el aparato cardiovascular.

Por su acción relajante del músculo liso, los nitratos producen vasodilatación en todos los lechos vasculares, el sistema venoso es el más sensible de todos, con dosis mayores también se dilata el sistema arteriolar.

Vasodilatación venosa

La principal acción de los nitratos se ejerce sobre el sistema venoso. Dosis bajas (que no afectan otros músculos lisos) producen venodilatación y aumento manifiesto del lecho de capacitancia (recordar que el territorio venoso contiene más del 80% del volumen sanguíneo).

Como consecuencia de la venodilatación, la sangre se acumula en la periferia, principalmente en los miembros inferiores. La rémora sanguínea, conduce a una disminución del retorno venoso al corazón con menor llenado de ambos ventrículos. La disminución del llenado ventricular, hace descender la presión y el radio ventricular (disminución de la Tensión Intramiocárdica) y por ende el consumo de oxígeno del corazón.

Además, la disminución de la presión y el volumen ventricular, favorece el aumento del flujo sanguíneo en el subendocardio.

La menor presión de llenado en el ventrículo izquierdo, provoca una caída de la presión capilar pulmonar, mecanismo que explica el efecto beneficioso de los nitratos, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Vasodilatación arterial

Dosis mayores, que las utilizadas para producir venodilatación son capaces de producir relajación arterial y arteriolar, con disminución de la presión arterial sistólica y diastólica y de la resistencia arterial sistémica. La disminución de la presión arterial puede desencadenar reflejos simpáticos, con aumento de la frecuencia cardíaca. El descenso de la resistencia periférica (menor postcarga) también produce disminución del consumo miocárdico de oxígeno. La reducción de la postcarga, favorece el vaciamiento del ventrículo, lo que reduce la presión y el volumen ventricular (disminución de la tensión intramiocárdica, uno de los determinantes mayores del consumo miocárdico de oxígeno).

Algunos pacientes, muy sensibles a las acciones de los nitratos, sobre el lecho arterial y venoso, pueden presentar caídas severas de la presión arterial y compromiso del flujo general sistémico.

Vasodilatación coronaria

Las arterias coronarias también se dilatan por efecto de los nitratos, sobre todo cuando existe un espasmo localizado o un aumento del tono coronario. Principalmente se dilatan los grandes vasos subepicárdicos de conductancia y en menor medida las arteriolas de resistencia. El papel que juega la vasodilatación coronaria en el alivio de la angina de pecho todavía es motivo de controversias. Sin embargo existiría consenso en señalar que la acción vasodilatadora, no sería el mecanismo más importante para aliviar el dolor anginoso en los pacientes con enfermedad aterosclerótica. En la forma variante o vasoespástica típica, la capacidad de relajar el músculo liso de las arterias coronarias, sería sin embargo el mecanismo principal. La vasodilatación coronaria contribuye al efecto final de aliviar la angina y la isquemia, modificando el tono coronario o dilatando zonas estenóticas fijas pero que aún conservan músculo liso en condiciones de relajarse. Además, los nitratos pueden aumentar el flujo sanguíneo en el lecho subendocárdico por reducción de la presión compresiva parietal secundario a una menor presión de llenado ventricular izquierdo.

Cambios en los parámetros hemodinámicos

Como señalamos, los nitratos son potentes dilatadores venosos y arteriales. En dosis bajas, predomina la venodilatación, con dosis mayores, también ocurre dilatación arterial. En consecuencia, luego de su administración se producen cambios en la hemodinamia del paciente. La disminución del retorno venoso, como consecuencia de la venodilatación, produce disminución de la presión pulmonar arterial media y de la presión capilar pulmonar, disminución de la presión y de los volúmenes ventriculares, con disminución del volumen minuto cardíaco. Por su acción sobre el lecho arterial sistémico cae la presión arterial sistólica, diastólica y la resistencia arterial periférica. Todas estas acciones finalmente disminuyen el trabajo ventricular y el consumo miocárdico de oxígeno. La frecuencia cardíaca puede aumentar levemente por mecanismos reflejos secundarios a la disminución de la presión arterial.

Mecanismo de la acción antianginosa.

La angina de pecho se produce toda vez existe un desbalance entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno. La estrategia terapéutica consiste en aminorar la demanda e incrementar el flujo sanguíneo coronario hacia las regiones isquémicas.

Los nitratos alivian la angina de pecho y la isquemia miocárdica porque reducen la demanda miocárdica de oxígeno y también porque mejoran el flujo sanguíneo hacia las zonas isquémicas. La disminución de la demanda miocárdica de oxígeno se produce por disminución de la Tensión Intramiocárdica (Ley de Laplace), éste es el principal mecanismo por el cual los nitratos mejoran la angina.

La disminución de la Tensión Intramiocárdica se produce primordialmente por disminución del retorno venoso, secundariamente también contribuye a éste efecto la disminución de la postcarga por caída de la resistencia vascular sistémica.

Los nitratos pueden también aumentar el flujo sanguíneo coronario hacia las zonas isquémicas, a través de la vasodilatación de las arterias coronarias epicárdicas o de estenosis ateromatosas que aún conservan cierta capacidad de relajación. Son capaces de abolir el espasmo coronario en la angina de Prinz-

metal. Pueden modificar el tono coronario que aumenta en determinadas condiciones en los pacientes con angina. Finalmente pueden aumentar el flujo sanguíneo subendocárdico.

El cuadro 4 resume los mecanismos que en forma aislada o concurrentemente están involucrados en la acción beneficiosa de estas drogas.

DISMINUCIÓN DEMANDA DE O₂

Disminución del retorno venoso
Disminución de la postcarga
Disminución de la Tensión Intramiocárdica (Ley de Laplace= Presión. Radio/2h)

AUMENTO DEL FLUJO SANGUÍNEO

Supresión espasmo coronario
Disminución tono coronario
Aumento flujo subendocárdico
Vasodilatación coronarias epicárdicas

Cuadro 4. Mecanismos involucrados en la acción antianginosa de los nitratos

Otras acciones farmacológicas

Los nitratos son capaces de relajar la musculatura lisa de todo el organismo. El músculo liso bronquial, del tubo digestivo y de las vías urinarias se relaja por acción de estas drogas. Sin embargo, la sensibilidad de estos tejidos es menor que la del sistema vascular, por lo que los efectos a estos niveles no tienen utilidad terapéutica.

Estas drogas inhiben el metabolismo del ácido araquidónico por un mecanismo no bien conocido y ejercen una acción antiagregante plaquetaria. También pueden incrementar la síntesis de prostaciclina en las células endoteliales de las arterias coronarias.

En vista del papel que juegan los eventos trombóticos mediados por plaquetas, algunos autores postulan, que los efectos antiplaquetarios de los nitratos, constituyen un mecanismo de acción beneficioso de relevancia clínica en los síndromes coronarios agudos. Se necesitan más estudios, para clarificar definitivamente la importancia de este efecto como mecanismo de acción antianginoso.

FARMACOCINÉTICA

La absorción es buena cuando se administran por vía oral, pero un metabolismo de primer pasaje hepático muy intenso hace que la biodisponibilidad de los compuestos sea mínima e impredecible cuando se administra por esta vía. Por este motivo, la vía de elección para la administración de estas drogas es la vía sublingual, que al evitar un paso inicial por el hígado, aumenta marcadamente su biodis-

ponibilidad. Por su elevada liposolubilidad también se absorben cuando se administran por vía transdérmica.

Estas drogas son rápidamente metabolizadas en el hígado por intermedio de la enzima glutatión nitrato orgánico reductasa, también existiría una vía extrahepática de metabolización ligada al lecho vascular tan importante como el hepático, pero aún no conocido totalmente. La vida media es muy breve, 3 a 4 minutos para la nitroglicerina y un poco más para el dinitrato de isosorbide. La duración de la acción es de 3 a 4 horas y participan de la misma los metabolitos activos. La nitroglicerina es degradada a mono y dinitrato de glicerilo metabolitos que conservan cierta actividad relajante muscular. El dinitrato de isosorbide produce dos metabolitos activos, el 2 y el 5 monitrato de isosorbide, este último es tan eficaz como el compuesto original, tiene una vida media más larga de aproximadamente 5 hs. y es utilizado clínicamente ya que presenta una excelente absorción y biodisponibilidad por vía oral. La eliminación final es a través del riñón. La insuficiencia hepática o renal no afectan de manera importante la farmacocinética de estas drogas. La nitroglicerina puede administrarse por vía endovenosa por goteo continuo.

Tolerancia

Uno de los principales inconvenientes que presentan los nitratos es la rápida aparición de tolerancia que se produce con su uso continuado. Esta disminución de los efectos puede comenzar tan pronto como un día después

de iniciada su administración. El mecanismo exacto de la tolerancia todavía resulta controvertido, para algunos se debería a una deplección intracelular de grupos sulfhidrilos o de cisteína, este aminoácido es un cofactor de la enzima guanilato ciclasa que interacciona con el óxido nítrico para relajar el músculo liso. Dado que la célula puede recuperar rápidamente los grupos sulfhidrilos o la cisteína consumida y de esta manera retornar la capacidad de respuesta, se preconiza dejar un intervalo libre de medicación de aproximadamente 12 hs. para permitir la recuperación de las fibras musculares. Esta teoría es avalada por la demostración de que los niveles plasmáticos no se modifican con el uso continuado, lo que descarta la posibilidad de una mayor biotransformación o excreción como causa de la disminución de los efectos. Para otros, la causa radicaría en una expansión del volumen plasmático o bien en mecanismos neurohormonales (activación simpática y del sistema renina-angiotensina) que neutralizarían los efectos vasodilatadores de los compuestos. Existe tolerancia cruzada entre los distintos agentes.

La tolerancia a los nitratos se caracteriza porque aparece y desaparece rápidamente. Este es el motivo por el cual estas drogas conservan su efectividad antianginosa luego de muchos años de uso intermitente durante las crisis dolorosas.

La posibilidad de evitar la tolerancia permitiendo un intervalo libre de medicación, ha originado el concepto de terapia intermitente en los esquemas de administración de estas drogas.

Interacciones medicamentosas

No presentan interacciones medicamentosas de importancia clínica. Pueden asociarse a beta bloqueantes, antagonistas cálcicos, glucósidos cardíacos, diuréticos y otras drogas de acción cardiovascular. Cuando se administran conjuntamente con los mencionados fármacos, debe controlarse la posibilidad de efectos sumatorios sobre la presión arterial.

Efectos indeseables

En general estas drogas son bien toleradas y no presentan efectos indeseables frecuentes ni importantes. La cefalea es el efecto adverso más frecuente. Se debe al aumento de la presión intracraneana secundario a la dilata-

ción de los vasos meníngeos. Con el uso continuado se produce tolerancia y desaparición de esta molestia. La persistencia de la cefalea indica que la droga sigue siendo efectiva y que no hay tolerancia.

Algunos pacientes son muy sensibles a la acción de los nitratos, presentando cuadros de severa hipotensión arterial y disminución del flujo sanguíneo cerebral que incluso, pueden llevar a la pérdida del conocimiento. Este fenómeno ocurre generalmente cuando el paciente se administra la medicación en posición de pie. La hipotensión se debe a una marcada reducción del retorno venoso con caída del volumen minuto concurrentemente con una intensa vasodilatación arteriolar y disminución de la resistencia vascular periférica. Los pacientes deben ser advertidos de esta posibilidad cuando son medicados por primera vez. La hipotensión por nitratos mejora rápidamente acostando al paciente y elevando sus miembros inferiores. Ocasionalmente, este fenómeno de sensibilidad aumentada, impide el uso de en un paciente determinado.

Hay que tener cuidado con la administración de nitratos en los pacientes depleccionados de volumen y deshidratados, en estas circunstancias el efecto hipotensor puede ser acentuado.

La administración de dosis altas por tiempos prolongados pueden provocar metahemoglobinemia. En este trastorno, la piel toma un color similar a la cianosis, si la concentración de metahemoglobina es superior a 1.5 grs/100 ml de sangre. Este efecto secundario puede ser utilizado en la intoxicación por cianuro.

Enrojecimiento de la cara, sensación de calor, náuseas y vómitos, taquicardia refleja pueden presentarse ocasionalmente.

Los nitratos están contraindicados en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad (lipotimia) e hipertensión endocraneal.

Preparados, vías de administración y dosis.

El cuadro 5 resume las formas farmacéuticas, las vías de administración, dosis y el comienzo y la duración de los efectos de los compuestos más utilizados.

En nuestro país el dinitrato de isosorbide por vía sublingual es el compuesto habitualmente

utilizado cuando se necesitan efectos inmediatos.

Fármaco	Dosis	comienzo acción	duración
Dinitrato de isosorbide			
Sublingual	5-15 mg/3 h	3 min	1- 3 h
Oral	10-40 mg/6 h	20-50 min	2-5 h
5 Mononitrato de isosorbide			
Oral	20-40 mg/8-12 h	20-50 min	8-12 h
Nitroglicerina			
sublingual	0.3-0.6 mg/3 h	1-2 min	0.5-2 h
oral	2.5-10 mg/6 h	15-40 min	2-4 h
transdérmica	5-20 mg/24 h	15-60 min	6-8 h
intravenosa	0.02-0.1 mg/min	inmediato	30 min

Cuadro 5. Preparados, vías de administración y dosis de los compuestos más utilizados

El 5 mononitrato de isosorbide por vía oral es recomendado para la profilaxis de la angina de pecho o el tratamiento crónico de la insuficiencia cardíaca. La nitroglicerina por vía sublingual, oral, transdérmica o intravenosa es el agente más utilizado en otros países, en el nuestro sin embargo, los preparados para uso intravenoso o los parches transdérmicos son las únicas formas farmacéuticas que han tenido amplia difusión.

Los parches de nitroglicerina se han popularizado en los últimos años, diseñados para proporcionar protección durante 24 hs., la experiencia ha demostrado sin embargo, que rápidamente se origina tolerancia con pérdida total de sus efectos terapéuticos con el uso continuado. Por este motivo se preconiza retirar los parches

Indicaciones terapéuticas

Estas drogas han demostrado ampliamente su utilidad en el tratamiento de todas las formas clínicas de la angina de pecho y en la insuficiencia cardíaca congestiva.

Angina de pecho

Utilizados desde hace mas de 100 años en el alivio de los episodios dolorosos, también han demostrado su utilidad en la profilaxis de las crisis de dolor. La nitroglicerina o el dinitrato de isosorbide por vía sublingual calman el dolor isquémico ya establecido, en un período de dos a cinco minutos. Aumentan significativamente la tolerancia al esfuerzo físico cuando se administran en forma profiláctica. Por lo tanto, cualquiera sea la variedad clínica los nitratos se administran para a) calmar rápidamente los episodios de dolor cuando estos ya se presentaron b) prevenir la aparición de dolor cuando el paciente va a realizar algún tipo de actividad que habitualmente lo produce c) prevenir a largo plazo la aparición de dolor y de isquemia miocárdica.

Como la presentación del dolor anginoso puede ser impredecible hay que instruir al paciente para que siempre lleve consigo comprimidos sublinguales y alertarlos de los potenciales efectos indeseables cuando son medicados por primera vez. También debe recomendarse que no hay que soportar el dolor y esperar que calme espontáneamente, la isquemia miocárdica (que ocasiona el dolor) puede desencadenar arritmias o alteraciones de la función contráctil peligrosas para el paciente.

Las preparaciones de acción mas breve por vía sublingual se utilizan para el alivio de las crisis anginosas, los preparados de acción prolongada por vía oral o transdérmica sirven para la profilaxis permanente. El principal inconveniente que presentan los nitratos cuando se administran de manera profiláctica es la aparición de tolerancia, que puede hacer ineficaces a estos compuestos. Numerosos estudios clínicos han demostrado que si se utilizan esquemas terapéuticos con dosis intermitentes, dejando un intervalo libre de medicación, para permitir la recuperación celular de grupos sulfhidrilos, es posible evitar o atenuar marcadamente la aparición de tolerancia. El concepto de terapia intermitente señala que, el dinitrato de isosorbide por vía oral debe administrarse en tres dosis, la primera a las 07 hs. y la última a las 18 hs. El 5 monitrato de isosorbide dos veces a las 07 hs. y a las 15 hs. las formas de liberación prolongada una sola vez por día. Los parches de nitroglicerina o de dinitrato de isosorbide deben retirarse durante doce de las 24 hs. diarias. No se ha demostrado la aparición de tolerancia cuando estas drogas se utilizan por vía sublingual para el alivio de las crisis de dolor (de por sí, este es un esquema de administración intermitente).

Al final del capítulo se hará una reseña del uso de los nitratos en las diversas formas clínicas de la angina de pecho.

Angina de pecho Hipertensión arterial Prevención secundaria post infarto Arritmias cardíacas Miocardiopatía hipertrófica obstructiva Aneurisma disecante de la aorta Estenosis mitral Tetralogía de Fallot Distonía neurocirculatoria Eritromelalgia Cuadro 6. Beta bloqueantes. Usos terapéuticos cardiovasculares.

Infarto agudo de miocardio

Durante el infarto agudo de miocardio, los nitratos están indicados para tratar el dolor isquémico, la hipertensión leve a moderada y la insuficiencia cardíaca. Por sus efectos sobre la demanda miocárdica de oxígeno y el flujo coronario, podrían disminuir el tamaño del infarto, al salvar miocardio isquémico en peligro de necrosis y de esta manera, dismi-

nuir la mortalidad postinfarto y mejorar el pronóstico. Sin embargo, no hay información convincente que respalde esta posibilidad.

Insuficiencia cardíaca

Por sus acciones sobre el lecho venoso y arterial, los nitratos disminuyen la precarga y la postcarga, de esta manera disminuyen la presión capilar pulmonar y aumentan el gasto cardíaco. Estos efectos determinan su utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Por su rápido comienzo de acción, son drogas de elección inicial en la terapéutica de las formas agudas de este síndrome clínico. El tratamiento continuado con dinitrato de isosorbide por vía oral ha demostrado mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Más información sobre el uso en esta patología se halla disponible en el capítulo sobre drogas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Otras indicaciones terapéuticas

En la hipertensión pulmonar primaria y secundaria se han utilizado los nitratos para reducir la presión en la arteria pulmonar.

En la hipertensión portal secundaria a la cirrosis se han utilizado con resultado diverso. En el espasmo esofágico pueden tener cierta utilidad. En diversos procedimientos quirúrgicos donde es necesaria una hipotensión controlada se utiliza la nitroglicerina por vía endovenosa.

BLOQUEANTES BETA ADRENÉRGICOS

El cuadro 6 muestra las principales indicaciones terapéuticas cardiovasculares de los beta bloqueantes.

En esta sección analizaremos el rol de los bloqueantes beta en la angina de pecho y el infarto de miocardio, más detalles podrán consultarse en los capítulos sobre sistema nervioso autónomo simpático y drogas antihipertensivas.

El cuadro 7 resume los principales agentes disponibles y sus características principales.

Farmacodinamia

La estimulación simpática del corazón activa los receptores beta de las células miocárdicas, esto provoca aumento de la frecuencia

cardíaca, de la fuerza contráctil y de la velocidad máxima de acortamiento de la fibra muscular; todas estas acciones producen un aumento del trabajo cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno. El aumento de la contractilidad y del volumen sistólico, conducen a una disminución de la presión y del volumen intraventricular, estos cambios reducen la tensión de la pared y el consumo miocárdico de oxígeno (Ley de Laplace $TI = P \times R / 2h$).

El efecto neto de la estimulación simpática sobre el corazón es un aumento del trabajo y del consumo miocárdico de oxígeno.

La angina de pecho se produce toda vez que existe un desbalance entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno. Diversas situaciones pueden aumentar la actividad simpática y por ende el consumo de oxígeno (ejercicio, estrés emocional, digestión de los alimentos etc.) provocando angina de pecho.

Nombre	Liposolubilidad	Metabolismo/excreción	Vida media	Unión proteínas	Dosis
No cardio selectivos					
Propranolol	si	hepático	35 h	90 %	160-120 mg
Timolol	no	renal	4-5h	60%	20-40 mg
Sotalol	escasa	hepático/ renal	15-17h	5%	240-360mg
Pindolol	no	renal	3-4 h	55%	5-15 mg
Cardio-selectivos					
Atenolol	no	renal	6-9 h	10 %	100-200
Metoprolol	escasa	hepático	3-7 h	15 %	100-200
Acebutolol	no	hepático/ renal	3-4 h	15 %	400-800
Vasodilatadores					
Labetalol	sí	hepático	5-8 h	90 %	300-600

Cuadro 7. Principales bloqueantes beta, características farmacocinéticas y dosis habituales

En estas condiciones el bloqueo de los receptores beta puede ser de utilidad para aliviar la angina. Los bloqueadores beta adrenérgicos constituyen un conjunto de sustancias que tienen en común la capacidad de bloquear por un mecanismo competitivo (antagonistas competitivos) el efecto de los agonistas beta a nivel de los receptores. Se han sintetizado muchos compuestos que tienen entre si diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas.

Las diferencias farmacodinámicas entre los bloqueadores beta incluyen la selectividad por bloquear uno u otro tipo de receptor (cardioselectividad), la posibilidad de estimular parcialmente los receptores beta (actividad simpaticomimética intrínseca), la actividad estabilizante de membrana (acción anestésica local) el bloqueo de los receptores alfa o la estimulación del receptor beta 2 (acción vasodilatadora).

La selectividad se refiere a la posibilidad que tienen estas drogas de bloquear ambos tipos

de receptores 1 y 2, de bloquear solamente los receptores 1 (cardioselectivos), de bloquear los receptores 1 y 2 o de bloquear los receptores 1 y estimular los 2. En el corazón la mayoría de los receptores son β_1 aunque también existen β_2 . En clínica tiene importancia la selectividad por los receptores β_1 . Debe recordarse sin embargo que la cardioselectividad indica que los receptores β_1 son antagonizados con concentraciones inferiores a las necesarias para antagonizar los receptores β_2 ; los agentes no selectivos antagonizan los receptores β_1 y β_2 en concentraciones similares. La cardioselectividad se pierde con el aumento de la dosis ya que a medida que aumenta la concentración, el agente beta bloqueante comienza a unirse al receptor β_2 .

Algunos bloqueadores beta tienen actividad agonista parcial (actividad simpaticomimética intrínseca). Se unen al receptor e inducen una pequeña estimulación y luego impiden el acceso de los agonistas, bloqueando de esta

manera al receptor. La actividad estabilizante de la membrana es un efecto sobre la electrofisiología cardíaca que no está ligada al bloqueo de los receptores beta, esta acción no tiene mayor relevancia terapéutica.

Angina de pecho

Los beta bloqueantes son eficaces para tratar la angina estable, inestable, mixta, silenciosa y en la prevención secundaria del infarto de miocardio. En el único tipo de angina que no tienen utilidad y están contraindicados es en la angina vasoespástica pura.

Estos agentes producen un aumento de la tolerancia al ejercicio y de la capacidad de trabajo sin presentar dolor en los pacientes con angina de pecho. Todos los beta bloqueantes independientemente de cualquier otra propiedad, son por igual eficaces para mejorar la angina, en pacientes que no tienen otra enfermedad concomitante.

Mecanismo de la acción antianginosa

Estas drogas impiden la aparición del dolor por isquemia miocárdica (angina) primordialmente porque no permiten un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno que se produce normalmente cuando el paciente aumenta la actividad cardíaca (ejercicio, aumento del tono simpático etc.)

Al bloquear los receptores beta del Corazón disminuyen la contractilidad y la frecuencia cardíaca, dos determinantes mayores del consumo miocárdico de oxígeno (MVO₂). La disminución de la demanda de oxígeno es sobre todo evidente cuando el paciente incrementa la actividad física. La disminución de la frecuencia cardíaca prolonga la duración de la diástole, que favorece el flujo coronario en el subendocardio y contribuye al efecto antianginoso.

Por otra parte, puede haber dilatación ventricular secundaria a la disminución de la contractilidad y la frecuencia cardíaca, que aumentan el consumo de oxígeno por aumento del radio ventricular (Ley de Laplace), este efecto puede hacer fracasar el tratamiento en algunos pacientes.

Infarto de miocardio. Prevención secundaria.

Numerosos estudios clínicos han demostrado la utilidad de los beta bloqueantes para reducir la incidencia de infartos letales y no letales y la muerte súbita de origen cardíaco en pacien-

tes que habían presentado un infarto de miocardio. El medicamento es administrado durante la fase aguda del infarto continuando su uso en la etapa alejada.

Farmacocinética

En el cuadro 7 se destacan los principales parámetros farmacocinéticos de los agentes más utilizados. Desde el punto de vista terapéutico la principal diferencia farmacocinética radica en la posibilidad de metabolismo hepático o de excreción renal. El propranolol, timolol y metoprolol son bien absorbidos luego de su administración oral pero sufren un intenso metabolismo de primer pasaje hepático, que disminuye su biodisponibilidad y modifica las concentraciones plasmáticas que varían considerablemente entre los distintos pacientes. El atenolol, nadolol y sotalol son menos absorbidos por vía oral pero son excretados sin cambios por el riñón.

Los compuestos liposolubles, atraviesan la barrera hematoencefálica y ejercen efectos a nivel del sistema nervioso central.

Efectos indeseables

Extensamente utilizados para tratar diferentes afecciones cardiovasculares estas drogas no están exentas de producir efectos adversos relacionados o no con el bloqueo de los receptores beta.

Aproximadamente un 11 % de los pacientes presentan efectos indeseables que limitan o impiden su uso. Náuseas, constipación, impotencia sexual, extremidades frías, fatiga muscular, hipotensión arterial, bradicardia extrema, alteraciones a nivel del sistema nervioso central como depresión, confusión o alucinaciones son algunos de los inconvenientes más frecuentes. De particular importancia reviste la posibilidad de provocar broncoespasmo, insuficiencia cardíaca, bloqueo A-V y de inhibir la respuesta metabólica y circulatoria a la hipoglucemia.

Indicaciones terapéuticas

Salvo en la angina de Prinzmetal donde están formalmente contraindicados, los betabloqueantes son utilizados en todas las formas clínicas de angina y en la prevención secundaria del infarto de miocardio. Cuando se administran estos agentes las dosis deben ser las necesarias para producir un bloqueo efectivo de los receptores beta; esto se produce cuando la frecuencia cardíaca no se incrementa o lo hace muy poco con el aumento de la actividad física del paciente. En la angina

estable pueden utilizarse solos o combinados con nitratos o antagonistas cálcicos. En la angina inestable siempre están asociados a nitratos, aspirina y a veces también con antagonistas cálcicos.

ANTAGONISTAS CÁLCICOS

Trataremos aquí los detalles relacionados con la acción antianginosa de los antagonistas cálcicos; más detalles de la farmacología de estas drogas deben consultarse en el capítulo respectivo.

Los antagonistas cálcicos o bloqueantes de los canales lentos de calcio como también se denominan, constituyen un grupo heterogéneo de compuestos químicos que no tienen una

estructura molecular común. El cuadro 7 señala la clasificación con los prototipos y los agentes más recientemente desarrollados de cada grupo.

Farmacodinamia. Acción antianginosa.

Todos los antagonistas cálcicos son eficaces en el tratamiento de la angina de pecho. Estas drogas tienen en común, la capacidad de disminuir la entrada de calcio al músculo liso vascular, miocardio contráctil y tejido especializado de conducción cardíaco. El mecanismo por el cual disminuyen la isquemia miocárdica y alivian la angina de pecho es mixto, por un lado disminuyen la demanda miocárdica de oxígeno y por el otro aumentan el flujo sanguíneo coronario hacia regiones isquémicas.

Grupo farmacológico	prototipo	otros agentes
Dihidropiridinas	nifedipina nicardipina amlodipina nisoldipina felodipina nimodipina isradipina	nitrendipina
Benzotiazepinas	diltiazem	
Derivados de la papaverina	verapamil tiapamil anapamil	galopamil
Cuadro 7. Clasificación de los antagonistas cálcicos.		

La vasodilatación arteriolar y la disminución de la presión arterial reducen la postcarga con lo cual disminuye la demanda miocárdica de oxígeno; contribuyen a este mecanismo la disminución de la contractilidad y la disminución de la frecuencia cardíaca (verapamil y diltiazem). Estos medicamentos también aumentan el flujo sanguíneo coronario hacia el miocardio isquémico por vasodilatación de las arterias coronarias. Son particularmente eficaces para impedir el espasmo coronario y disminuir el tono de estas arterias. La acción vasodilatadora coronaria las convierte en las drogas de elección para el tratamiento de la angina de Prinzmetal o angina variante.

Farmacocinética

El cuadro 8 resume las características farmacocinéticas de los compuestos prototipos. La

nifedipina puede ser administrada por vía sublingual cuando se desean efectos rápidos. Todos los compuestos sufren un metabolismo de primer pasaje hepático que limita su biodisponibilidad. El diltiazem origina por biotransformación el desacetildiltiazem que tiene un 50 % de la actividad farmacológica del compuesto original. El norverapamil es un metabolito activo (20 % de actividad) del verapamil.

Efectos indeseables

En general estas drogas son bien toleradas y los efectos indeseables desaparecen con la suspensión del medicamento. Palpitaciones, cefaleas, mareos, rubor, hipotensión arterial, edema de tobillos, constipación y molestias abdominales pueden presentarse como efectos adversos . La nifedipina es la que produce con mayor frecuencia edema en miembros

inferiores, muchas veces debe sustituirse la medicación por este motivo. El diltiazem y el verapamilo no deben administrarse en pacientes con enfermedad del seno o trastornos de la conducción A-V. Estas drogas están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipotensión arterial o estenosis aórtica.

Usos terapéuticos

Los antagonistas cálcicos son drogas eficaces para el tratamiento de todas las formas

clínicas de la angina de pecho. Por su capacidad para impedir el espasmo coronario son las drogas de elección en el tratamiento de la angina de Prinzmetal, en este cuadro la selección del agente depende de las patologías asociadas y de la tolerancia del paciente a un agente en particular.

	Nifedipina	Diltiazem	Verapamilo
Absorción oral (%)	90	90	90
Biodisponibilidad (%)	10 a 20	30 a 65	10 a 20
Vida media (hs)a	2 a 5	4 a 7	3 a 7
Unión a proteínas (%)	95	85	90
Biotransformación	hepática	hepática	hepática
Excreción	riñón	heces	riñón/heces
Dosis oral (mg/ intervalos)	10-30/6 h	60-120/8 h	80-120/8 h

Cuadro 8. Farmacocinética de los antagonistas cálcicos (prototipos)

Los pacientes con angina de pecho, que además presentan hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o arteriopatía periférica son buenos candidatos para el tratamiento con estas drogas. El diltiazem y el verapamilo pueden ser útiles en los pacientes que presentan episodios de taquiarritmias supraventriculares y tienen angina de pecho.

Los antagonistas cálcicos pueden ser administrados como monoterapia o en terapia combinada con beta bloqueantes y/o nitratos.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Aspirina

En la angina de pecho inestable las plaquetas juegan un rol protagónico importante, en este cuadro un componente dinámico caracterizado por la producción de trombos plaquetarios con vasoconstricción agregada desencadenan isquemia y dolor anginoso. En la última década ha quedado claramente demostrado que el uso de ácido acetilsalicílico, agente que impide la adhesión y la agregación plaquetaria reducen la incidencia de infarto y muerte en estos pacientes.

TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA DE LA ANGINA DE PECHO

Los pacientes con cardiopatía coronaria aterosclerótica y angina de pecho deben recibir instrucciones para modificar los factores de riesgo. La supresión del tabaquismo y la corrección de la hipertensión arterial, las dislipidemias y la diabetes son aspectos importantes de la terapéutica. La actividad física regular y la conservación del peso normal ayudan a modificar el proceso aterosclerótico.

Angina estable:

El tratamiento específico esta destinado básicamente a aliviar rápidamente las crisis de dolor anginoso y a prevenir la aparición de isquemia miocárdica y angina de pecho.

Crisis dolorosas. La nitroglicerina o el dinitrato de isosorbide por vía sublingual constituyen las drogas de elección para solucionar rápidamente los episodios de dolor anginoso. El paciente debe ser instruido para portar permanentemente comprimidos con estos compuestos y para que no trate de soportar el dolor. Cuando se detecten circunstancias que habitualmente desencadenan dolor el paciente debe preventivamente medicarse con nitratos por vía sublingual.

Prevención de la isquemia miocárdica. Los nitratos, betabloqueantes y antagonistas cálcicos han demostrado utilidad para mejorar la tolerancia al esfuerzo y disminuir el número de episodios dolorosos cuando se administran permanentemente a un paciente con angina de pecho. Por la posibilidad de tolerancia los nitratos en general no se prefieren como monoterapia para la prevención de la isquemia miocárdica; éstas drogas se reservan para el alivio rápido de las crisis de dolor. Los betabloqueantes en dosis adecuadas para disminuir la frecuencia cardíaca en reposo y no permitir su aumento con el incremento de la actividad física constituyen drogas de elección para el tratamiento crónico de estos pacientes. Los compuestos cardiosselectivos se prefieren en sujetos diabéticos o con enfermedad obstructiva arterial periférica. En personas con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica hay que ser muy cautos con la administración de betabloqueantes aún los cardiosselectivos; en este grupo es preferible iniciar la terapéutica con antagonistas cálcicos o nitratos. El tratamiento con betabloqueantes no debe ser interrumpido bruscamente por la posibilidad de exacerbar la angina desencadenar infarto de miocardio o muerte súbita (up regulation).

Si hay que utilizar monoterapia con antagonistas cálcicos, son preferibles el diltiazem o verapamilo que disminuyen la frecuencia cardíaca, no así la nifedipina, que puede aumentarla por los reflejos simpáticos que desencadena.

Cuando el tratamiento con una sola droga fracasa o continúan las crisis dolorosas, es recomendable combinar fármacos de distintas clases. La combinación de nitratos y betabloqueantes es racional ya que los dos medicamentos se complementan entre sí. Los nitratos impiden la dilatación ventricular inducida por los betabloqueantes y estos inhiben la taquicardia refleja inducida por nitratos. Por el mismo motivo puede utilizarse la asociación de nifedipina y betabloqueantes. Hay que tener cuidado con la combinación de diltiazem o verapamilo con bloqueantes beta, los efectos sinérgicos deprimiendo la contractilidad y la conducción AV pueden desencadenar insuficiencia cardíaca, bradicardia extrema o bloqueo AV de alto grado.

Hay que seleccionar la clase de medicamento que se va a utilizar en los pacientes que presentan otras patologías, además de la angina.

Individuos con asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica no pueden recibir betabloqueantes. Los cardiosselectivos solo deben utilizarse si la enfermedad es de carácter leve, y en dosis bajas. Estos sujetos deben recibir antagonistas cálcicos combinados o no con nitratos. Si coexiste hipertensión arterial la combinación de un betabloqueante y nifedipina u otra dihidropiridina puede ser muy beneficiosa, si hay alguna contraindicación para los betabloqueantes el diltiazem o verapamilo constituyen opciones válidas. En la diabetes sacarina y la arteriopatía periférica deben preferirse los agentes cardiosselectivos como el atenolol o metoprolol. Estos pacientes son buenos candidatos para los antagonistas cálcicos.

Angina inestable

La fisiopatología distintiva y la gravedad del síndrome obligan a una terapéutica agresiva. El reposo absoluto y la internación en una sala de cuidados intensivos muchas veces son el prerrequisito del enfoque farmacológico. La utilización simultánea de nitroglicerina, antagonistas cálcicos, betabloqueantes y aspirina son necesarios. La nitroglicerina se usa inicialmente por vía endovenosa, el objetivo es conseguir de manera rápida efectos terapéuticos titulando adecuadamente la dosis, 20 a 200 microgramos por minuto pueden ser necesarios; en general los efectos plenos se logran cuando la presión sistólica disminuye 15 % con respecto a la basal. Estabilizado el paciente se continúa por vía sublingual u oral. Los restantes agentes se utilizarán siguiendo los criterios generales mencionados para la angina estable. Un párrafo aparte merece la utilización de Ácido acetilsalicílico. Importantes estudios multicéntricos con gran número de pacientes, doble ciego y con control de placebo, demostraron una reducción significativa del riesgo de muerte, infarto o episodios de isquemia recurrente cuando se administró aspirina a los pacientes con angina inestable. La dosis puede oscilar entre 75 y 325 mg diarios, aunque se han ensayado dosis más altas parecen preferibles las mas bajas, se conservan los efectos benéficos y disminuyen los adversos.

Finalmente, la terapéutica farmacológica de la angina de pecho debe ser cuidadosamente individualizada en cada paciente. Si el tratamiento fracasa o continúan los síntomas a pesar de un tratamiento adecuado debe plantearse la opción para la angioplastia o la cirugía de revascularización miocárdica.

Bibliografía

- 1.- Esper R: Vasodilatadores coronarios. Cap de Card, Soc Arg de Card II:404, 1991.
- 2.- Gimeno G: Bloqueantes cálcicos y betabloqueantes. Cap de Card, Soc Arg de Card II:391, 1991
- 3.- Gottlieb SO, Flaherty JT: Tratamiento médico de la angina inestable. Clin Card de Nort 1:95, 1991.
- 4.- Abrams J: Nitrates. Medical Clinics of North America 72:1, 1988.
- 5.- Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edit Med Panamericana, Mexico DF, 1991
- 6.- Califano JE: La nueva era de los nitratos. Rev Arg de Card 61:121, 1993.
- 7.- Loscalzo J: Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. Am J Cardiol 70:18B, 1992.
- 8.- Henry PD: Comparative pharmacology of calcium antagonist: Nifedipine, Verapamil and Diltiazem. Am J Cardiol 46:1047, 1980
- 9.- Stamler JS, Loscalzo J: The antiplatelet effects of organic nitrates and related nitroso compounds in Vitro in Vivo and their relevance to cardiovascular disorders. JACC 18:1529, 1991.
- 10.- Reinsin LH, Schneeweiss A: Tolerancia a los nitratos organicos. Rev. Fed. Arg. Cardiol. 18:101, 1989.
- 11.- Ghio S, Specchia G: Clinical evaluation of calcium-antagonist drugs. J of Cardiovas Pharmacology 20:S71, 1992.
- 12.- Chahine RA, Feldman RL, et al: Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. JACC 21:1365, 1993.
- 13.- Wallentin LC and the research group on instability in coronary artery disease in Southeast Sweden: Aspirin (75 mg/day) after an episode of unstable coronary artery disease: long-term effects on the risk for myocardial infarction, occurrence of severe angina and the need for revascularization. J Am Coll Cardiol 18:1587, 1991.
- 14.- Kawanishi DT, Reid CL, Morrison EC, Rahimtoola SH: Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. J Am Coll Cardiol 19:409, 1992.
- 15.- Parker JD, Farrell B, Fenton T, Parker JO: Effects of diuretic therapy on the development of tolerance during continuous therapy with nitroglycerin. J Am Coll Cardiol 20:616, 1992.