

Papel de los nitratos en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular

Esteban López de Sá^a, Álvaro Estévez^a, José Onaindía^b, Rafael Rubio^a y José López-Sendón^c

^aUnidad Coronaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital de Galdakao. Vizcaya. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

Los nitratos orgánicos, en sus diferentes presentaciones, han constituido uno de los pilares para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante más de 100 años. Los nitratos son donadores de óxido nítrico; por tanto, su efecto primordial es el de la relajación del músculo liso endotelial. Producen dilatación venosa y arterial, por lo que reducen la precarga y la poscarga. Sus principales indicaciones son el tratamiento sintomático de la angina de esfuerzo estable, el síndrome coronario agudo, y la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Asimismo, añadidos a la terapia convencional en pacientes afroamericanos con insuficiencia cardíaca crónica, en asociación con la hidralazina, producen una reducción de la mortalidad. Su papel actual en pacientes de otras razas aún se desconoce.

La principal limitación de esta terapia es el desarrollo de tolerancia, que conduce a la atenuación de los efectos farmacológicos antiisquémicos, antianginosos y hemodinámicos con la utilización continuada. En la práctica clínica, lo más conveniente para reducir al mínimo la tolerancia es utilizar la menor dosis necesaria y dejar un intervalo libre de nitratos, para permitir la recuperación del endotelio.

Palabras clave: *Nitratos. Angina estable. Síndrome coronario agudo. Insuficiencia cardíaca.*

Role of Nitrates in the Treatment of Cardiovascular Diseases

For more than 100 years, organic nitrates, in one form or another, have formed one of the central pillars of the treatment of cardiovascular disease. As nitrates are nitric oxide donors, their main effect is to induce endothelial smooth muscle relaxation. Nitrates induce both venous and arterial dilatation, thereby reducing both preload and afterload. They are principally indicated for the symptomatic treatment of stable angina, acute coronary syndromes, and acute and chronic heart failure. Moreover, nitrates also reduce mortality in Afro-americans when given with hydralazine as an addition to conventional therapy. Their role in other ethnic groups is unknown. The main limitation of nitrate therapy is that its continued use leads to the development of tolerance, with reductions in anti-ischemic and hemodynamic effects. Clinically, the most appropriate way of minimizing tolerance is to use the lowest acceptable dose and to introduce nitrate-free periods to enable recovery of the endothelium.

Key words: *Nitrates. Stable angina. Acute coronary syndrome. Heart failure.*

INTRODUCCIÓN

Durante más de un siglo, los nitratos orgánicos en sus diferentes presentaciones han constituido uno de los pilares para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Su desarrollo constituye una de las his-

torias más apasionantes de la era moderna. La nitroglicerina fue sintetizada por Ascanio Sobrero en 1846, quien observó que pequeñas cantidades de una sustancia oleosa colocada en la lengua ocasionaban un intenso dolor de cabeza, pero le produjo un gran pánico su alto poder explosivo y destruyó sus notas advirtiendo en contra de su manipulación¹. En 1867, T. Lauder Brunton² identificó que el nitrito de amilo por vía inhalatoria durante las crisis de dolor anginoso producía una mejoría de los síntomas entre 30 y 60 s después de la administración, mientras que, en ese mismo año, Alfred Nobel patentó la dinamita (forma más estable y

Correspondencia: Dr. E. López de Sá.
Unidad Coronaria Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: e.lopezdesa@terra.es

TABLA 1. Preparaciones de nitratos: recomendaciones respecto a la dosis y la farmacocinética

Preparado	Dosis habitual (mg)	Inicio de la acción (min)	Duración efectiva de la acción
NTG i.v.	5-200 µg/min	1-3	Tolerancia en 7-8 h
NTG sublingual	0,3-0,6	2-5	20-30 min
DNI sublingual	2,5-10,0	5-20	45-120 min
NTG bucal	1-3 (2 o 3 veces al día)	2-5	30-300 min
DNI oral	10-60 (2 o 3 veces al día)	15-45	2-6 h
DNI retard oral	80-120 (1 vez al día)	60-90	10-14 h
MNI oral	20 (2 veces al día)	30-60	3-6 h
MNI retard oral	60-120 (1 vez al día)	60-90	10-14 h
NTG pomada	Tres veces al día	15-60	3-8 h
NTG parche	0,2-0,8 mg/h	30-40	8-12 h

NTG: nitroglicerina; DNI: dinitrato de isosorbida; MNI: mononitrato de isosorbida.

menos peligrosa de nitroglicerina mezclada con sílice). Posteriormente, en 1879, William Murrel determinó que la acción de la nitroglicerina era igual que la del nitrito de amilo y estableció el uso de la nitroglicerina sublingual para aliviar el ataque de angina de pecho, además de su utilización profiláctica durante la realización de ejercicio físico³. Esta indicación ha permanecido estable desde entonces y todavía no hay ningún fármaco que haya podido suplantar a la nitroglicerina para yugular las crisis de angina. Desde aquel momento hasta nuestros días, la terapia cardiovascular ha experimentado importantes avances y este grupo farmacológico ha experimentado diversos cambios en sus indicaciones. En el presente capítulo se intentará revisar el papel actual que desempeñan las diferentes formas de nitratos orgánicos en la terapia de las enfermedades cardiovasculares.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Como se ha explicado extensamente en otros capítulos del presente suplemento, el óxido nítrico es el factor relajante endotelial y desempeña un papel primordial en la relajación del músculo liso endotelial. Por otra parte, en la aterosclerosis hay un deterioro en la liberación de óxido nítrico. Actualmente se sabe que la nitroglicerina y otros nitratos orgánicos son donadores de óxido nítrico y reaprovisionan de éste a las células musculares vasculares⁴. En apariencia, el efecto vasodilatador de los nitratos es mucho más potente en presencia de disfunción endotelial, probablemente debido a la escasa disponibilidad de óxido nítrico fisiológicamente producido por el endotelio en esta situación⁵. Este es el principal razonamiento bioquímico para el empleo de los nitratos en el seno de la cardiopatía isquémica. Por otra parte, los nitratos poseen un demostrado efecto antiagregante plaquetario, pero la relevancia clínica de este efecto continúa siendo una fuente de controversia³.

Los nitratos orgánicos producen una vasodilatación no uniforme, dosis dependiente, en diferentes lechos vasculares, y causan relajación del músculo liso, tanto

en las arterias como en las venas. A bajas concentraciones provocan mayor dilatación venosa que arterial. La venodilatación provoca disminución de la precarga y la presión telediastólica ventricular, con reducción del gasto cardíaco y del consumo de oxígeno; a estas concentraciones producen pequeños cambios en las resistencias vasculares sistémicas. La presión arterial sistémica puede descender ligeramente y la frecuencia cardíaca puede no cambiar o elevarse discretamente. Las resistencias vasculares pulmonares y el gasto cardíaco disminuyen ligeramente. En dosis altas, producen dilatación de las arterias epicárdicas y las arteriolas coronarias e inducen dilatación de la circulación colateral al incrementar el aporte miocárdico de oxígeno. La disminución de las resistencias periféricas por dilatación arterial reduce la poscarga, lo que ocasiona una disminución del requerimiento miocárdico de oxígeno. Sin embargo, la reducción de la presión arterial puede disminuir la presión de perfusión coronaria, especialmente en presencia de estenosis fijas coronarias y, unido a que pueden ocasionar una cierta taquicardia refleja que incrementa el consumo de oxígeno miocárdico, agravar la isquemia⁶. En la tabla 1 se resumen las preparaciones disponibles de nitratos y su dosificación⁷.

Tolerancia

La exposición continuada de altas dosis de nitratos orgánicos (por vía oral, transdérmica o intravenosa) conduce a la atenuación marcada de los efectos farmacológicos antiisquémicos, antianginosos y hemodinámicos⁸. También se ha demostrado que la tolerancia se manifiesta no sólo en los efectos hemodinámicos, sino también en la agregación plaquetaria⁹. La magnitud de la tolerancia está en función de la dosis y la frecuencia de administración de la preparación. Con dosis elevadas por vía intravenosa continua, el fenómeno de la tolerancia es muy manifiesto después de las primeras 24 h, mientras que con dosis bajas se produce tolerancia en un pequeño porcentaje de pacientes^{10,11}. Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la tolerancia

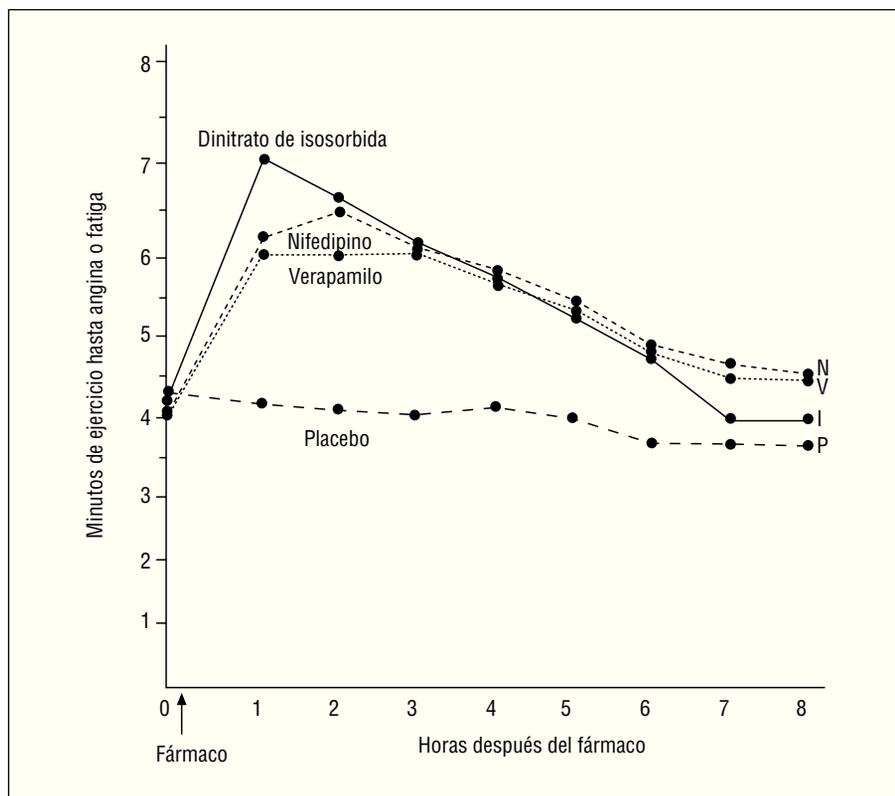


Fig. 1. Se muestra el efecto de nifedipino, verapamilo y dinitrato de isosorbida en 10 pacientes con angina de esfuerzo estable a pesar de tratamiento con bloqueadores beta y entrenados previamente para la realización de ergometrías. Se midió el efecto sobre la tolerancia al ejercicio mediante ergometrías horarias durante 8 h después de la administración oral del fármaco. Adaptada de Bassan et al¹⁷.

a los nitratos orgánicos; entre los más descritos se encuentra la depleción intracelular de grupos sulfidrilos en la conversión metabólica de nitratos en S-nitrosotioles (paso necesario para la conversión de los nitratos en óxido nítrico activo)¹². Es probable que si los grupos sulfidrilos y los receptores de nitratos son abastecidos con compuestos como N-acetilcisteína (un donador de estos iones), pueda invertirse parcialmente la tolerancia a los nitratos o potenciar los efectos hemodinámicos de la nitroglicerina intravenosa. Sin embargo, la efectividad clínica de estas medidas ha resultado más que dudosa⁶. En los últimos años se han realizado varios estudios con el objetivo de buscar interacciones con otros fármacos que, asociados a los nitratos, disminuyan la tolerancia y sus consecuencias. La asociación de nitroglicerina en infusión a carvedilol y/o vitamina C (conocidos agentes antioxidantes) suprime el efecto nocivo del estrés oxidativo inducido por la primera e incrementa la producción de guanosín 3',5' monofosfato cíclico (GMPc) plaquetario¹³. Otros estudios experimentales realizados con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) concluyen que su asociación con los nitratos previene la tolerancia por un mecanismo dependiente del endotelio, provocando un incremento de la disponibilidad de óxido nítrico y un aumento en las concentraciones de GMPc, tanto en pacientes con angina de pecho como con insuficiencia cardíaca^{14,15}. Sin embargo, en estudios clínicos, la administración de inhibidores de los receptores de la angiotensina

II no parecen tener ningún efecto con significación clínica en la cardiopatía isquémica sobre la tolerancia de los nitratos¹⁶. En la práctica clínica diaria, lo más conveniente para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzca tolerancia es utilizar la menor dosis necesaria y dejar un intervalo libre de nitratos, para permitir la recuperación del endotelio. Además, los episodios isquémicos ocurren con mayor frecuencia en las horas de la mañana y son raros por la noche; es probable que la supresión de la medicación durante más de 12 h impida que se desarrolle tolerancia, de manera que durante el final de la tarde y en la noche, el paciente recupere la capacidad de responder al medicamento.

NITRATOS EN LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Angina estable

Aunque no hay ningún ensayo clínico que demuestre que, en esta entidad clínica, los nitratos produzcan una mejoría en la supervivencia o una reducción en la incidencia de complicaciones graves (infarto de miocardio, angina inestable), su mecanismo de acción constituye el soporte bioquímico para su empleo en la cardiopatía isquémica crónica. Por el contrario, numerosas publicaciones demuestran claramente que, en pacientes con angina de esfuerzo estable, los nitratos mejoran la tolerancia al esfuerzo y, en estudios mediante ergometría, prolongan el tiempo hasta el inicio de la

angina y el tiempo hasta la depresión del segmento ST. Su efecto antianginoso y antiisquémico se añade al efecto antiisquémico conseguido mediante el empleo de bloqueadores beta o antagonistas del calcio^{17,18}. En el estudio de Bassan et al¹⁷, que se muestra en la figura 1, realizado en pacientes con angina de esfuerzo estable a pesar de tratamiento con bloqueadores beta, se midió el efecto sobre la isquemia inducida por el ejercicio de nifedipino, verapamilo y dinitrato de isosorbida mediante ergometrías horarias durante 8 h después de la administración oral del fármaco; se ilustra claramente el efecto beneficioso sobre la tolerancia al esfuerzo en la angina estable. No hay suficientes estudios que permitan discernir si hay diferencias en cuanto a la efectividad de los nitratos comparados con los bloqueadores beta o con los antagonistas del calcio¹⁹.

Los preparados que se emplean, son los orales con dinitrato de isosorbida, o bien 5-mononitrato de isosorbida y parches de nitroglicerina transdérmica. Dado que en la práctica clínica la principal utilidad de los nitratos en la angina estable es el alivio sintomático, se debe de administrar la dosis mínima efectiva del fármaco para el control de síntomas y mantener entre 8 y 12 h libres de fármaco (generalmente el descanso nocturno) con el fin de evitar el fenómeno de tolerancia²⁰. En general, se emplean en asociación con bloqueadores beta o antagonistas del calcio cuando éstos, de forma aislada, no son suficientes para controlar los síntomas, aunque podrían ser utilizados aisladamente²¹.

No se cuestiona la efectividad de los nitratos para el alivio inmediato de las crisis de angina; su uso está avalado no por ensayos clínicos a tal efecto, sino por la experiencia clínica de más de 100 años de su empleo en medicina.

Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

Los principales objetivos del tratamiento en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) son el alivio y la prevención de los síntomas, así como la prevención del desarrollo de un infarto de miocardio. Generalmente el SCASEST está producido por la fisura de una placa de ateroma donde se produce una agregación plaquetaria y trombosis. Actualmente, no se considera que el espasmo coronario suele ser la causa primaria del cuadro. Sin embargo, hay un incremento inapropiado del tono coronario que sin duda es un factor que contribuye en parte al agravamiento y/o mantenimiento de los síntomas²². Los nitratos se emplean ampliamente como vasodilatadores, a pesar de la práctica ausencia de ensayos clínicos controlados que demuestren su eficacia. La administración intravenosa de nitroglicerina es la forma más usada. En el registro español PEPA (Proyecto de Estudio del Pronóstico de la Angina), donde se seleccionó 4.115 pacientes con SCASEST, los nitratos fueron em-

pleados durante la hospitalización en el 67% de los casos y fue el tratamiento antiisquémico aplicado con más frecuencia, solamente superado por la administración de aspirina²³.

Al igual que en la angina estable, el uso de nitratos en el SCASEST se basa en gran parte en consideraciones fisiopatológicas y en la experiencia clínica. Los datos disponibles deben de extraerse de pequeños estudios no controlados observacionales que han incluido a un escaso número de pacientes y de la experiencia clínica²⁴⁻²⁶. A pesar de su amplia utilización, parece que la administración intravenosa de nitroglicerina no es superior a la administración oral o transdérmica^{27,28}. Tampoco hay datos de ensayos controlados que indiquen la intensidad o la duración óptima de la terapia. En la mayor parte de los estudios, la dosificación de la nitroglicerina intravenosa se ha ajustado para intentar mantener la presión arterial sistólica entre 90 y 100 mmHg. Aunque la dosificación óptima todavía está por resolver, hay algún dato que sugiere que la presión arterial media en sujetos normotensos no debe de reducirse más del 15%¹⁰.

La supresión de fármaco una vez instaurado probablemente deba de realizarse de forma paulatina. Figueras et al²⁹, en un estudio no controlado, han mostrado en 46 pacientes consecutivos con este síndrome, tratados con nitroglicerina intravenosa durante más de 24 h, que al ser suprimido el tratamiento bruscamente presentaban recurrencia isquémica con cambios electrocardiográficos en el 55% de ellos, sin que hubiera podido demostrarse cambios significativos en el doble producto, lo que permitía sugerir el mecanismo de la isquemia podría ser una vasoconstricción coronaria de rebote. La evidencia en la práctica clínica de la utilidad de los nitratos intravenosos en el alivio de los síntomas anginosos en el síndrome coronario agudo es clara, a pesar de que no hay ensayos clínicos al respecto. Las cuestiones son las siguientes: cuál es la óptima duración del tratamiento una vez instaurado y cuál es la mejor estrategia de retirada de éste. La dosificación intravenosa debe de ajustarse cada 3-5 min hasta obtener una respuesta en la resolución de los síntomas o la reducción de la presión arterial hasta un valor adecuado, iniciando la administración en dosis de 10 µg/min. Si se resuelven los síntomas y signos isquémicos, no es necesario incrementar la dosis. Se debe de tener precaución cuando la presión arterial sistólica disminuye por debajo de 110 mmHg y no se deben de producir reducciones > 25% en pacientes hipertensos³⁰. Los nitratos orales o transdérmicos constituyen una alternativa adecuada en los pacientes que no tienen síntomas en el momento de iniciar la terapia. En general, se recomienda intentar la retirada paulatina de la nitroglicerina intravenosa o su transición hacia otra vía de administración si el paciente se encuentra asintomático más de 12-24 h con un régimen que intente evitar la tolerancia³¹.

Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

En la década de los sesenta se consideró que los nitratos podrían estar contraindicados en el seno del infarto de miocardio. Se postuló que al dilatarse las arterias coronarias sin lesiones ateroscleróticas, se podría producir un fenómeno de robo coronario, que provocaría una taquicardia refleja e incrementaría el consumo de oxígeno miocárdico³². Por otra parte, la hipotensión podría ocasionar una reducción del flujo coronario epicárdico y agravar la isquemia. Sin embargo, más recientemente, pequeños estudios en animales y humanos sugirieron que los nitratos administrados durante la fase aguda del infarto no sólo reducen el dolor torácico, sino que podrían limitar el tamaño de éste, así como el remodelado (fig. 2)³³⁻³⁵. A diferencia de lo anteriormente citado con el SCASEST, en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) hay varios ensayos clínicos que han estudiado el papel que pueden desempeñar estos fármacos. Los ensayos podrían dividirse en los realizados en la era pretrombolítica y los efectuados en la era de la reperfusión donde, además, la mayor parte de los pacientes también recibe aspirina y se ha generalizado el empleo de bloqueadores beta.

Era pretrombolítica

En una revisión realizada por Yusuf et al³⁶ de los 10 ensayos clínicos realizados con nitratos intravenosos en el seno del infarto agudo de miocardio se estudió el efecto de esta terapia sobre la mortalidad. Tres ensayos correspondían al tratamiento con nitroprusiato y 7 con nitroglicerina intravenosa. En general, ninguno de los ensayos

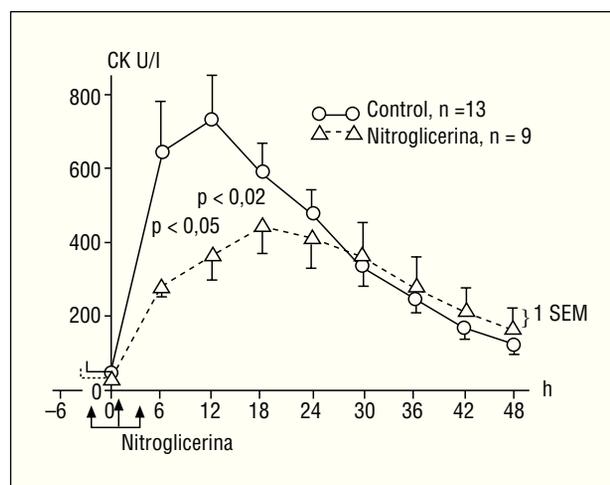


Fig. 2. Curvas de actividad media de creatinincinasa (CK) en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados precozmente con nitroglicerina y controles. Los pacientes del grupo control presentaron mayores elevaciones y superior área bajo la curva que los pacientes tratados con nitroglicerina.

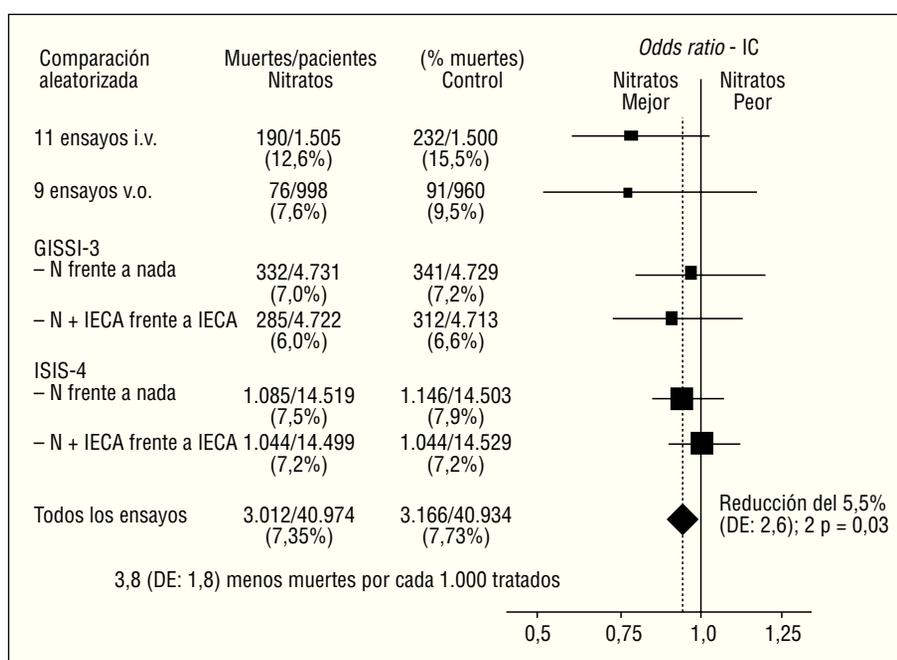
Adaptada de Bussmann et al³³.

incluidos en el análisis aisladamente tenía un volumen suficiente de pacientes para demostrar claramente el efecto de los nitratos. En estos ensayos, los pacientes fueron aleatorizados dentro de las primeras 24 h del inicio de los síntomas; se excluyó a los pacientes > 75 años y a los que presentaban insuficiencia cardíaca grave o shock cardiogénico. En el análisis correspondiente a la nitroglicerina intravenosa, en el grupo de 426 pacientes tratados con fármaco activo hubo 51 muertes (12,0%) en comparación con las 87 muertes (20,5%) que hubo entre los 425 pacientes asignados a placebo (fig. 3)³⁷.

Fig. 3. Metaanálisis de los diferentes ensayos clínicos de nitratos en el infarto agudo de miocardio.

N: nitratos; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; DE: desviación estándar.

Adaptado de ISIS-4 Investigatos³⁷.



En esta época se realizaron 4 pequeños ensayos que estudiaron el efecto de los nitratos orales frente a placebo, iniciados precozmente en el infarto de miocardio³⁸⁻⁴¹. Conjuntamente, estos estudios no han demostrado un efecto beneficioso en cuanto a la reducción de la mortalidad.

Era de la reperfusión

Desde la generalización de la reperfusión se han realizado 2 ensayos importantes especialmente dirigidos a analizar el papel de los nitratos en la fase aguda del infarto, el estudio GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico-3)⁴² y el ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival)³⁷. Un tercer ensayo, el ESPRIM (European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine)⁴³, estudió el efecto de otro donador de óxido nítrico, la molsidomina, en el infarto de miocardio e incluyó a 4.017 pacientes. Tanto el estudio GISSI-3 como el ISIS-4, a pesar de no demostrar un efecto beneficioso del empleo sistemático de nitratos, necesitan un análisis más minucioso para interpretar adecuadamente los resultados. El estudio GISSI-3 incluyó a 19.394 pacientes con infarto de miocardio de menos de 24 h de evolución. Fueron excluidos los pacientes que presentaban una clara indicación de la administración de la medicación del estudio. Se emplearon trombólisis, aspirina y bloqueadores beta en el 72, 84 y 31% de los pacientes, respectivamente. Fue un estudio factorial 2 x 2 en el que los paciente fueron aleatorizados para recibir nitratos o placebo (24 h de nitroglicerina intravenosa seguidas de 10 mg de nitroglicerina transdérmica con descanso nocturno) y lisinopril o placebo. La mortalidad a las 6 semanas en el grupo asignado a nitratos fue del 6,52%, frente al 6,92% en el grupo de placebo. Es necesario destacar que en este ensayo, el 57,1% de los pacientes asignados a placebo fue tratado por su médico responsable con nitratos, aunque la mayoría de ellos durante breves períodos (menos de 24 h); un 11,3% del grupo control recibió nitratos durante largos períodos. Cabe resaltar que hubo pocos efectos secundarios; el 2,6% de los pacientes presentó hipotensión y un 3,0%, cefalea, que precisó la retirada del fármaco. El estudio ISIS-4 también tuvo un diseño factorial 2 x 2 x 2; se aleatorizó a 58.050 pacientes con infarto de miocardio de menos de 24 h de evolución a recibir 5-mononitrato de isosorbida o placebo, magnesio intravenoso frente a control y captopril frente a control. El 70% de los pacientes recibió trombolíticos y se excluyó a los paciente con shock cardiogénico o hipotensión. Los pacientes recibieron 30 mg orales que se aumentaron hasta 60 mg diarios si era posible. La mortalidad a las 5 semanas fue del 7,3% en el grupo de 5-mononitrato y del 7,5% en el grupo placebo. Hubo un incremento de hipotensiones en el grupo de 5-mononitrato. También en este estudio, el 55%

de los pacientes asignados a placebo recibió nitratos. Hubo amplias diferencias en los distintos países que participaron, pero en algunos, el empleo de nitratos fuera del estudio fue tan elevado como el 75% en Estados Unidos, Alemania, Polonia o Noruega.

En un metaanálisis de todos los ensayos clínicos de nitratos frente a placebo que incluye a más de 80.000 pacientes, el empleo sistemático de nitratos se asocia con una reducción significativa de la mortalidad de un 5,5%. A pesar de ello, en la actualidad, la administración sistemática de nitratos en pacientes con SCA-CEST no está recomendada y su indicación se circunscribe al tratamiento del dolor anginoso por vía sublingual o intravenoso, al control de la hipertensión y al tratamiento de la congestión pulmonar en el seno del infarto, ya que al menos se han despejado las dudas sobre su seguridad y producen alivio sintomático^{44,45}.

NITRATOS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Insuficiencia cardíaca aguda

Los nitratos disminuyen la congestión pulmonar sin comprometer el volumen de eyección ni incrementar la demanda miocárdica de oxígeno en la insuficiencia cardíaca aguda de predominio izquierdo, especialmente en pacientes con síndrome coronario agudo. En dosis bajas, los nitratos inducen venodilatación, pero a medida que las dosis se incrementan gradualmente inducen dilatación arterial, incluidas las arterias coronarias. Por lo tanto, en las dosis adecuadas, los nitratos son capaces de reducir la precarga y la poscarga sin comprometer la perfusión tisular. Dos ensayos clínicos han establecido la eficacia de los nitratos en la insuficiencia cardíaca aguda en asociación con furosemida. En el estudio de Cotter G et al⁴⁶, 110 pacientes tratados con oxígeno, morfina y 40 mg de furosemida fueron aleatorizados a recibir tratamiento predominante con nitratos en dosis altas o tratamiento predominante con diuréticos en dosis altas y nitratos en dosis bajas. El régimen se mantuvo hasta obtener una saturación capilar > 96% o una reducción de la presión arterial media del 30% o < 90 mmHg. El objetivo primario fue la combinación de muerte, necesidad de ventilación mecánica o infarto de miocardio. El objetivo primario sucedió en el 25% de los pacientes asignados a tratamiento predominante con nitratos frente al 46% asignado al tratamiento predominante con diuréticos (p = 0,0047). Además, con la estrategia con nitratos predominantes se alcanzó antes el objetivo de saturación (fig. 4)⁴⁶. Los nitratos y, en general, los vasodilatadores tienen un efecto en forma de curva en «J», es decir, si son administrados en una dosis insuficiente, pueden tener un efecto limitado en la prevención de las recurrencias y, sin embargo, si se administran en una dosis elevada pueden producir un efecto deletéreo ocasionado por la hipoperfusión, lo que reduce su eficacia. Una

desventaja de los nitratos en particular es desarrollo rápido de la tolerancia, especialmente cuando se administran de forma intravenosa en dosis altas, limitando su eficacia a 16-24 h solamente⁴⁷.

Aunque en un principio la nitroglicerina puede administrarse por vía oral o sublingual, si es posible, en esta situación resulta más adecuada la administración intravenosa, ya que permite una dosificación más ajustada, con una vigilancia estrecha de la presión arterial y la frecuencia cardíaca para evitar efectos secundarios con dosis iniciales de 10-20 µg/min, ajustando cada 5 min la dosificación hasta una máxima de 200 µg/min. Una vez se alcanza una presión arterial sistólica de 90-100 mmHg, la dosis debe de reducirse.

Insuficiencia cardíaca congestiva crónica

El dinitrato de isosorbida ha sido uno de los primeros vasodilatadores útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica. Los mecanismos implicados son los mismos que en la insuficiencia cardíaca aguda; sin embargo, en esta situación adquiere una mayor relevancia el problema de la tolerancia. Los nitratos disminuyen los síntomas de disnea desencadenada por el ejercicio e incrementan la tolerancia al esfuerzo en los pacientes con síntomas persistentes a pesar de la optimización de otras terapias⁴⁸. Además, en algún estudio se sugiere que los nitratos en esta entidad pueden atenuar el proceso del remodelado ventricular⁴⁹. Los nitratos se prescriben frecuentemente en los pacientes con insuficiencia cardíaca, a pesar de que los únicos tres grandes ensayos clínicos que han estudiado su efecto lo han hecho en combinación con hidralazina. En el registro español BADAPIC (Base de Datos de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca), donde se analizaron las prácticas terapéuticas en 3.909 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica⁵⁰, los nitratos se empleaban en el 28% de los pacientes en concentraciones similares a las de la espirolactona. En el registro Europeo Euro Heart Failure Survey, que incluyó a 11.016 pacientes con insuficiencia cardíaca⁵¹, el empleo de nitratos fue similar, del 32%, con una enorme variabilidad en la proporción de prescripciones entre los países participantes que osciló entre el 6,3 y el 70,6% de pacientes. Probablemente, estas enormes diferencias sean debidas en gran medida a las diferentes proporciones de pacientes con cardiopatía isquémica.

La mayor información disponible sobre el empleo de nitratos en la insuficiencia cardíaca congestiva crónica es su asociación con hidralazina. Su empleo se apoya en que la asociación de ambos fármacos combina la acción de potente venodilatador de los nitratos con la de arteriodilatador de la hidralazina. Los principales ensayos que han estudiado su eficacia son el V-HeFT I (Vasodilator-Heart Failure Trial I)⁵², el V-HeFT II (Vasodilator-Heart Failure Trial II)⁵³ y el

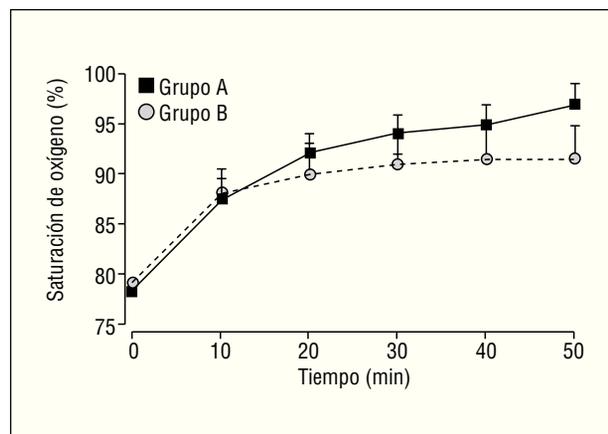


Fig. 4. Cambios temporales en la saturación de oxígeno durante el los diferentes pautas de tratamiento en 110 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. Los pacientes fueron tratados con oxígeno, morfina y 40 mg de furosemida y fueron aleatorizados a recibir bolos repetidos cada 5 min de 3 mg de dinitrato de isosorbida (grupo A) o 80 mg de furosemida repetida cada 15 min junto con 1 mg de dinitrato de isosorbida y bolos repetidos de 1 mg cada 10 min (grupo B). Adaptada de Cotter et al⁴⁶.

A-HeFT (African-American Heart Failure Trial)⁵⁴. El primero de ellos, el V-HeFT I, demostró que la combinación de dinitrato de isosorbida en asociación con hidralazina reducía la mortalidad en una muestra de 647 varones con insuficiencia cardíaca congestiva crónica tratados con digital y diuréticos. Se trató de un estudio pionero, ya que fue el primero en lograr demostrar que alguna combinación terapéutica reducía la mortalidad en la insuficiencia cardíaca. Por otra parte, demostró que no todos los vasodilatadores eran iguales, ya que hubo un grupo de tratamiento con prazosín (bloqueador alfa con acción vasodilatador arterial y venosos), *a priori* con un efecto similar que la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida, que en este ensayo obtuvo una efectividad fue similar a la del placebo. Aparentemente, el efecto beneficioso de la asociación fue mayor en los pacientes más jóvenes, con función ventricular más deprimida, con historia de hipertensión y sin historia de alcoholismo⁵⁵. El V-HeFT II comparó la eficacia de la asociación de hidralazina y dinitrato de isosorbida con enalapril en 804 varones entre 18 y 75 años con insuficiencia cardíaca congestiva crónica tratados con digital y diuréticos. En este ensayo se demostró que el enalapril era superior que la asociación y producía una reducción significativa de la mortalidad del 28% a los 2 años de seguimiento, especialmente a expensas de una disminución de la muerte súbita. Al final del estudio (5,7 años) hubo una tendencia no significativa de menor mortalidad en el grupo asignado a enalapril ($p = 0,08$). La recomendación actual es el empleo de esta combinación en pacientes que no pueden ser tratados con IECA o ARA-II, basados en el

estudio V-HeFT I, aunque no hay datos que hayan analizado de manera específica a este subgrupo.

Basados en el hecho de que algunos estudios han sugerido que los pacientes afroamericanos presentan menor activación del sistema renina-angiotensina⁵⁶, menor disponibilidad de óxido nítrico⁵⁷, se ha postulado que es posible que tengan mayor respuesta que otras razas al tratamiento con la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida. Recientemente, el estudio A-HeFT analizó el efecto de la asociación de dinitrato de isosorbida e hidralazina frente a placebo en 1.050 pacientes afroamericanos con insuficiencia cardíaca⁵⁴. Este estudio fue finalizado prematuramente al demostrarse que esta combinación de ambos fármacos asociada con la terapia convencional para la insuficiencia cardíaca (IECA, bloqueadores beta, diuréticos y digital en la mayoría de los pacientes) produjo una reducción de la mortalidad por cualquier causa del 43%, con una duración media del tratamiento de 10 meses. En la actualidad se cuestiona la menor actividad del sistema renina-angiotensina en la raza negra⁵⁸ y ésta probablemente no sea la explicación del resultado del estudio A-HeFT, lo que apoya en mayor grado el papel del óxido nítrico en esta entidad. El papel de esta combinación en la insuficiencia cardíaca en otra población no afroamericana asociada con la terapia óptima se desconoce, pero hay bases para apoyar su empleo. Podrían emplearse en asociación con la terapia convencional (IECA, bloqueadores beta y espironolactona), especialmente si se mantiene elevada la presión arterial como medicación concomitante, o bien en intolerancia a los IECA o ARA-II⁵⁹.

PRECAUCIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

La nitroglicerina y los nitratos en general no deben de emplearse en pacientes con miocardiopatía obstructiva, ya que producen un aumento de la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y pueden precipitar el síncope o el presíncope. La interacción entre los nitratos y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, taladafil y vardenafil) empleados en el tratamiento de la disfunción eréctil aumentan el riesgo de hipotensiones graves, potencialmente peligrosas para la vida⁶⁰. Los pacientes que toman nitratos deben ser advertidos de las consecuencias potencialmente graves de tomar los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, y viceversa, en un margen de tiempo suficiente dependiendo de la semivida del preparado empleado.

El efecto secundario más común durante terapia con nitratos es la cefalea. Los dolores de cabeza disminuyen a veces durante el tratamiento a largo plazo con nitratos, incluso cuando se mantiene la eficacia antianginosa. También los pacientes pueden desarrollar hipotensión, en ocasiones acompañada de presíncope o síncope, y raras veces la administración sublingual de la

nitroglicerina puede producir bradicardia e hipotensión, probablemente debido a la activación del reflejo de Bezold-Jarisch.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nitroglycerin. Encyclopædia Britannica. 2005, de Encyclopædia Britannica Premium Service [accedido 29 Ag 2005]. Disponible en: <http://www.britannica.com/eb/article-9055952>.
2. Fye WB. T. Lauder Brunton and amyl nitrite: a Victorian vasodilator. *Circulation*. 1986;74:222-9.
3. Murrel W. Nitroglycerin as a remedy for angina pectoris. *Lancet*. 1879;I:80-1.
4. Abrams J. Mechanisms of action of the organic nitrates in the treatment of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 1992;70:B30-42.
5. Dinerman JL, Lawson DL, Mehta JL. Interactions between nitroglycerin and endothelium in vascular smooth muscle relaxation. *Am J Physiol*. 1991;260:H698-701.
6. Bassenge E, Zanzinger J. Nitrates in different vascular beds, nitrate tolerance, and interactions with endothelial function. *Am J Cardiol*. 1992;70:B23-9.
7. Abrams J. How to use nitrates. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002;16:511-4.
8. Jugdutt BI. Nitrates in unstable angina and acute myocardial infarction. En: Rezakovic DE, Alpert JS, editors. Nitrate therapy and nitrate tolerance. Basel: Karger; 1993. p. 111-67.
9. Chirkov YY, Chirkova LP, Horowitz JD. Nitroglycerin tolerance at the platelet level in patients with angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1997;80:128-31.
10. Jugdutt BI, Warnica JW. Tolerance with low dose intravenous nitroglycerin therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1989;64:581-7.
11. Zimrin D, Reichek N, Bogin KT, Aurigemma G, Douglas P, Berko B, et al. Antianginal effects of intravenous nitroglycerin over 24 hours. *Circulation*. 1988;77:1376-84.
12. Elkayam U, Mehra A, Shotan A, Ostrzega E. Nitrate resistance and tolerance: potential limitations in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;70:B98-104.
13. Fink B, Schwemmer M, Fink N, Bassenge E. Tolerance to nitrates with enhanced radical formation suppressed by carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;34:800-5.
14. Berkenboom G, Fontaine D, Unger P, Baldassarre S, Preumont N. Absence of nitrate tolerance after long-term treatment with ramipril: an endothelium-dependent mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;34:547-53.
15. Elkayam V, Johnson JV, Shutan A, Bokhari S, Soldky A, Canetti M, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of organic nitrates in patients with heart failure treated with IECA. *Circulation*. 1999;99:2652-7.
16. Sarr M, Lobysheva I, Diallo AS, Stoclet JC, Schini-Kerth VB, Muller B. Formation of releasable NO stores by S-nitrosoglutathione in arteries exhibiting tolerance to glyceryl-trinitrate. *Eur J Pharmacol*. 2005;513:119-23.
17. Bassan MM, Weiler-Ravell D, Shalev O. Comparison of the antianginal effectiveness of nifedipine, verapamil, and isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol: a double-blind study. *Circulation*. 1983;68:568-75.
18. Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet*. 1991;338:1036-9.
19. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*. 1999;281:1927-36.

20. Wainwright RJ, Foran JP, Padaria SF, Akhras F, Jackson G, Clark AR. The long-term safety and tolerability of transdermal glyceryl trinitrate, when used with a patch-free interval in patients with stable angina. *Br J Clin Pract.* 1993;47:178-82.
21. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:159-68.
22. Cairns JA. Medical management of unstable angina. *Lancet.* 1995;346:1644-5.
23. Bosch X, López de Sá E, López Sendón J, Aboal J, Miranda-Guardiola F, Bethencourt A, et al. Perfil clínico, pronóstico y variabilidad en el tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Datos del registro PEPA. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:346-53.
24. Kaplan KDR, Parker M, Przybyłek J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol.* 1983;51:694-8.
25. DePace N, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med.* 1982;142:1806-9.
26. Mikolich JR, Nicoloff NB, Robinson PH, Logue RB. Relief of refractory angina with continuous intravenous infusion of nitroglycerin. *Chest.* 1980;77:375-9.
27. Curfman G, Heinsimr JA, Lozner EC, Fung HL. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective randomized trial. *Circulation.* 1983;67:276-82.
28. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;41:5-9.
29. Figueras J, Lidon R, Cortadellas J. Rebound myocardial ischaemia following abrupt interruption of intravenous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest. *Eur Heart J.* 1991;12:405-11.
30. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation.* 2002;106:1893-900.
31. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2002;23:1809-40.
32. Levison AD, Velianou JL, Yusuf S. Nitrates. En: Hennekens CH, editor. *Clinical trials in cardiovascular disease: a companion to Braunwald's heart disease.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 131-44.
33. Bussmann WD, Passek D, Seidel W, Kaltenbach M. Reduction of CK and CK-MB indexes of infarct size by intravenous nitroglycerin. *Circulation.* 1981;63:615-22.
34. Kim YI, Williams JF Jr. Large dose sublingual nitroglycerin in acute myocardial infarction: relief of chest pain and reduction of Q wave evolution. *Am J Cardiol.* 1982;49:842-8.
35. Jugdutt BI. Nitrates in myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1994;8:635-46.
36. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 1988;1:1088-92.
37. ISIS-4 investigators. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1995;345:669-85.
38. Mellen HS, Goldberg HS, Friedman HF. Therapeutic effects of pentaerythritol tetranitrate in the immediate postmyocardial-infarction period. *N Engl J Med.* 1967;276:319-22.
39. Newell DJ. Pentaerythritol tetranitrate (sustained action) in acute myocardial infarction. *Br Heart J.* 1970;32:16-20.
40. Oscharoff A. Pentaerythritol tetranitrate, as adjunct therapy in the immediate postinfarction period. *Angiology.* 1964;15:505-14.
41. Ryan TJ, Schnee M. Pentaerythritol tetranitrate in acute myocardial infarction (abstract). *Circulation.* 1965;32:II105.
42. GISSI-3 investigators. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet.* 1994;343:1115-22.
43. ESPRIM investigators. The ESPRIM trial: short-term treatment of acute myocardial infarction with molsidomine. European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine (ESPRIM) Group. *Lancet.* 1994;344:91-7.
44. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003;24:28-66.
45. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004; 110:588-636.
46. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet.* 1998;351:389-93.
47. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:384-416.
48. Elkayam U, Johnson JV, Shotan A, Bokhari S, Solodky A, Canetti M, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of organic nitrates in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 1999;99:2652-7.
49. Jugdutt BI, Khan MI. Effect of prolonged nitrate therapy on left ventricular remodeling after canine acute myocardial infarction. *Circulation.* 1994;89:2297-307.
50. Anguita Sánchez M; Investigadores del Registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardíaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardíaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:1159-69.
51. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, et al. The EuroHeart Failure Survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J.* 2003;24:464-74.
52. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314:1547-52.
53. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:303-10.
54. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2049-57.
55. Cohn JN, Archibald DG, Francis GS, Ziesche S, Francis JA, Harston WE, et al. Veterans Administration Cooperative Study on

- Vasodilator Therapy of Heart Failure: influence of prerandomization variables on the reduction of mortality by treatment with hydralazine and isosorbide dinitrate. *Circulation*. 1987;75:IV49-54.
56. Yancy CW. Heart failure in African Americans: a cardiovascular engima. *J Card Fail*. 2000;6:183-6.
 57. Kalinowski L, Dobrucki I, Malinski T. Race-specific differences in endothelial function: predisposition of African Americans to vascular disease. *Circulation*. 2004;109:2511-7.
 58. Dries DJ, Yancy CW, Strong MA, Drazner MH. Racial response to angiotensin-converting enzyme therapy in systolic heart failure. *Congest Heart Fail*. 2004;10:30-3.
 59. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
 60. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO Jr, et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:273-82.