

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Manejo farmacológico de la angina

DR. JORGE JALIL MILAD
Profesor Auxiliar de Medicina
Departamento de Enfermedades Cardiovasculares

La angina es un síntoma de isquemia miocárdica transitoria resultado del desbalance entre consumo y aporte de oxígeno al miocardio. La angina es un síntoma tardío en la secuencia de eventos que ocurren después de la disminución del flujo coronario. Durante una prueba de ejercicio máximo generalmente se requiere una disminución del 50% del diámetro para que aparezca isquemia, mientras que para que ésta se presente en reposo se necesita una disminución de 90%. Otros mecanismos que explican la angina en pacientes con estenosis coronaria fija son vasoconstricción (espasmo) y depósito en la pared coronaria de trombos plaquetarios y de coágulos de fibrina.

Para una terapia selectiva y eficaz de la angina es importante clasificar clínicamente los síndromes anginosos. En este artículo nos referiremos a:

1. angina crónica estable
2. angina mixta o de umbral variable
3. angina inestable
4. angina vasoespástica o de Prinzmetal.

Las diversas drogas para el tratamiento de la angina tienen efectos diferentes, pero su objetivo es mejorar la relación entre consumo y aporte de oxígeno. Clínicamente, este último se relaciona directamente con el producto de la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica, el cual es un índice útil para documentar isquemia, particularmente en el ejercicio durante una prueba de esfuerzo. En términos generales, los betabloqueadores, los bloqueadores de los canales del calcio y los nitratos son útiles en prevenir episodios de angina y en mejorar la capacidad de ejercicio en estos pacientes. En este artículo revisaremos la utilidad y el uso clínico de los fármacos más comúnmente utilizados en estos síndromes, con énfasis en la práctica clínica.

BETABLOQUEADORES

Tienen efecto sobre tres de los factores que afectan el consumo de oxígeno: disminuyen la frecuencia cardíaca, el aumento de la presión arterial sistólica en ejercicio y la velocidad de contracción cardíaca. Los betabloqueadores son útiles y han demostrado ser altamente eficaces en la angina crónica estable, en cuanto a disminuir el número de episodios anginosos, sobre todo en esfuerzo. Su uso en angor de reposo o inestable estaba basado en el concepto de que la patogénesis del síntoma era similar a la de la angina de esfuerzo, hecho que ha sido cuestionado al conocerse mejor los múltiples mecanismos que participan en este tipo de angina: ulceración de la placa aterosclerótica, trombosis, agregación plaquetaria, vasoespasmo, etcétera. A pesar de estas consideraciones, el uso combinado de betabloqueadores y de vasodilatadores coronarios ha demostrado ser muy útil en muchos pacientes con angina inestable.

En general, todos los betabloqueadores, con actividad agonista parcial o sin ella, efecto bloqueador alfa, actividad estabilizadora de membranas o efecto betabloqueante beta 1 selectivo, mejoran la capacidad de ejercicio en la angina crónica inestable. La mejoría clínica es dosisdependiente y su dosis debe ajustarse a cada paciente, monitorizando:

- la frecuencia cardíaca: se considera una dosis útil aquella que lleva la frecuencia cardíaca en reposo a 55-60 por minuto y en ejercicio a no más de 90 por minuto.
- la presión arterial.

La mayoría de los betabloqueadores puede administrarse dos veces al día debido a que su vida media biológica es mayor que la plas-

mática. Un fenómeno clínico importante de tener en cuenta al utilizar estas drogas, es el de "rebote" o síndrome de retirada. Al suspender el betabloqueador en forma súbita, pueden reaparecer rápidamente los síntomas, en particular en pacientes muy activos, lo que se debe probablemente a que estos pacientes mantienen sus niveles de actividad física, pero se encuentran desprotegidos frente al aumento de consumo de oxígeno del miocardio.

NITRATOS

Los nitratos son las drogas más antiguas para el tratamiento de la angina y no hay evidencias de que los otros medicamentos sean superiores. La respuesta del dolor anginoso a vasodilatadores y el número de tabletas al día o semana consumidas son índices para evaluar el efecto habitual de los nuevos medicamentos antianginosos.

Los nitratos orgánicos (nitroglicerina, di y mononitrato de isosorbide) son potentes relajadores de la musculatura lisa, con efecto importante sobre los vasos y menor sobre otros tipos de musculatura lisa. En concentraciones bajas son predominantemente venodilatadores, mientras que en concentraciones altas son dilatadores arteriales y venosos. Al producir venodilatación disminuyen el retorno venoso, las presiones y volúmenes de llenado ventricular, lo que baja el consumo de oxígeno miocárdico. La presión arterial generalmente disminuye en forma secundaria a una caída del gasto cardíaco o a vasodilatación arterial, con un pequeño aumento reflejo de la frecuencia cardíaca.

En cuanto a sus efectos antiisquémicos, los nitratos dilatan las arterias coronarias en su porción epicárdica, incluyendo zonas de estenosis por aterosclerosis. Los nitratos mejoran en forma muy eficiente la perfusión de las zonas dependientes de flujo colateral y previenen la vasoconstricción inducida por ejercicio que se observa en pacientes con enfermedad coronaria. También se ha demostrado que los nitratos inhiben la agregación plaquetaria, lo que podría influir en cuadros clínicos como la angina inestable.

El mecanismo de acción de los nitratos depende de su entrada a la célula muscular lisa, donde son transformados a nitratos inorgánicos y a óxido nítrico. Esta transformación requiere de la presencia de grupos sulfhidrílicos que provienen del aminoácido cisteína. El óxido nítrico es reducido a nitrosotiol, el cual activa a la enzima guanidilciclase en las células musculares lisas vasculares, generando guanosinmonofosfato cíclico (cGMP). Es este último compuesto el que produciría la relajación muscular, al acelerar la liberación de calcio desde estas células.

La farmacocinética de estos compuestos es muy compleja, ya que son agentes lipofílicos y se distribuyen en todo el cuerpo. La nitroglicerina se absorbe rápidamente después de la administración bucal, sublingual, oral o tópica. El momento de instalación de su acción, el máximo efecto y su duración dependen de la vía de administración: acción rápida y corta duración con las vías bucal, en aerosol y sublingual. Las vías oral y transdérmica demoran más en hacer efecto y su duración es más prolongada (Tabla 1).

La nitroglicerina es metabolizada en los vasos. Después de su administración oral hay metabolismo de primer paso en el hígado y también en los glóbulos rojos circulantes. El dinitrato de isosorbide (DISO) se absorbe por vía sublingual, oral o tópica en forma menos eficiente que la nitroglicerina y que el mononitrato de isosorbide (MISO). Los compuestos de isosorbide se metabolizan en el hígado con mayor dificultad que la nitroglicerina. El MISO, que es un compuesto más polar, no está sujeto a metabolismo hepático de primer paso, siendo así completamente biodisponible. Ambas drogas, el MISO y el DISO, actúan rápidamente y tienen un efecto prolongado. La farmacocinética del

DISO es más compleja debido a que se metaboliza parcialmente a MISO. El metabolismo y el efecto de los nitratos no se alteran con los alimentos, cigarrillo ni en la insuficiencia hepática o renal.

Entre los efectos colaterales de los nitratos, el que más destaca es la cefalea, ya que aproximadamente 15%-20% de los pacientes discontinúan la droga por este síntoma. Una estrategia útil es el uso de analgésicos en la fase inicial, ya que en muchos pacientes se produce tolerancia farmacológica a la cefalea después de un tiempo. Otros efectos, menos frecuentes, son mareos, taquicardia refleja con palpitaciones, náuseas y vómitos.

Tolerancia a nitratos. El fenómeno de tolerancia (disminución del efecto de la droga en el tiempo) se desarrolla en muchos pacientes tratados con nitratos en forma crónica. El mecanismo parece estar relacio-

nado con una deficiencia progresiva de grupos sulfhidrilos, con menor producción de nitrosotioles y cGMP. La administración de N-acetilcisteína, un donante de grupos sulfhidrilos, disminuye la tolerancia vascular a los nitratos. También se ha demostrado que al disminuir el número de dosis diarias de DISO baja la probabilidad de desarrollar tolerancia. Parece entonces razonable usar el DISO dos o tres veces al día en vez de cuatro. Es importante administrar la última dosis entre las 18 y 20 horas, de tal manera que exista un intervalo libre de más o menos 12 horas con niveles de nitratos bajos para restaurar la reactividad vascular. En el caso del MISO, que tiene una acción más prolongada, se recomienda usar dosis excéntricas, por ejemplo, 2 dosis, a las 8 y 15 horas. La aparición de tolerancia y su difícil manejo impiden recomendar a los nitratos como monoterapia en los síndromes anginosos.

**TABLA 1
NITRATOS: FARMACOCINETICA Y DOSIS
RECOMENDADAS EN PACIENTES CON ANGINA**

MEDICAMENTO	DOSIS (mg)	COMIENZO DE LA ACCION (min)	MAXIMO EFECTO (min)	DURACION
TNT SL	0,3-0,9	2-5	4-8	10-30 min
DISO SL	2,5-10	5-20	15-60	45-120 min
TNT spray	0,4	2-5	4-8	10-30 min
TNT bucal	1-3	2-5	4-10	0,5-5 hr
DISO oral	10-60	15-45	45-120	2-6 hr
MISO oral	20	20	30	12 hr
TNT oral	6,5-19,5	20-45	45-120	2-6 hr
TNT dérmica	5-20	30-60	60-180	hasta 24 hr

BLOQUEADORES DE LOS CANALES LENTOS DEL CALCIO

Los bloqueadores de los canales del calcio (BCC) o antagonistas del calcio, tienen varios mecanismos de acción potencial antianginoso. Todos son dilatadores arteriolar periféricos y, por lo tanto, son muy buenos agentes antihipertensivos. El verapamil y diltiazem además disminuyen la frecuencia cardíaca. Un efecto importante de estas drogas es que previenen la vasoconstricción coronaria. Su mecanismo íntimo de acción es la disminución de la entrada de calcio a las células musculares, con disminución del inotropismo y vasodilatación arterial. Los efectos clínicos comparativos de los 3 agentes más utilizados se señalan en la Tabla 2. Estas drogas tienen muy buena absorción oral y su metabolismo es hepático.

En general, el diltiazem es preferido sobre otras dihidropiridinas (nifedipina o nisoldipina) como monoterapia, ya que los últimos causan taquicardia refleja. Cuando se agrega un bloqueador del calcio a la terapia con betabloqueadores, es preferible una dihidropiridina, ya que el uso conjunto del betabloqueador evita la taquicardia refleja. La combinación de betabloqueadores con diltiazem o con verapamil puede

desenmascarar un defecto de conducción subyacente y provocar bradicardia grave.

En la angina crónica estable, su empleo causa una disminución de 36%-60% en la frecuencia de ataques anginosos y un aumento de 26%-39% del tiempo de ejercicio en *treadmill*. La respuesta clínica es similar a la observada con nitratos. Una buena combinación es la de diltiazem o verapamil con nitratos de acción prolongada. Los BCC tienen eficacia clínica similar a los betabloqueadores, y su combinación tiene efectos aditivos. Al compararlos entre sí (nifedipina vs verapamil), los efectos en la angina crónica estable son similares, fundamentalmente en las respuestas al ejercicio. En dos estudios se han observado más efectos colaterales con la nifedipina que con diltiazem, fundamentalmente edema y mareos.

En la angina inestable, los BCC han demostrado eficacia, particularmente en pacientes refractarios a la combinación de nitratos de acción prolongada y propranolol. La terapia inicial de la angina inestable depende de varios factores. Pacientes con taquicardia y depresión del

**TABLA 2
ANTAGONISTAS DEL CALCIO: EFECTOS CLINICOS COMPARATIVOS**

EFEECTO	NIFEDIPINA	DILTIAZEM	VERAPAMIL
Dilatador coronario	+++	+++	++
Dilatador periférico	+++	+	++
Frecuencia cardíaca	A	D	D
Conducción AV	-	D	DD
Efectos adversos	9-39%	0-3%	10-14%
Uso con BB	Sí	Cauteloso	Cauteloso
Efecto sobre contractilidad	-	D	D

D : disminuye
DD : disminuye marcadamente
A : aumenta
- : sin efecto

segmento ST deberían ser manejados inicialmente con betabloqueadores, nitroglicerina iv o nitratos de acción prolongada y heparina iv. Si persiste la angina, debiera agregarse un BCC. Por otro lado, en pacientes con dolor nocturno o de reposo asociado a elevación del segmento ST y a leve taquicardia, inicialmente se puede agregar un BCC, en particular diltiazem o verapamil, a la terapia con nitratos y heparina iv. Actualmente muchos médicos los emplean antes de utilizar betabloqueadores.

Los BCC han demostrado ser muy eficaces en los síndromes de angina variante (angor de reposo con ascenso del segmento ST). Sin embargo, el DISO (40-120 mg/d) ha demostrado igual eficacia clínica que la nifedipina (40-120 mg/d) en cuanto al alivio sintomático en este cuadro.

Existen situaciones clínicas en que los BCC son de primera elección, por sobre los betabloqueadores, las cuales se señalan en la Tabla 3.

TABLA 3

SITUACIONES CLINICAS EN QUE ES PREFERIBLE UTILIZAR ANTAGONISTAS DEL CALCIO EN LUGAR DE BETABLOQUEADORES EN PACIENTES ANGINOSOS

SITUACION CLINICA	EFEECTO INDESEADO DE LOS BB
Espasmo coronario	Podrían aumentarlo
LCFA	Producen obstrucción bronquial (algo menos los cardioselectivos)
Diabetes insulino-dependiente	Enmascaran síntomas hipoglucémicos
Claudicación	La aumentan
Depresión	Producen depresión, sobre todo los más liposolubles

ASPIRINA

A pesar del papel importante que en los últimos años se le ha asignado a la aspirina en la prevención primaria y secundaria del infarto del miocardio, no hay evidencias que hagan recomendar su uso como fármaco antiisquémico en el angor crónico estable, angina mixta ni en la angina variante. En la angina inestable, en cambio, los mecanismos de adhesión y de agregación plaquetaria sobre una lesión del endotelio coronario juegan un papel patogénico. En este cuadro clínico se ha demostrado claramente que la aspirina, en dosis de 324 mg/día, reduce en aproximadamente un 50% el riesgo de mortalidad y de infarto del miocardio fatal y no fatal.

En resumen, con las drogas mencionadas, podemos manejar farmacológicamente, y con bastante flexibilidad, los diversos cuadros anginosos actuando en forma diferente sobre los mecanismos que afectan desfavorablemente la relación consumo/aporte de oxígeno al miocardio. Su uso juicioso por lo general se acompaña de buenos resultados clínicos. Cuando los síntomas persisten a pesar de un tratamiento óptimo, cuando éstos son muy intensos o cuando el paciente cae en una categoría de alto riesgo vital, es necesario considerar alternativas terapéuticas no farmacológicas orientadas a la revascularización del miocardio. ❖

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Brown, B.G., Bolson, E., Petersen, R.B., Piorec, C.D., Dodge, H.T. The mechanisms of nitroglycerin action: stenosis vasodilation as a major component of drug response. *Circulation* 1981; 64:1089-1097.
2. Elkayam, U. Tolerance to organic nitrates: evidence, mechanisms, clinical relevance, and strategies for prevention. *Ann Int Med* 1991; 114:667-677.

3. Frishman, W. et al. Diltiazem, nifedipine, and their combination in patients with stable angina pectoris: Effects on angina, exercise tolerance, and the ambulatory electrocardiographic ST segment. *Circulation* 1988; 77:774-786.
4. Lewis, H.D., Davis, J.W., Archibald, D.G. et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309:396.