



CEU
*Universidad
San Pablo*

BLOQUE IV: FARMACOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

TEMA 16. FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATIA ISQUÉMICA

TEMA 16. FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA CARDIOPATIA ISQUÉMICA

1. Fisiopatología de la angina de pecho

- Clasificación de la angina

2. Tratamiento farmacológico:

- Nitratos
- Betabloqueantes
- Antagonistas de calcio

BIBLIOGRAFÍA:

Farmacología en Enfermería. 2ª ed. Ed. Médica Panamericana. Madrid (2020), Capítulo 11.
Farmacología Cardiovascular

ARTEROPATÍA CORONARIA E ISQUEMIA CARDIACA

Disminución del flujo coronario y compromiso miocárdico por falta de oxígeno

EL FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO

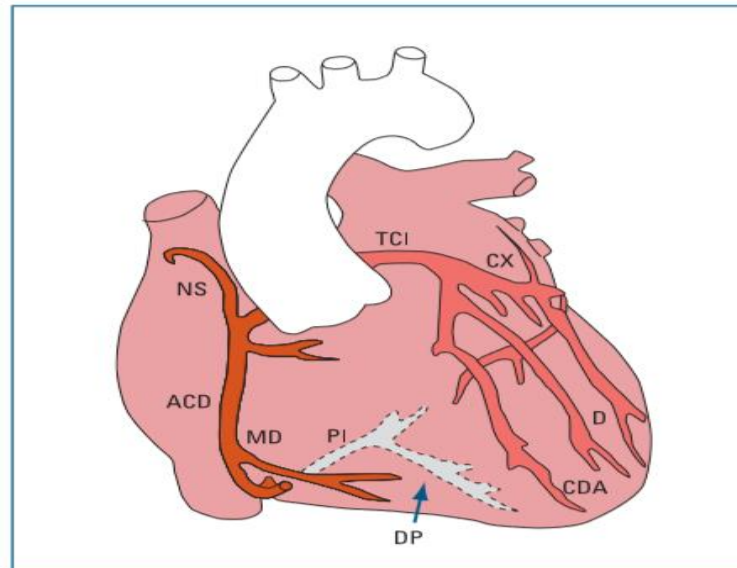


Figura 1. Arterias coronarias. ACD: arteria coronaria derecha; CDA: coronaria descendente anterior izquierda; CX: circunfleja; D: diagonales; DP: descendente posterior derecha; MD: marginal derecha; TCI: tronco coronario izquierdo; NS: nódulo sinusal.

1. ¿QUÉ FACTORES REGULAN EL FLUJO CORONARIO?

1. GRADIENTE DE PERFUSIÓN CORONARIA

2. DURACIÓN DE LA DIÁSTOLE (frecuencia cardiaca)

3. DIÁMETRO DE LAS ARTERIAS CORONARIAS

4. RESISTENCIAS VASCULARES CORONARIAS

1. Factores intrínsecos:

- Mecanismos nerviosos
- Mecanismos metabólicos
- Mecanismos miogénicos

2. Factores extrínsecos (compresión mecánica de los vasos durante la sístole)

A MAYOR FLUJO CORONARIO MAYOR OFERTA DE OXÍGENO

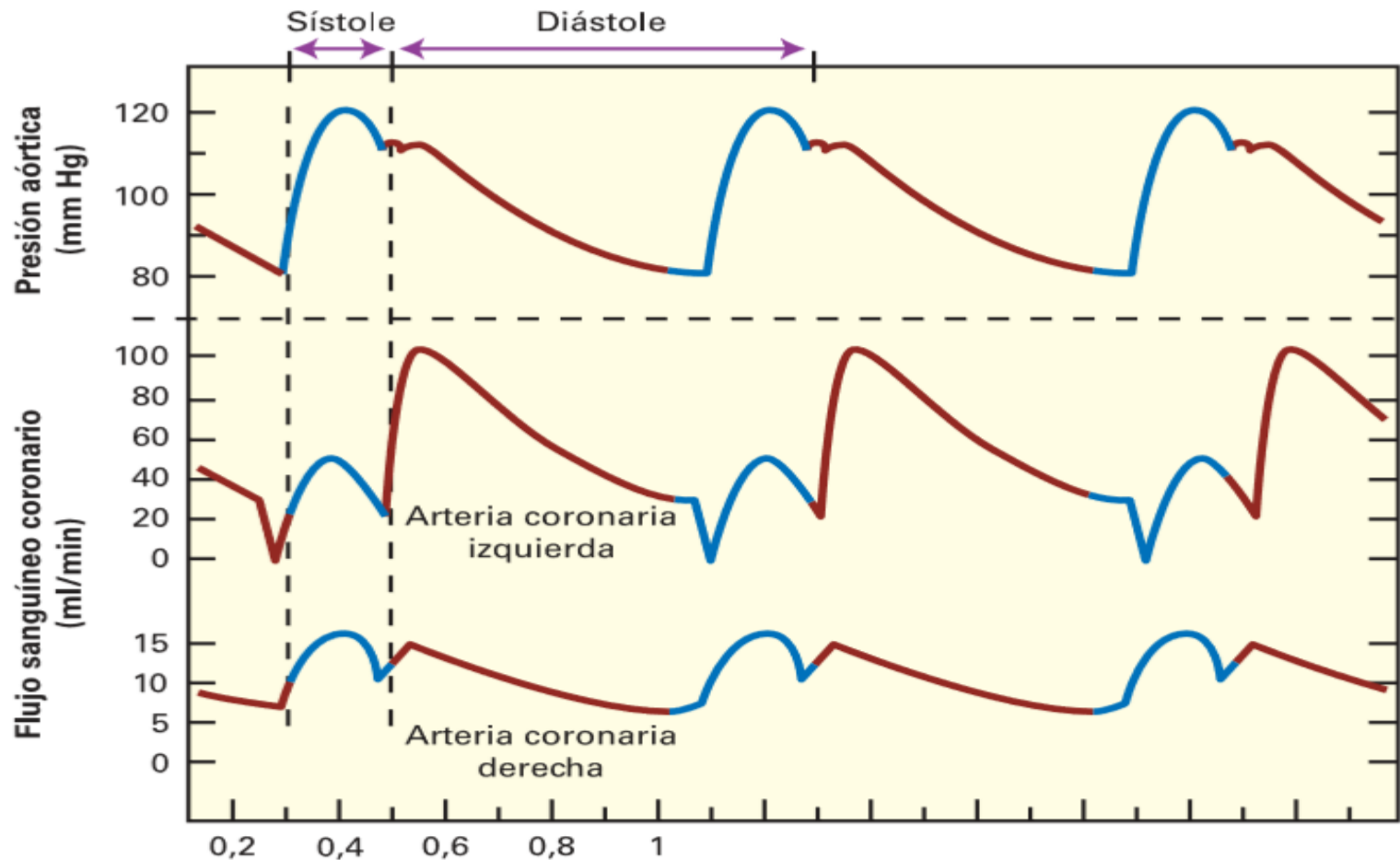


Figura 3. Relación entre la presión arterial y el flujo sanguíneo en la arteria coronaria izquierda y derecha. Obsérvese que el flujo en la arteria coronaria izquierda se produce fundamentalmente durante la diástole.

2. ¿QUÉ FACTORES ESTÁN IMPLICADOS EN DEMANDA MIOCÁRDICA DE OXÍGENO (MVO₂)?



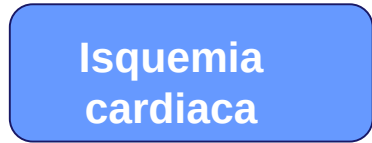
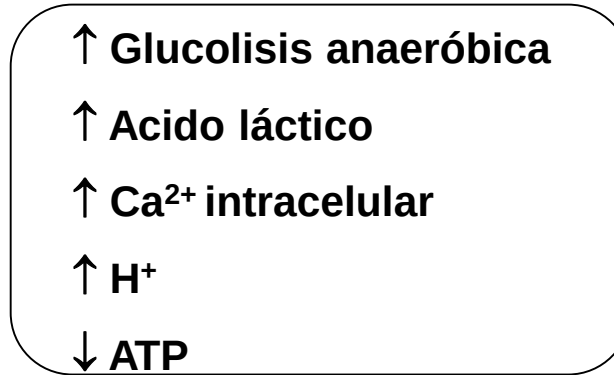
1. FRECUENCIA CARDIACA
2. CONTRACTILIDAD MIOCÁRDICA
3. Tensión que soporta LA PARED VENTRICULAR DURANTE LA SÍSTOLE:
 1. Presión telediastólica en el ventrículo izquierdo (precarga)
 2. Las resistencias vasculares periféricas (poscarga)

A MAYOR TRABAJO CARDIACO MAYOR DEMANDA DE OXÍGENO

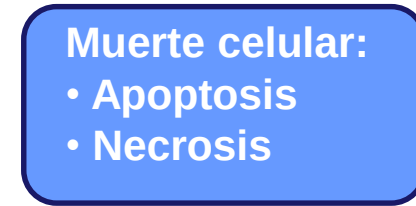
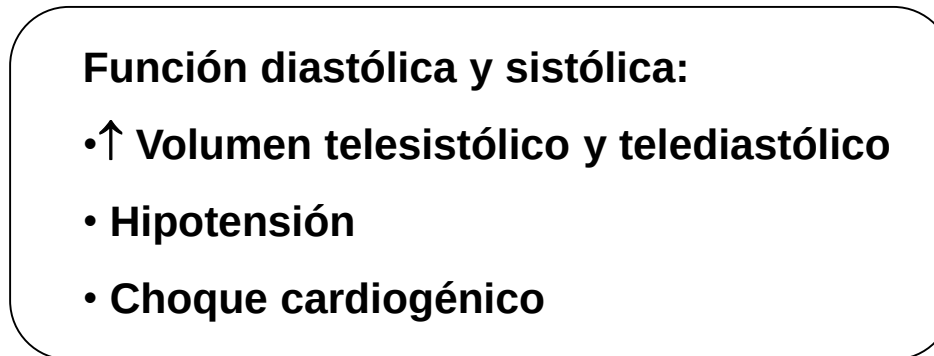
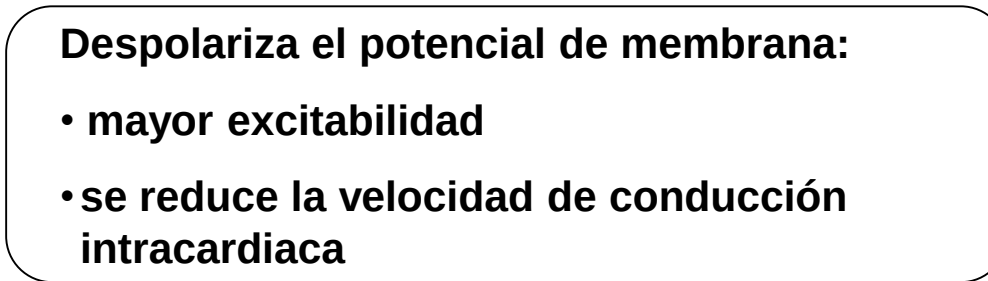
- ❖ El ejercicio físico, el aumento del estrés (emociones) y del tono simpático (aumento de la PA, IC)  ISQUEMIA CORONARIA



**Metabolismo
aeróbico**



**Isquemia
cardiaca**



ANGINA PECTORIS (ANGOR):

- Síntoma principal: **dolor** torácico retroesternal o precordial, opresivo, intenso, o puede localizarse en el centro del epigastrio o en la zona abdominal.
- Se debe a episodios transitorios de isquemia miocárdica

DESEQUILIBRIO APORTE/CONSUMO DE OXÍGENO



1. Un aumento de la demanda (aumento de la HR, HF, distensión ventricular)
2. Una disminución del aporte (reducción del FSC o de la capacidad de transporte de la sangre)

ARTEROPATÍA CORONARIA E ISQUEMIA CÁRDICA. CAUSAS:

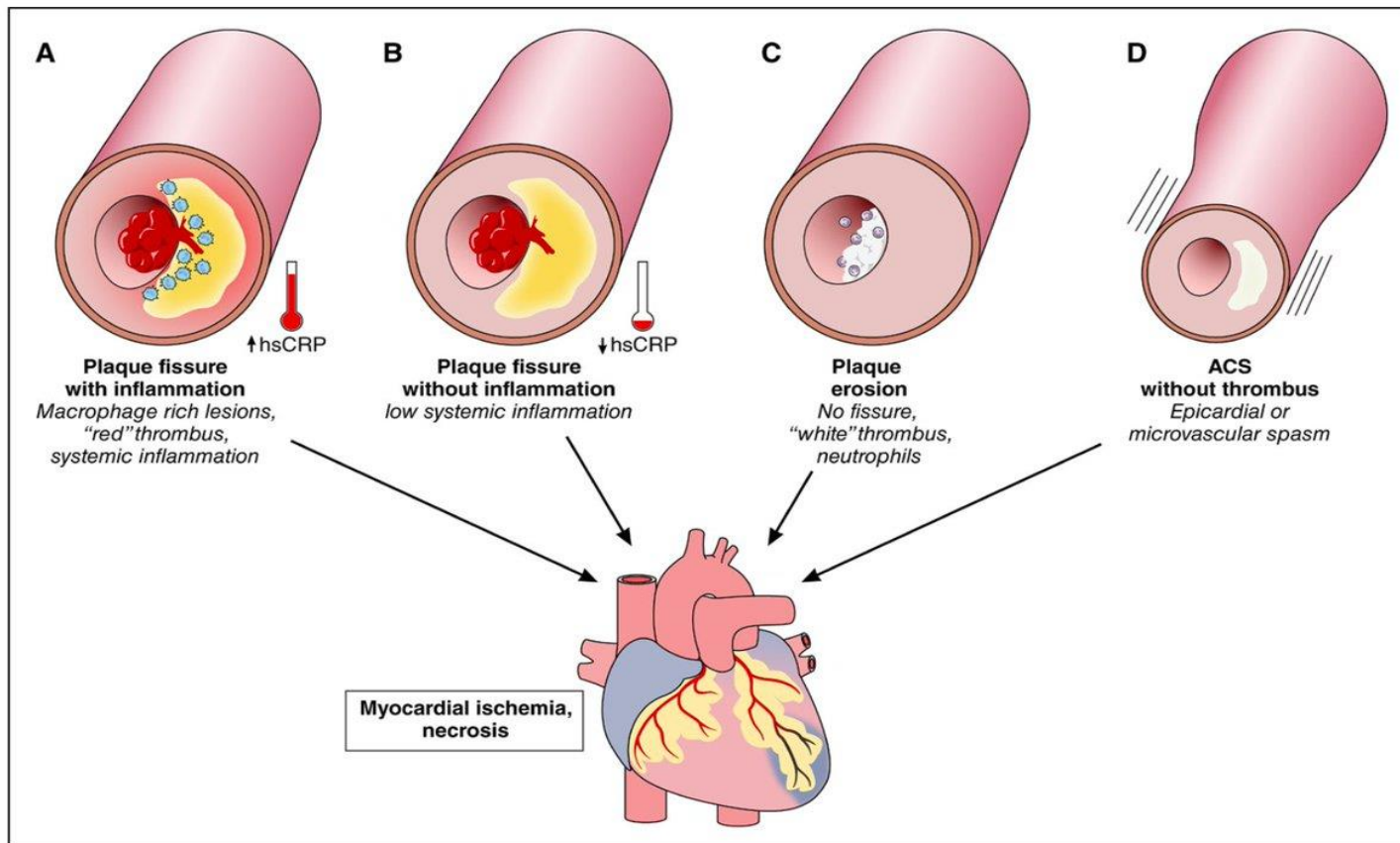


Figure 1. Four diverse mechanisms cause acute coronary syndromes (ACS).

1. ANGINA *PECTORIS* TÍPICA O ANGINA DE ESFUERZO

- Aparece dolor tras el ejercicio o situaciones que impliquen un aumento de la demanda de oxígeno (frío, excitación)
- Se alivia con el reposo
- Angina de larga evolución (angina de esfuerzo crónica)
- Se asocia a la presencia de **placas de ateroma** (lesiones fijas)



Objetivos terapéuticos:

1. Controlar la angina y mejorar la capacidad física
2. Reducir la morbilidad (urgencias-hospitalización, revascularización) y la incidencia de IAM
3. Retrasar la progresión de la arterioesclerosis coronaria

2. ANGINA DE REPOSO

- los síntomas aparece de forma espontánea
- son consecuencia de una **disminución abrupta del FSC:**
 - trombosis coronaria (angina inestable)
 - vasoespasmo (angina tipo Prinzmetal)



Objetivos terapéutico:

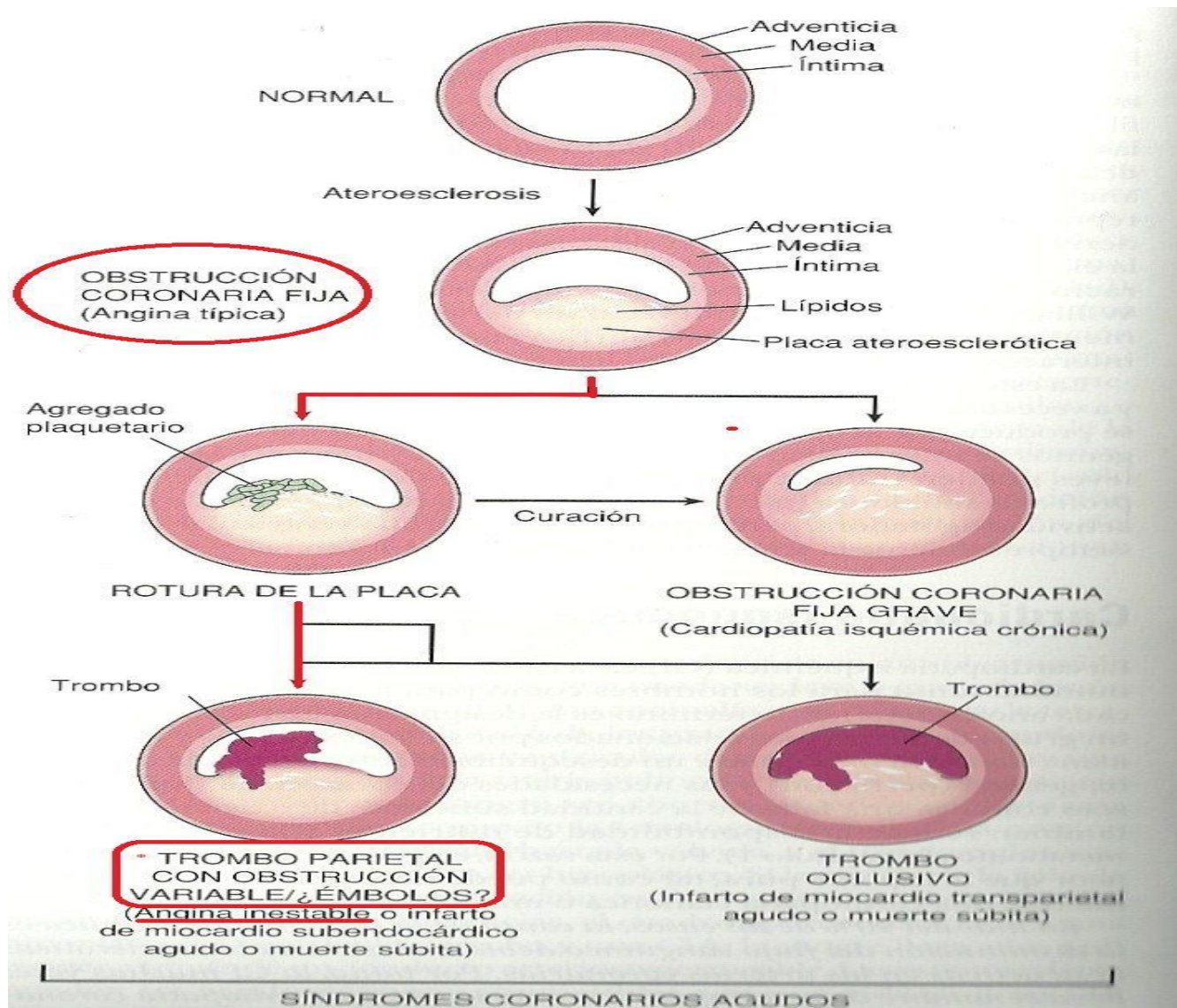
1. Suprimir el vasoespasmo con nitratos y ACAs
2. Evitar la formación de trombos con antiagregantes

3. SÍNDROME CORONARIO AGUDO

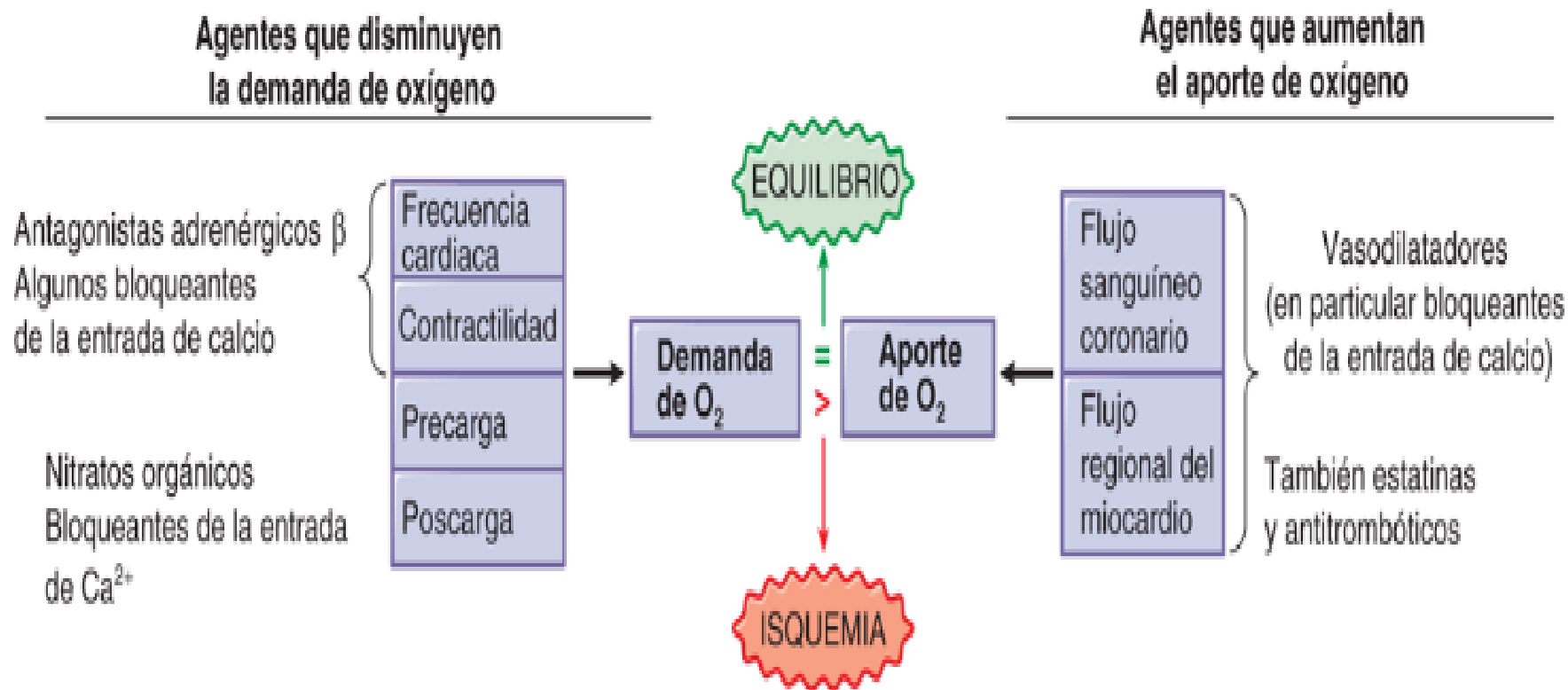
- Engloba:
 - angina inestable sin alteraciones enzimáticas y con alteraciones transitorias en el ECG
 - IAM transmural con onda Q patológica en el ECG **y elevación enzimática típica**
 - IAM sin onda Q con cambios en el segmento ST o en la onda T y **elevación enzimática**

- Rotura o ulceración de una placa de ateroma.
- Agregación plaquetaria
- Formación de un trombo

CLÍNICA DE LA CARDIOPATIA ISQUÉMICA:



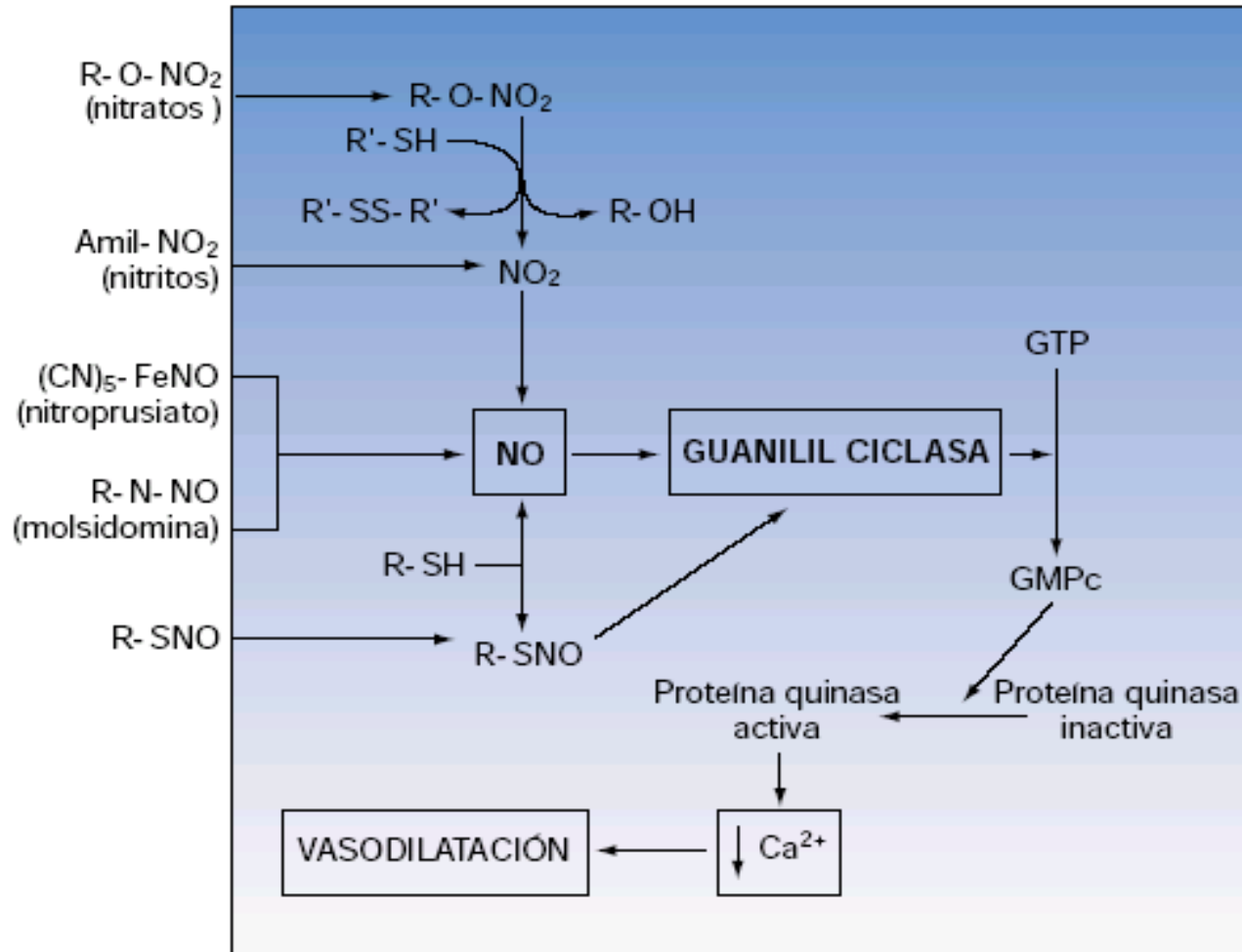
FÁRMACOS ANTIANGINOSOS:



Fuente: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann: *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 12e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

NITRATOS o NITROVASODILADORES

1. Son donantes de NO ...



EFFECTOS FARMACOLÓGICOS:

1. **Carecen de efecto analgésico** pero suprimen el dolor
2. **Relajación de las venas y de las arterias coronarias. También relajan el ML de las arteriolas**

Aumento del FSC  **Redistribución hacia zonas isquémicas**

3. **Reducen la demanda miocárdica de O₂**
 - La venodilatación: **Reduce la precarga** (reducen el retorno venoso, la presión capilar pulmonar, la presión y el volumen telediastólico)
 - La vasodilatación (a dosis terapéuticas: arterias musculares >>> arterias de resistencia):
 - *- reduce la postcarga y la presión sistólica sobre el ventrículo
 - *- a **dosis altas**: reduce la PA
4. La frecuencia cardiaca no se modifica

INDICACIONES

- **NITROGLICERINA** (sublingual, IV y transdérmica), **nitroglicerina retard (oral)**

- **Dinitrato de isosorbida**

- **5-Mononitrato de isosorbida**

(comprimidos sublinguales y de liberación sostenida: tratamiento de mantenimiento)

- **Constituyen el tratamiento de elección en el ataque anginoso agudo**

- Reducen el dolor

- Mejoran los síntomas, pero no reducen la progresión a IAM ni la mortalidad

- Aumentan la tolerancia al ejercicio físico

- Profilaxis a largo plazo tienen una utilidad limitada

- **Tratamiento de elección:**

- en la angina de reposo asociados o no con ACAs

- en la angina inestable asociados a betabloqueantes, ACAs y antiagregantes plaquetarios

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

Tabla 40-2 Principales características de la acción antianginosa de los nitratos

	Biodisponibilidad (%)	$t_{1/2}$	Comienzo de acción (min)	Acción máxima (min)	Duración de acción	Dosis recomendada habitual
<i>Nitroglicerina</i>						
Intravenosa	100	2-3 min	< 1			5-200 µg/min
Sublingual	30-40		2-5	4-8	10-30 min	0,4-0,8 mg
Oral	1-20		20-45	45-120	2-6 h	2,5-13 mg/8-12 h ^a
Ungüento (2 %)			15-60	30-120	3-8 h	1,2-5 cm/4-8 h
Parche transdérmico	75-90		30-60	60-180	12-24 h	5-15 mg/24 h
<i>Dinitrato de isosorbida</i>						
Sublingual	30-60	30-50 min	5-20	15-60	45-120 min	2,5-10 mg
Oral	20-25	1-10 h ^b	15-45	45-120	2-8 h	10-60 mg/8-12 h ^a
<i>5-mononitrato de isosorbida</i>						
Oral	90-100	4-5 h	15-45	60-120	4-10 h	20-40 mg/8-12 h
Oral <i>retard</i>	90-100		60-90	180-240	10-14 h	40-120 mg/24 h

^a Las dosis y los intervalos se refieren a los preparados de liberación sostenida.

^b Los valores más elevados se obtienen tras administración crónica.



CEU

Universidad
San Pablo

EFFECTOS ADVERSOS

- Acción vasodilatadora: **cefaleas, hipotensión ortostática o postural, rubor, mareos, sudor frío. Taquicardia refleja.**

A dosis altas: reducción de la PA ... ATAQUE ANGINOSO

- Reacciones cutáneas: erupciones, dermatitis exfoliativas
- Digestivas (náuseas y vómitos)
- **Metahemoglobinemia** (en pacientes con déficit de NADH-metahemoglobina)
- **TOLERANCIA** (relacionado con el agotamiento de los grupos SH- tisulares)
- **SÍNDROME DE RETIRADA**

BETA-BLOQUEANTES:

Disminuyen el tono simpático... reducen la frecuencia y la contractilidad cardiacas

- Redistribuyen el flujo coronario
- A **dosis altas** prolongan el tiempo de eyección sistólica

1. Elección en la profilaxis de la angina de esfuerzo, sobre todo en pacientes con IM o IC

En pacientes con angina de esfuerzo aumentan la tolerancia al ejercicio y reducen la frecuencia de los ataques y suprimen las arritmias ventriculares graves

2. En la angina inestable, reducen el número de episodios y el reinfarto, pero no la mortalidad
3. NO son útiles en la angina de reposo (pueden agravar el vasoespasmo) o angina mixta
4. Eficacia post-IAM

Asociación con NITRATOS y ACAs

ANTAGONISTAS DE CALCIO

**Fármacos bloqueantes de los canales de calcio dependientes de voltaje
de tipo L (canales lentos)**

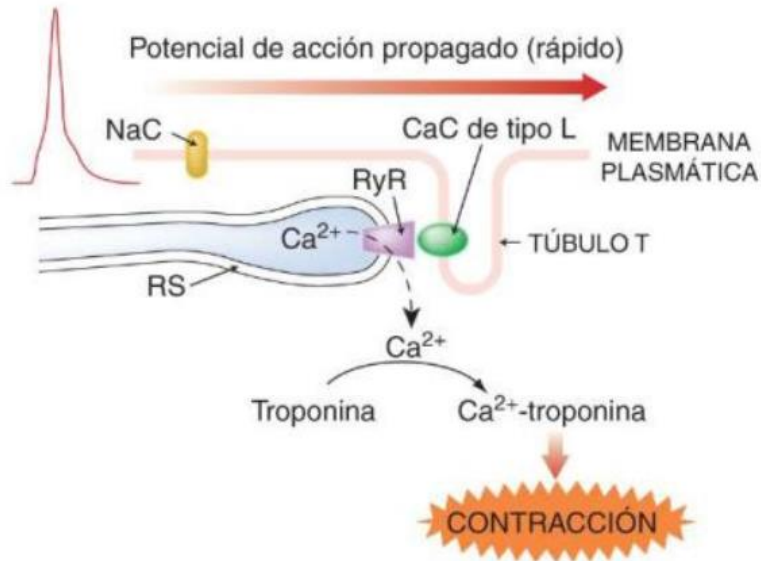
TIPO 1:

- **Verapamilo** (Presentaciones orales e IV)
- **Diltiazem**

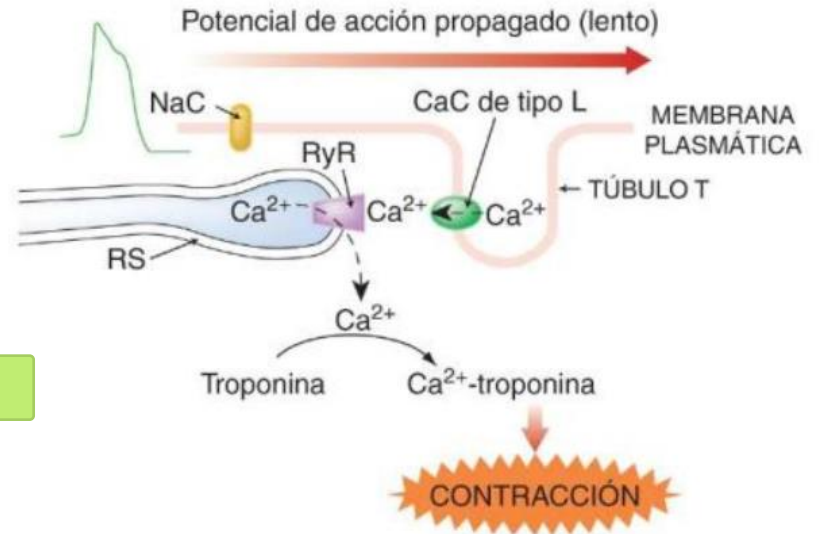
TIPO 2: DERIVADOS DE DIHIDROPIRIDINA o ACAs vasoselectivos

- **Amlodipino**
- **Felodipino**
- **Nicardipino** (crisis hipertensivas IV en perfusión)
- **Nifedipino retard**
- **Nimodipino** (perfusión IV en la prevención del deterioro neurológico tras vasoespasma cerebral por rotura de aneurisma)

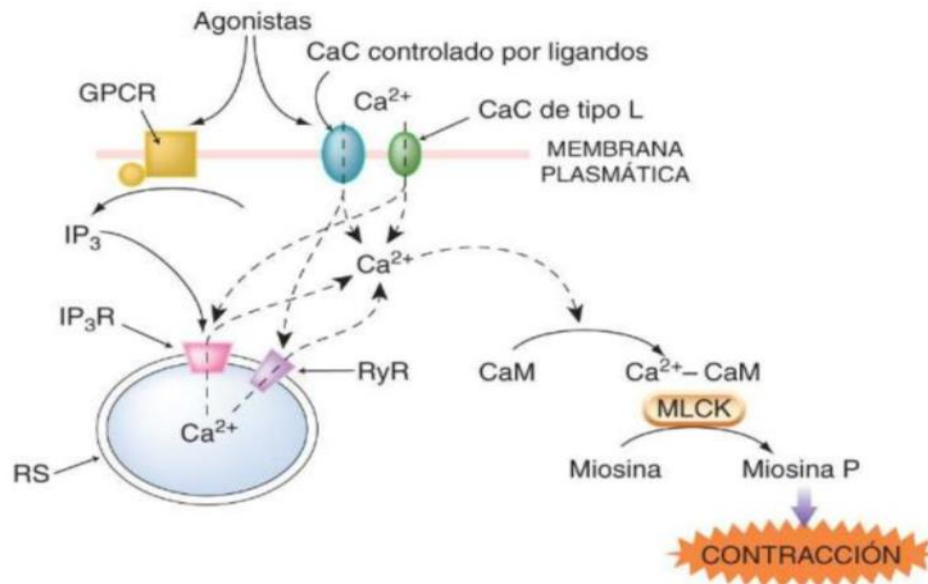
A Músculo esquelético



B Músculo cardíaco



C Músculo liso



MECANISMO DE ACCIÓN:

- Dependencia de uso (mayor bloqueo a mayor apertura del canal ... canales más activos)
- Dependencia de voltaje (mayor bloqueo a mayor despolarización)

- células musculares auriculares
- células musculares ventriculares
- fibras de Purkinje

-90 mV (en situaciones normales)

- nodo sinoauricular
- nodo auriculoventricular
- músculo liso arterial

-60 mV

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

SOBRE LAS ARTERIAS

Relajación arterias >> venas

Lecho coronario

Músculo esquelético

>

Lecho renal

Lecho cerebral

Lecho gastrointestinal



↓ resistencias arteriolas periféricas disminución de la PA

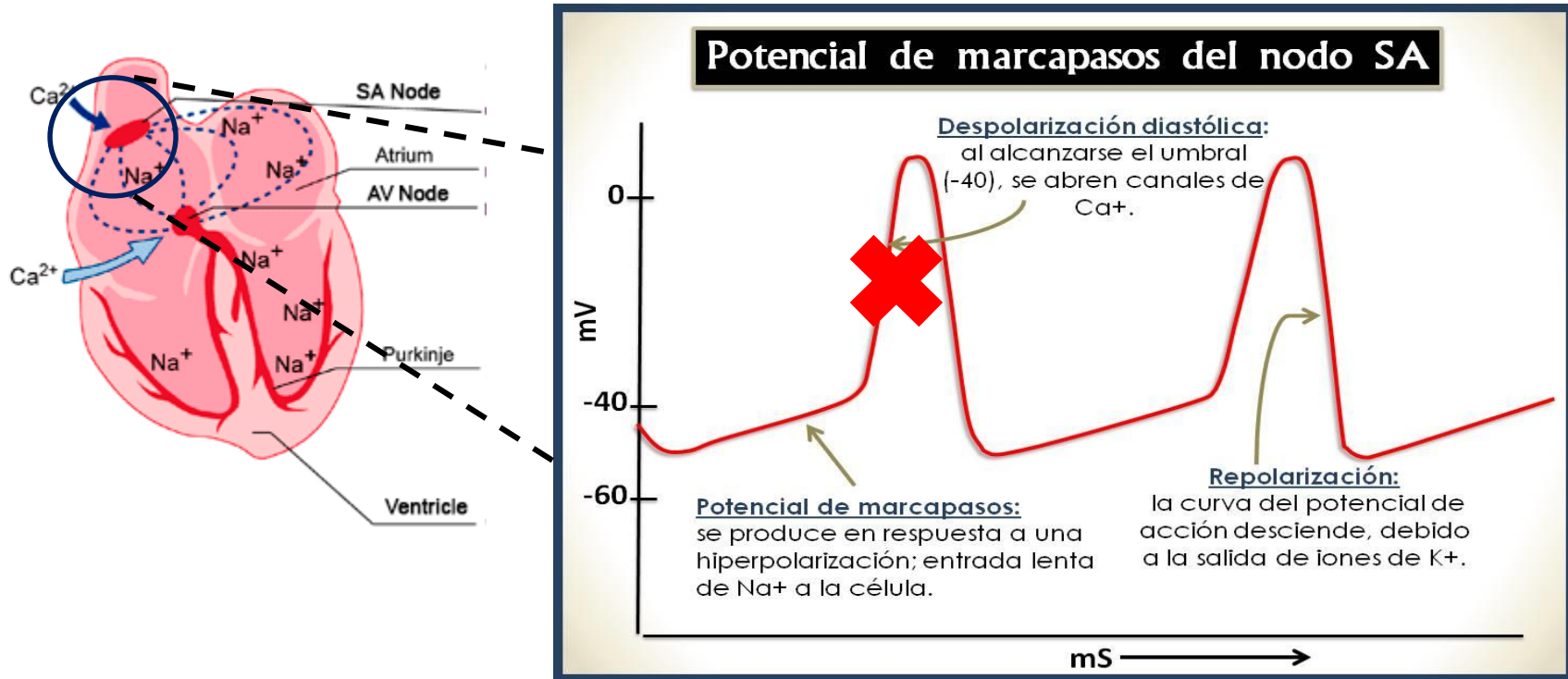


↓ postcarga

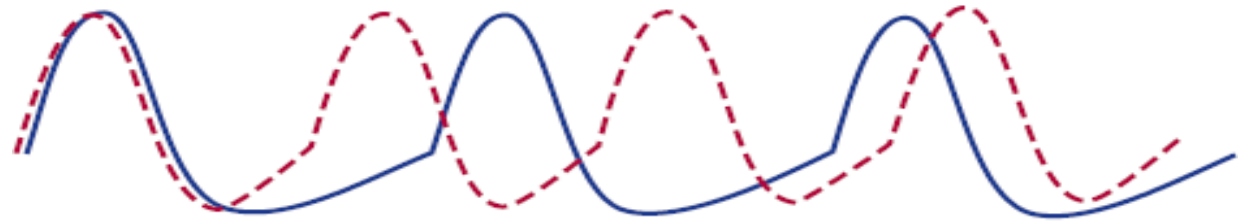
SOBRE EL CORAZÓN

- Efecto inotrópico negativo

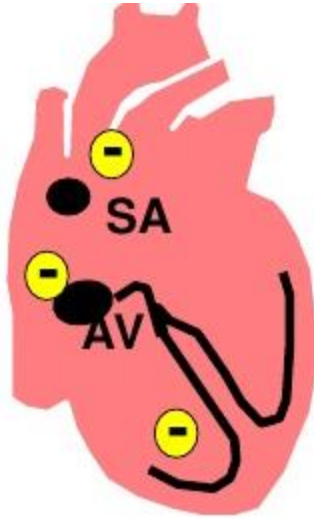
- SOBRE LAS PROPIEDADES ELÉCTRICAS DEL CORAZÓN:



Automaticidad aumentada



2. SOBRE EL CORAZÓN:



- **Miocitos cardiacos**: reducen la fuerza de contracción
- **Nódulo SA**: reducen la frecuencia de disparo
- **Nódulo AV-his Purkinje**: reducen la velocidad de conducción AV

- **Efecto inotrope negativo**
- **Efecto cronotrope negativo**

SELECTIVIDAD DE LOS ACAS SOBRE LAS ARTERIAS O SOBRE EL CORAZÓN:

Tabla 37-2 Efecto de los antagonistas del calcio sobre la contractilidad y frecuencia cardíacas: selectividad vascular frente a cardíaca

Fármaco	Contractilidad	Frecuencia cardíaca	Selectividad vasos/corazón
Verapamilo	↓↓	↓↓	1
Diltiazem	↓↓	↓	1
Nifedipino ^a	↓	↑↑	10
Amlodipino	—	—	10
Nitrendipino	↓	↑	100
Nicardipino	—	↑	100
Isradipino	—	—	100
Felodipino	—	—	100
Nisoldipino	—	—	1.000

Modificado de Messerli y McLoughlin, 1993 y de Opie et al, 1995.

^a Nifedipino de liberación inmediata; con el nifedipino OROS no parece que se observe incremento de la frecuencia cardíaca.

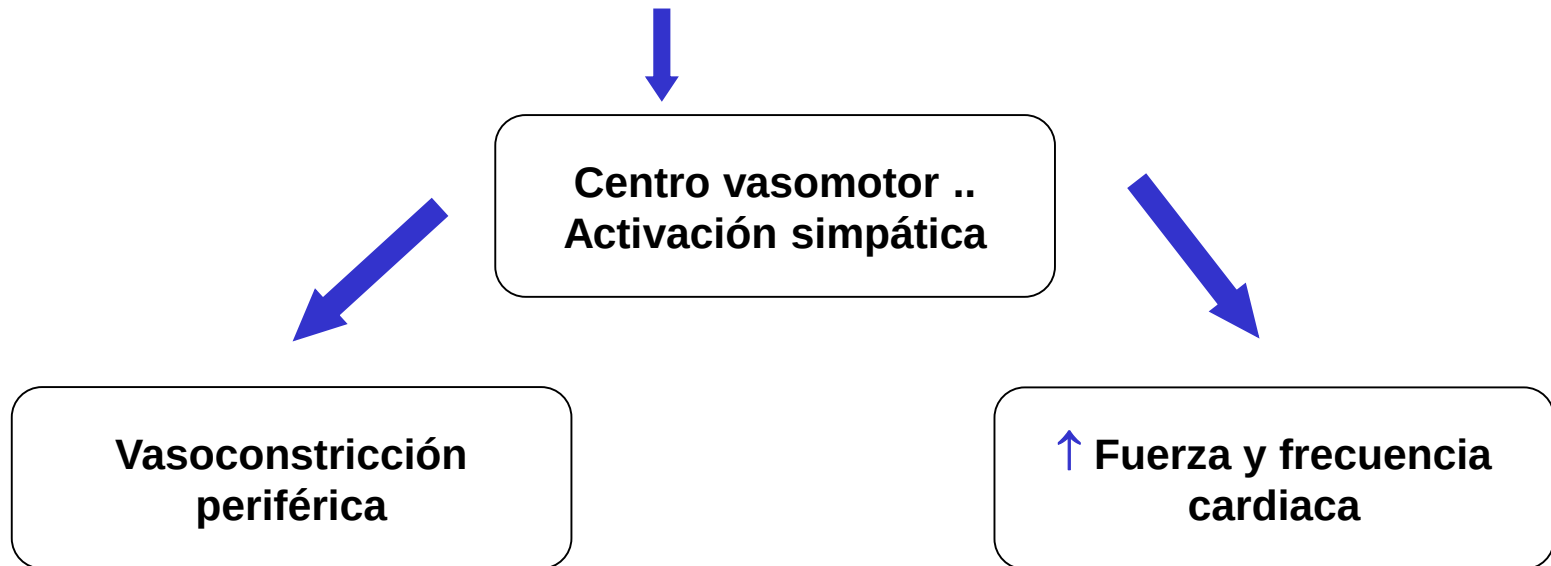
↑: aumento; ↓: disminución; —: sin cambios. La selectividad vascular frente a la cardíaca está basada en experimentos *in vitro*, realizados en tejidos animales y humanos, midiendo la potencia inotrópica negativa y vasodilatadora de los distintos compuestos.



EFFECTOS ADVERSOS

Taquicardia refleja

por ↓ brusca PA



Especialmente DHP de acción rápida:

*- nifedipino >> nitrendipino, nicardipino, amlodipino >>>> felodipino

OTROS EFECTOS ADVERSOS:

- **Bradicardia, bloqueo AV, reducción del GC** (precipitar un cuadro de IC aguda)
- Vasodilatación: enrojecimiento cutáneo, hipotensión, mareos, **cefaleas**
- Digestivas: reflujo gastroesofágico, **estreñimiento**
- Hiperplasia gingival (DHP)
- **Edema maleolar**

INDICACIONES CLÍNICAS:

Terapia antianginosa crónica, no producen tolerancia

1. De elección en la **profilaxis de la angina de reposo** (se usa la dosis máx tolerada, y puede ser necesario asociar un nitrato). Suprimen los cuadros de vasoespasmo
 2. Eficaces en la **profilaxis de angina de esfuerzo**, en pacientes que no toleran betabloqueantes.
 3. **Segunda elección en angina inestable** (reducen la frecuencia y duración de los ataques isquémicos, pero no modifican su evolución hacia el IAM ni la mortalidad).
- **Asociación con nitratos o beta-bloqueantes**

En pacientes con IC e isquemia el tratamiento es:

- ACAs tipo DHP + nitratos ó
- DHP + betabloqueantes

NO son de elección en el post-IAM

1. Arritmias cardiacas (clase IV):
 - efectos sobre la conducción (**verapamilo, diltiazem**):
 - Reducción de la frecuencia ventricular en fibrilación auricular
 - Prevención de la recurrencia de las taquicardias supraventriculares
3. Hipertensión arterial
4. Profilaxis de migraña
5. Prevención secundaria en: infarto de miocardio e ictus
6. Otras enfermedades vasculares:
 - Enfermedad de Raynaud (prevenir el espasmo)
 - Espasmo reflejo tras hemorragia subaracnoidea