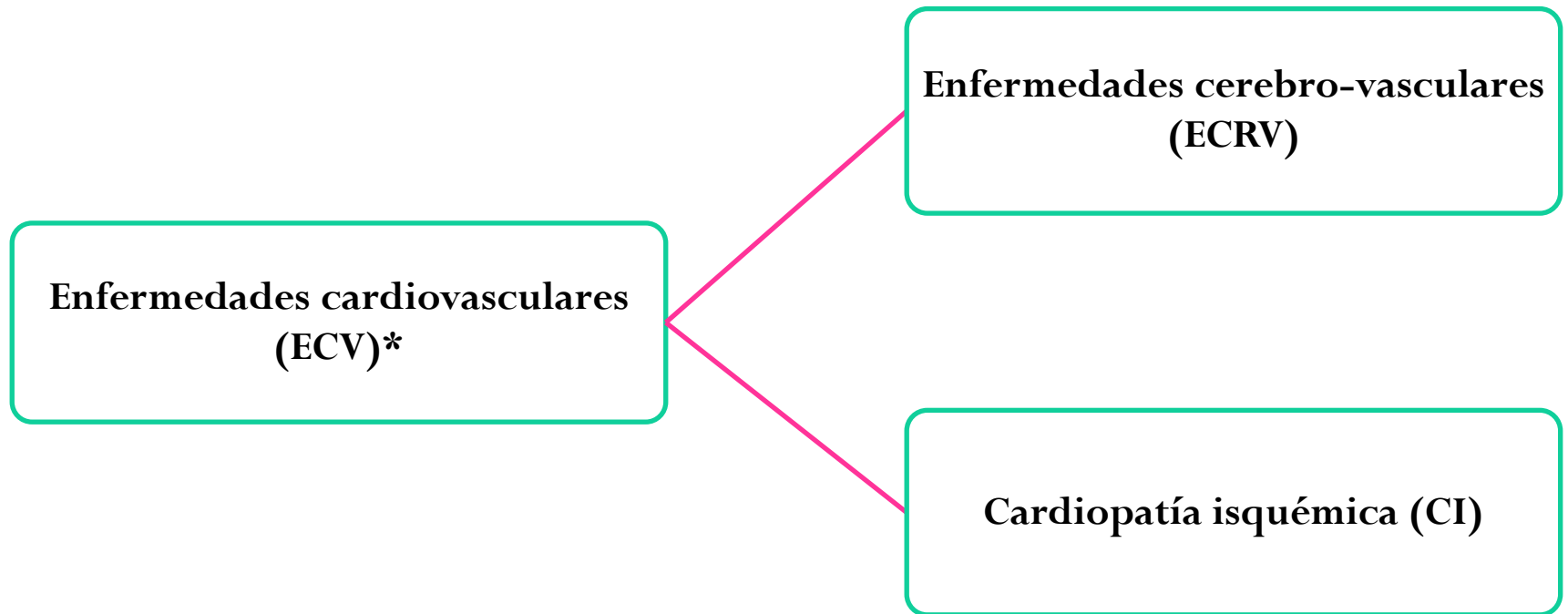


FARMACOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

INTRODUCCIÓN



* ↑ Prevalencia en países desarrollados

Uno de los principales motivos de utilización de los servicios de salud

```
graph TD; A[Uno de los principales motivos de utilización de los servicios de salud] --> B[7ª causa de consulta en atención primaria]; A --> C[1er motivo de morbilidad asistida hospitalaria en Canarias]; A --> D[El 22.86% de los > 65 años que ingresan en los hospitales];
```

7ª causa de consulta en atención primaria

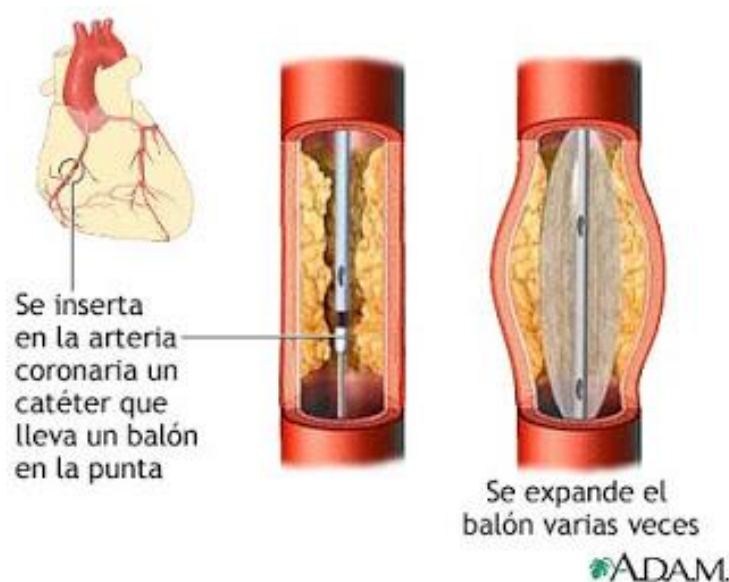
1er motivo de morbilidad asistida hospitalaria en Canarias

El 22.86% de los > 65 años que ingresan en los hospitales



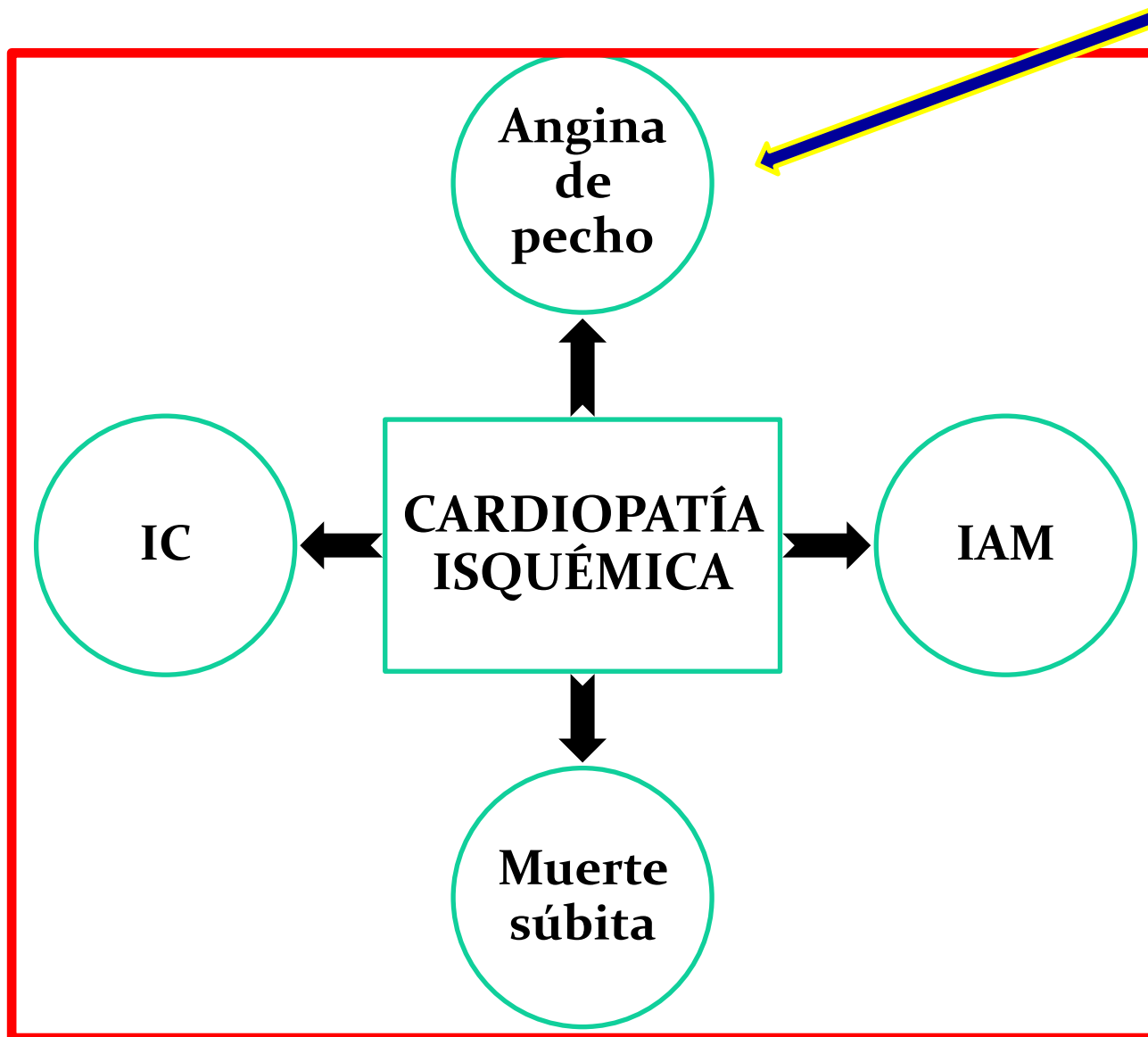
- La mortalidad por ECV en la CCAA Canaria lidera todas las causas de mortalidad \Rightarrow $> 40\%$ del total de muertes.
- CI \Rightarrow 1^a causa de muerte, seguida de las ECRV.
- CI \Rightarrow Resultado de un déficit en el riego sanguíneo coronario.
- La mortalidad de la ECRV ha experimentado un descenso en la última década.

- La mortalidad de la CI muestra en Canarias una tendencia estacionaria en los últimos 10 años, al contrario de lo que ocurre en otras CCAA que esta disminuyendo (desde hace unos 30 años); aunque esta mortalidad es muy inferior a la de los países del N. de Europa.
- En los 80, el aumento considerable del tratamiento trombolítico, la heparina, la aspirina y la angioplastia coronaria, fue paralelo a la mejoría en la supervivencia a corto y largo plazo después del infarto de miocardio.



- Pero la menor mortalidad actual por CI ha condicionado que la población enferma sea de mayor edad y que se demanden más servicios sanitarios.
- En consecuencia el impacto demográfico, sanitario y social de estas enfermedades esté aumentando y presumiblemente lo seguirá haciendo en las próximas décadas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA



CONCEPTO DE ANGINA

- Principal manifestación sintomática de la **CI** ⇒ **Angina de pecho**

Sensación dolorosa y muy constrictiva del pecho. Este dolor intenso a menudo irradia al hombro izquierdo, cuello y mandíbula. Con frecuencia se acompaña de ansiedad, temor, sensación de sofocación

- La angina pectoris es la expresión clínica de una situación aguda, transitoria y reversible de isquemia miocárdica.
- Ocurre por un desequilibrio entre el aporte y la demanda de O_2 del miocardio.

**Aporte al
miocardio**



**Demanda del
miocardio**

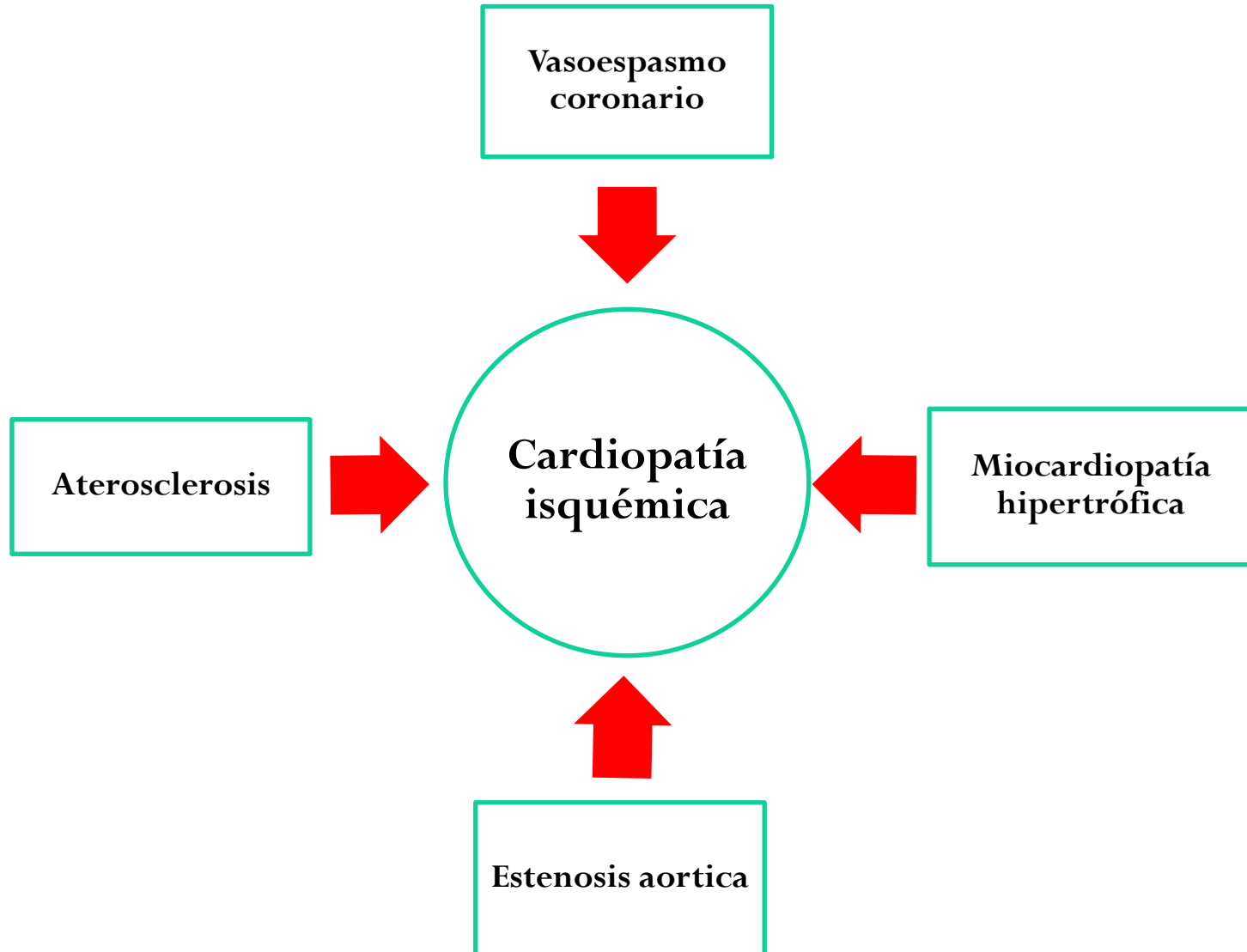
- Unos **pocos minutos de isquemia** producen profundos cambios en el metabolismo y actividad eléctrica del corazón originando un fuerte dolor en breve espacio de tiempo.

Si se convierte en irreversible \Rightarrow Infarto agudo de miocárdio (destrucción y necrosis celular).

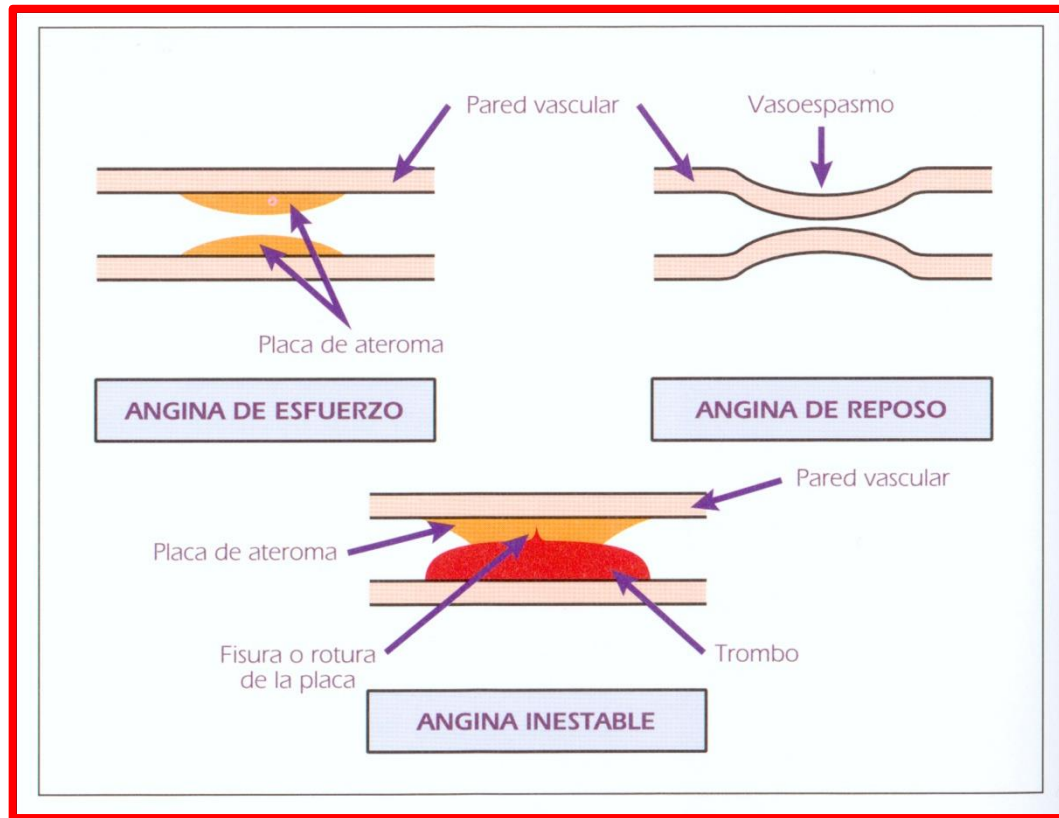
FLUJO SANGUÍNEO CORONARIO

- En **condiciones basales** el corazón extrae entre el **65-75% del O_2** contenido en la **sangre coronaria**.
- Cuando **aumenta el trabajo** cardíaco hay **mayores requerimientos de O_2** y ello se consigue no solo con una extracción de O_2 mayor, sino **con un aumento del riego coronario**.
- En un individuo normal el **flujo sanguíneo** puede aumentar de 4 a 6 veces si fuera necesario. **Siempre hay un equilibrio entre la oferta de O_2** de la circulación coronaria **y la demanda de O_2** por parte del miocardio.
- En **el ataque anginoso** se produce una isquemia miocárdica por un **desequilibrio entre el aporte y la demanda de O_2** \Rightarrow **Reducción del flujo sanguíneo coronario necesario**.

PRINCIPALES PATOLOGÍAS QUE DISMINUYEN LA OFERTA DE LA CIRCULACIÓN CORONARIA



TIPOS DE ANGINAS

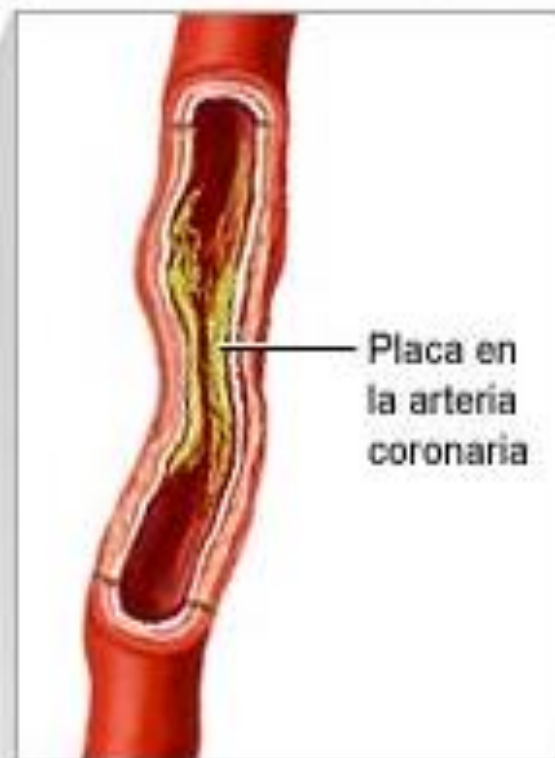


Angina de esfuerzo, estable o clásica \Rightarrow *Ejercicio físico, emociones etc.*

Angina de reposo o angina de Prinzmetal \Rightarrow *Sin relación con los esfuerzos*

Angina inestable \Rightarrow *Peligro de rotura placa aterosclerótica, con agregación plaquetar y trombosis*

El flujo insuficiente de sangre hacia el músculo cardíaco debido al estrechamiento de la arteria coronaria puede causar dolor de pecho



MECANISMOS DE LA ACCIÓN ANTIANGINOSA

- Los fármacos antianginosos no tienen actividad antiálgica, pero suprimen el dolor establecido y previenen la aparición de crisis anginosas porque **restablecen el equilibrio entre la demanda y la oferta de O_2 en el miocardio**, actuando sobre alguno o algunos de los factores que:



**Disminuyendo
consumo de O_2**



**Aumentando
oferta de O_2**

**Factores que afectan
el consumo de O₂
miocárdico**

**Frecuencia
cardiaca**

**Contractilidad
cardiaca**

**Tensión pared
ventricular**

*PTDV que distiende el
ventrículo antes de
contraerse (precarga)*

*Fuerza contra la que
se contrae el ventrículo
(poscarga)*

**Factores que aumentan
la oferta de O₂ al
miocárdico**

~~Capacidad de
disociación de la
hemoglobina~~

**Flujo sanguíneo
coronario**

~~Contenido
arterial de
oxígeno~~

*Calibre de los vasos
coronarios*

*Duración de la
diástole*

*Gradiente de perfusión:
P. diastólica aortica
/ P.TDV*

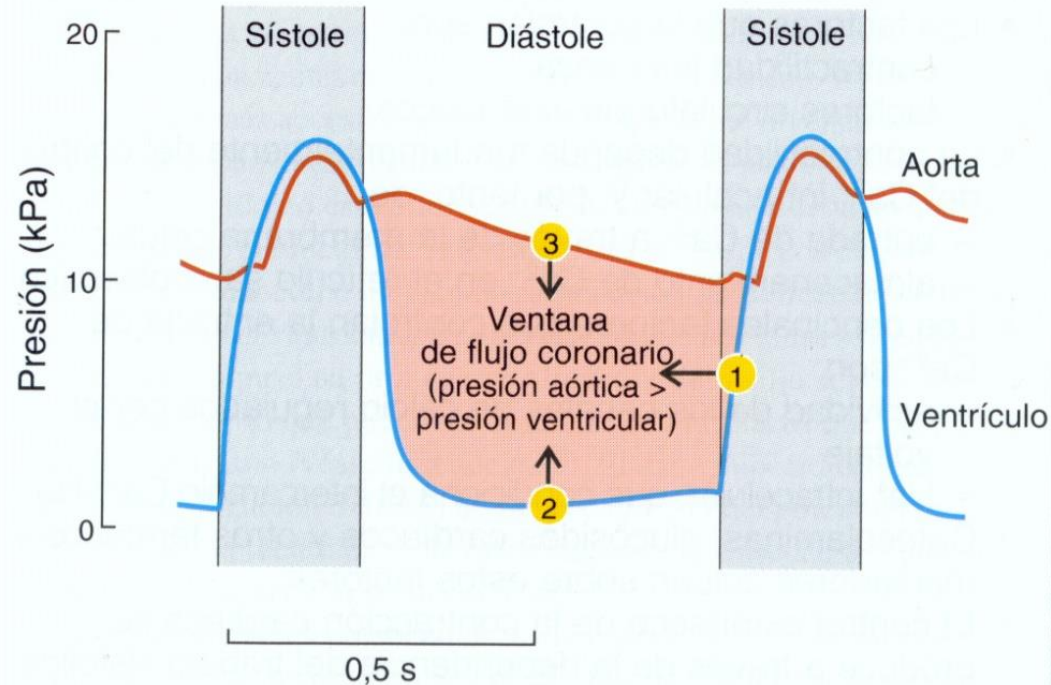


Figura 17.5 Factores mecánicos que influyen en el flujo sanguíneo coronario. La «ventana» del flujo coronario puede estar restringida por: 1) acortamiento de la diástole, cuando aumenta la frecuencia cardíaca; 2) aumento de la presión telediastólica ventricular, y 3) disminución de la tensión arterial diastólica.

Fuente: Framcología. Rang and Dale

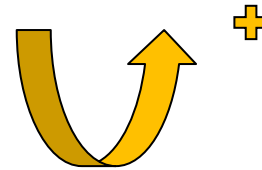
FÁRMACOS ANTIANGINOSOS

AUMENTAN OFERTA O₂ AL MIOCARDIO

↑ Calibre de los vasos coronarios

↑ Duración de la diástole

↓ Presión telediastólica ventricular



Nitratos

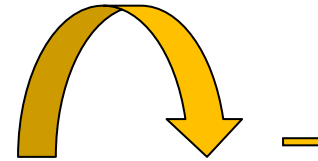
ACa

β-bloqueantes

DISMINUYEN CONSUMO O₂ POR EL MIOCARDIO

↓ Retorno venoso y por tanto la tensión pared ventricular

↓ Frecuencia y la contractilidad cardíaca



Nitratos

ACa

β-bloqueantes

NITRATOS Y NITRITOS

QUÍMICA

- Los nitratos son ésteres de un polialcohol y del ácido nítrico $-C-O-NO_2$; y los nitritos ésteres del ácido nitroso $-C-O-NO$.

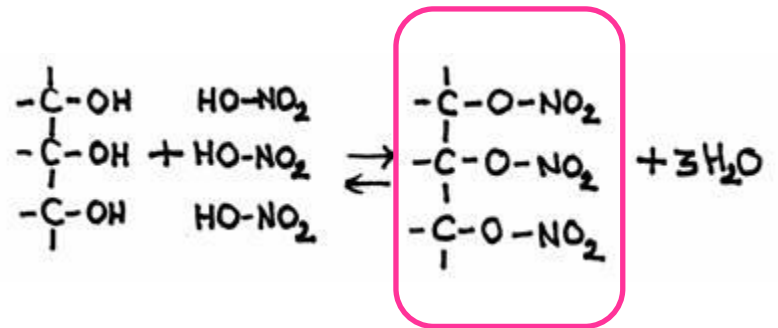
- Nitratos:**

Nitroglicerina

Dinitrato de isosorbida

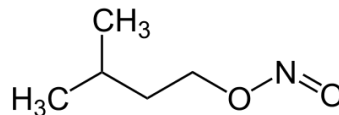
Mononitrato de isosorbida

Tetranitrato de pentaeritritol.



- Nitritos:**

Nitrito de amilo.



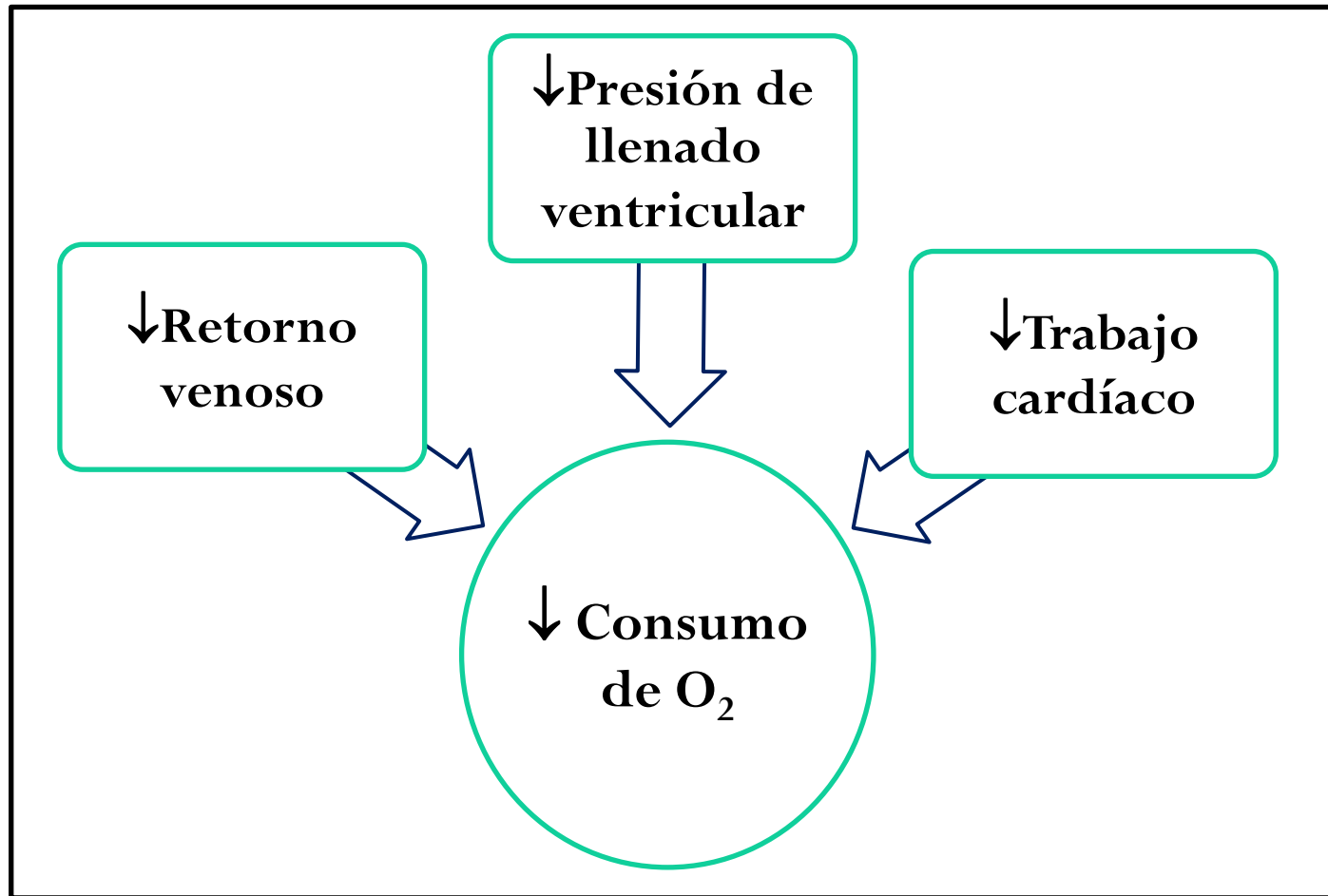
ACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Relajación de cualquier célula muscular lisa, aunque más intensa a nivel de los vasos sanguíneos.
- La vasodilatación es el efecto más importante de los nitratos y nitritos. Es una acción inmediata y fácilmente constatable a dosis terapéuticas, aunque ellos dilatan los distintos vasos de modo desigual

venas > arteriolas > arterias

A dosis bajas

- **Dilatación venosa** \Rightarrow \downarrow Consumo de O_2 \Rightarrow Útil angina de esfuerzo



A dosis altas

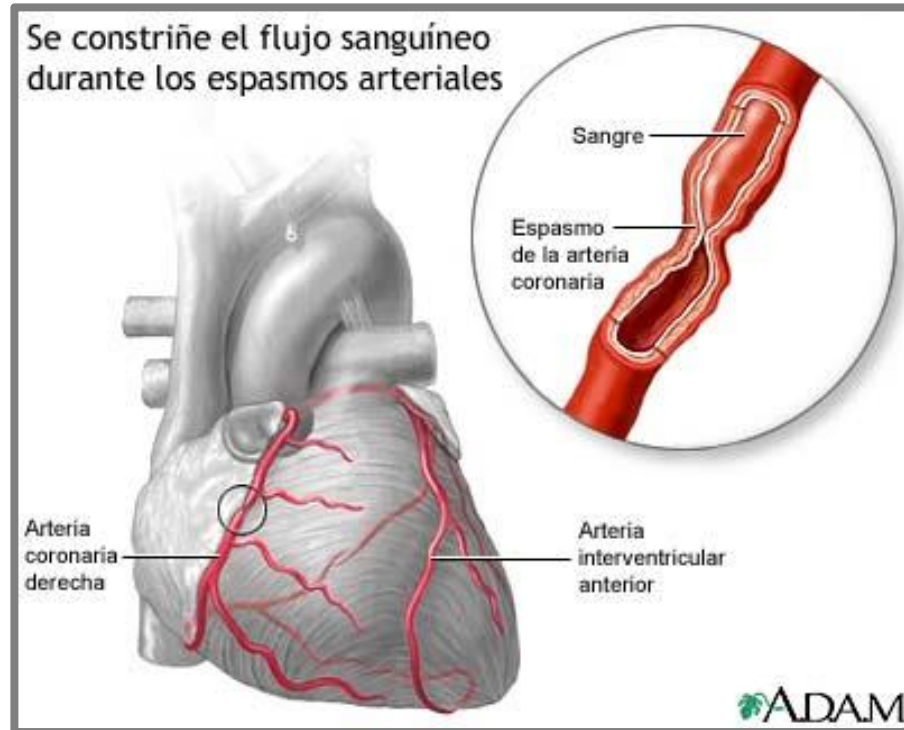
- **Vasodilatación arterial y arteriolar** \Rightarrow **Disminución de las RVP (poscarga) y del consumo de O_2 .**

Peligro \rightarrow Dosis más altas: \downarrow TA con aumento reflejo del GC, que incrementaría el consumo de O_2 , y contrarrestaría los efectos antianginosos.

- Vasos coronarios

- ❖ Efecto directo

⇒ **Relajación de la pared del vaso** regenerando el flujo coronario obstruido ⇒ **Angina por vasoespasmo coronario.**



❖ Efecto indirecto

⇒ **La venodilatación disminuye la precarga, por lo que disminuiría la presión ventricular telediastólica (PTDV).**

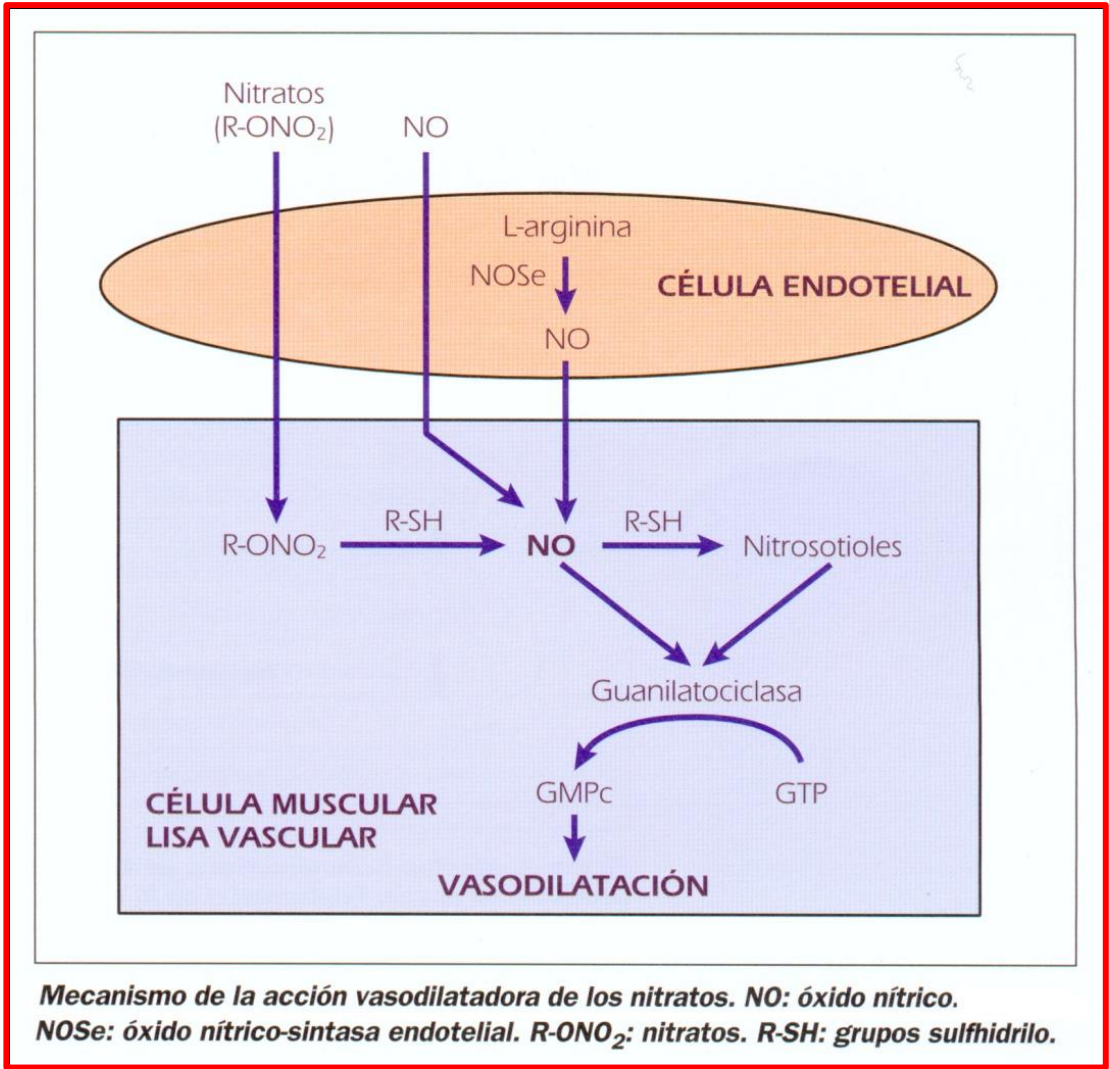
En consecuencia, reducen la compresión mecánica de los vasos coronarios durante la diástole, favoreciendo la redistribución del flujo de sangre desde las zonas epicárdicas a las endocárdicas, **mejorando así el aporte de O₂ hacia esas zonas ⇒ Angina de esfuerzo.**

MECANISMO DE ACCIÓN

- Relajan la musculatura lisa, a través de la estimulación de la enzima guanilatociclasa citosólica, favoreciendo la formación de GMPc intracelular. Este GMPc activa a una proteincinasa que:

↓ Concentración del Ca^{2+} citosólico y por tanto vasodilatación

- Los nitratos y nitritos son profármacos que al descomponerse liberarían intracelularmente NO que se combina con compuestos ricos en grupos SH para formar nitrosotioles (R-SO_N). Tanto el NO como los nitrosotioles son los estimulantes directos de la guanilatociclasa.



Mecanismo de la acción vasodilatadora de los nitratos. NO: óxido nítrico. NOSe: óxido nítrico-sintasa endotelial. R-ONO₂: nitratos. R-SH: grupos sulfhidrido.

ASPECTOS FARMACOCINETICOS

- Nitroglicerina (Cafinitrina®)

Rápida e importante metabolización vascular y hepática.

Administración:

Vía sublingual para evitar el efecto de 1^{er} paso. Inicio acción 2-5 min. Duración: 30' y una $v_{1/2}$ de 2-3 minutos. Existe como tableta y como spray sublinguales.

Vía transdérmica, pues se absorbe bastante bien por la piel, pudiendo conseguir un efecto más sostenido al aplicarla **como parche.** Duración 8-14 h.

- El **dinitrato de isosorbida**: Gran metabolización hepática y vascular. **Vía oral**. **Inicio: 30 min**. **Duración** entre **3-8 h**, según sea forma retard o no. Metabolizada en el hígado a la forma de mononitrato.
- El **mononitrato de isosorbida**: No efecto primer paso por lo que su biodisponibilidad es mayor (100%). **Vía oral**. **Inicio: 30 min**. **Duración: 6-24 h**, según sea forma retard o no.
- **Inconveniente** \Rightarrow **Efecto tarda más en aparecer**.

EFECTOS SECUNDARIOS

Rubor y cefaleas pulsátiles \Rightarrow Vasodilatación arteriolar de los vasos cutáneos y cerebrales. Desaparecen a las 1-2 semanas.

Hipotensión postural y mareos, sudor frío \Rightarrow Vasodilatación venosa. Frecuente y general a todos los vasodilatadores.

Dosis elevadas \Rightarrow Vasodilatación arterial acusada, que reduce la presión de perfusión coronaria y aumenta por vía refleja la frecuencia cardíaca \Rightarrow Empeoramiento de la isquemia.

Formación de metahemoglobina (producto de oxidación de la hemoglobina, incapaz de transportar oxígeno) \Rightarrow Efecto tóxico de cierta importancia, aunque rara vez se presenta.

TOLERANCIA

La administración repetida de nitratos → **Tolerancia**. Aparece a las 24-48 horas.

Desaparece rápidamente, menos de 48 horas, al cesar el tratamiento.

Por vía sublingual (nitroglicerina) no producen tolerancia clínica significativa, pero si la pueden desarrollar las preparaciones orales de liberación sostenida y en particular los parches transdérmicos.

Se evita → Administrando los nitratos de forma intermitente e intercalando un período de tiempo sin fármaco: **Omitiendo dosis nocturna** y en el caso de los parches quitarlos al cabo de 8-10 horas

En 1867, el químico Alfred Nobel creó la dinamita al absorber la nitroglicerina en una materia porosa e inerte (como el sílice, el polvo de ladrillo, la arcilla seca, el yeso, el carbón, etc.). Al ser es más segura la dinamita, disminuyó el uso de la "nitro"

INDICACIONES

Angina pectoris (en todas) y como relajantes de la musculatura lisa en general (tractos biliares o bronquiales).

IAM \Rightarrow **NTG (i.v)** en las primeras 24 horas postinfarto + fibrinolítico: alivia dolor, reduce O_2 , mejora perfusión coronaria y signos de congestión pulmonar, reduce la extensión del infarto, la incidencia de insuficiencia cardíaca y la mortalidad intrahospitalaria.

HTA \Rightarrow Sobre todo durante cirugía cardíaca o coronaria.

IC \Rightarrow Reducen el trabajo cardíaco al disminuir la precarga y la poscarga. De elección en la IC asociada a angina pectoris.

β -BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS

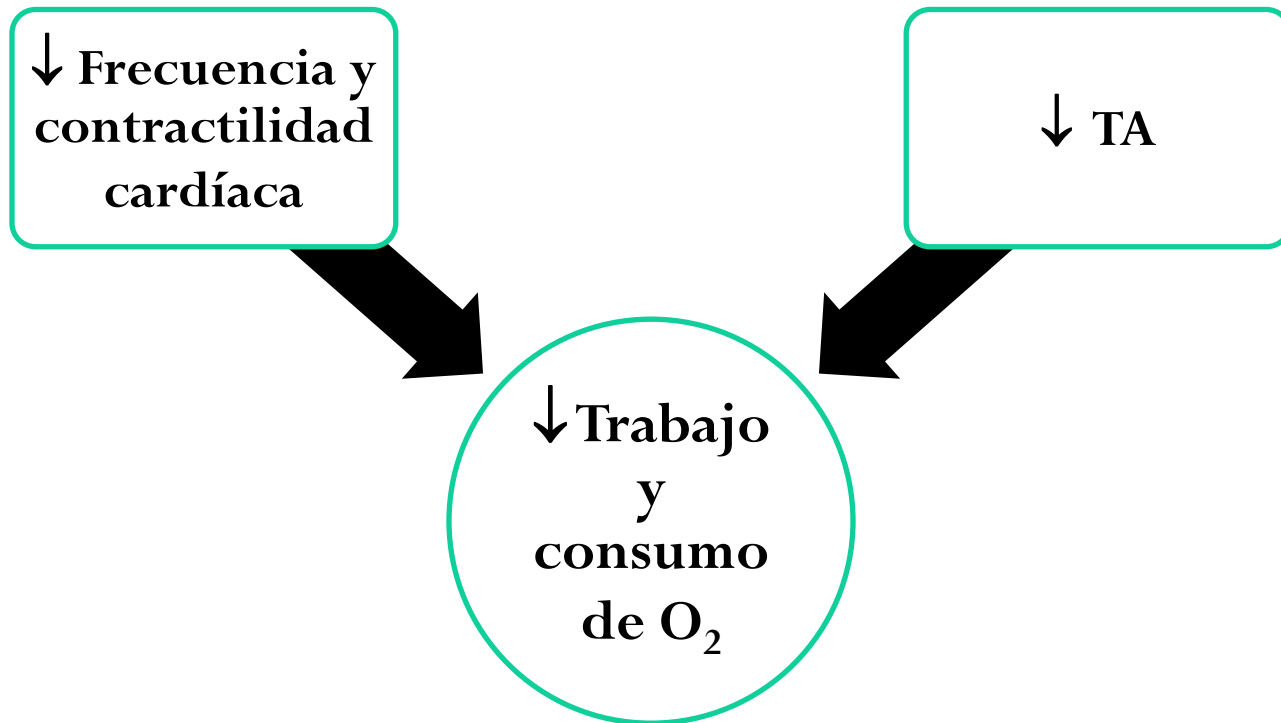
- Son el tratamiento de **1ª línea** en la angina de esfuerzo.
- ↓ Riesgos de episodios coronarios agudos y la mortalidad del paciente que ha sufrido un infarto.

MECANISMO DE ACCIÓN

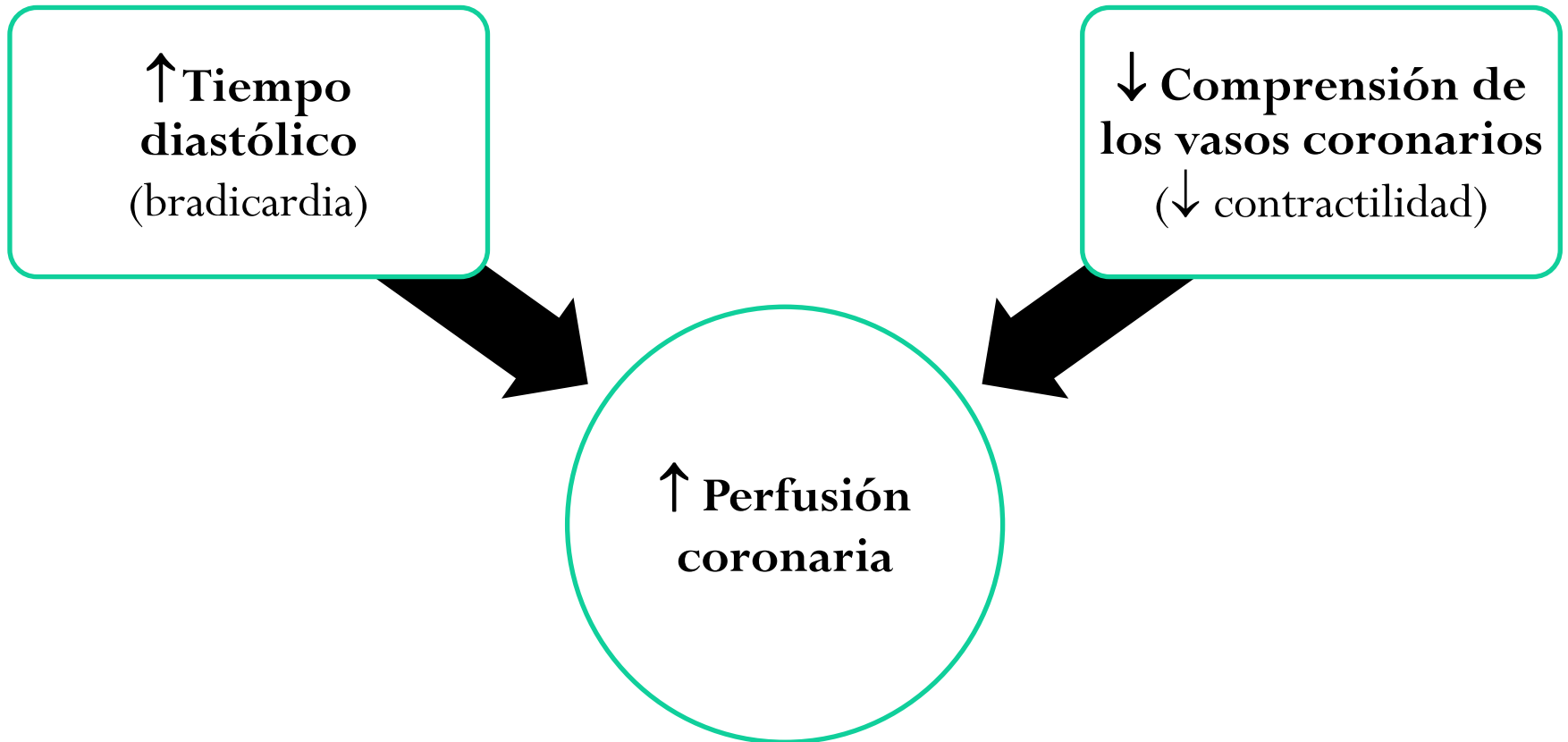
- Inhiben de forma competitiva y reversible la acciones de las catecolaminas mediadas por la estimulación de los receptores β .

EFFECTOS ANTIANGINOSOS

- **Por su capacidad para disminuir la demanda de O_2 por el miocardio** (disminuyen la estimulación simpática, factor característico e importante de las situaciones desencadenantes del ataque cardíaco).



- **Por aumentar la oferta de O₂**



- **Disminuyen la lipólisis y la captación de AGL por el miocardio:**
 - ❖ Los ac. grasos libres incrementan las demandas miocárdicas de O_2 y el consumo de fosfatos de alta energía (ATP, creatinfosfato) \Rightarrow **Facilitan la aparición de arritmias cardíacas en la fase aguda del IM.**

PRECAUCIONES

- **Contraindicados en la angina de reposo**, ya que **puede empeorar el vasoespasmio**.

El bloqueo de los receptores β_2 -adrenérgicos de los vasos coronarios hace que predomine la estimulación de los receptores α -adrenérgicos, pudiendo esto empeorar el vasoespasmio coronario.

- Si las **dosis de β -bloqueante es alta**, puede producirse una **disminución grande del GC con incremento de la PTDV** ya que la fuerza de contracción cardíaca no sería capaz de expulsar bien la sangre, lo cual empeoraría la angina de pecho.
- **La retirada brusca** de esta medicación puede producir una **angina de rebote**.

EFFECTOS ADVERSOS

Bradicardia

Bloqueo A-V, fallo cardíaco

Broncoconstricción

Fatiga

Depresión

Peor control de la glucemia en el diabético

Extremidades frías (enfer. de Raynaud)

INDICACIONES

- **Angina crónica de esfuerzo**

De **elección en el tratamiento crónico** de la angina de esfuerzo. Grupo que ha demostrado mayor efectividad

Disminuyen número de ataques, aumentan tolerancia ejercicio, suprimen las arritmias y disminuyen el riesgo de IM.

Muy útiles en pacientes **hipertensos o con IC.**

↓ Consumo de diario de nitratos

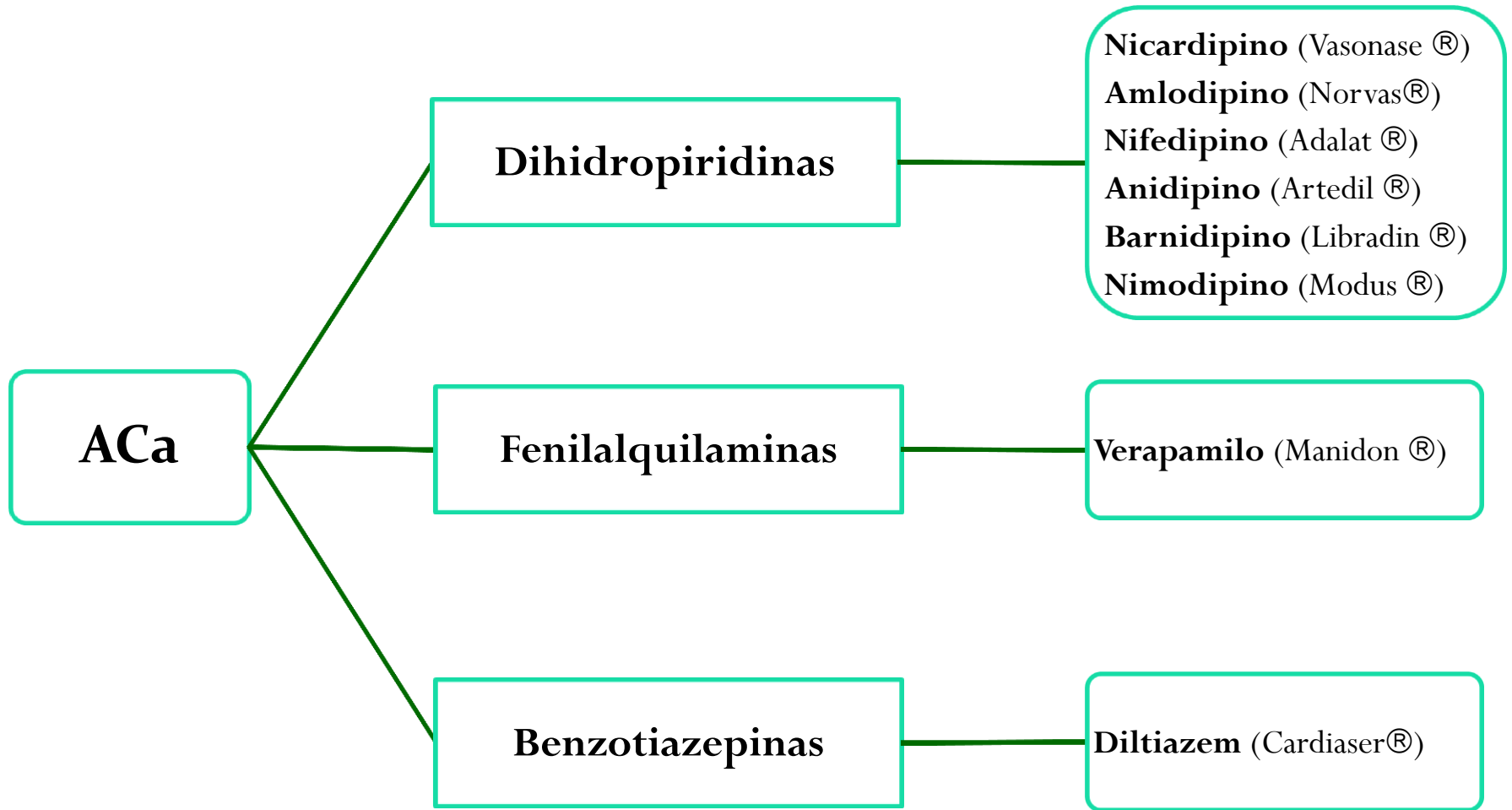
- **Angina inestable** \Rightarrow Controlan el dolor y \downarrow n° de episodios de isquemia recurrente, así como la incidencia de infarto.
- **Angina de reposo** \Rightarrow Contraindicados.
- **IM** \Rightarrow Tratamiento continuado: \downarrow el dolor, el área infartada, la incidencia de fibrilación ventricular, el reinfarto y la muerte súbita.
- Otras indicaciones: HTA, glaucoma y estados de ansiedad.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO (ACa)

INTRODUCCIÓN

- Bloquean la entrada de Ca^{2+} a través de los canales voltaje-dependientes tipo L en la membrana de las células excitables, disminuyendo así la concentración de Ca^{2+} intracelular, base de su aplicación clínica \Rightarrow HTA, vasculopatías coronarias, cerebrales y periféricas y algunos tipos de arritmias.

CLASIFICACIÓN QUÍMICA



PAPEL DEL ION CALCIO

- Ca^{2+} \Rightarrow Uno de los **mensajeros intracelulares más ubicuo y con mayor protagonismo** en los procesos de regulación celular, abarcando múltiples procesos orgánicos:

Secreción de hormonas

Contracción musculatura lisa, esquelética y cardíaca

Agregación plaquetaria y coagulación

Síntesis y liberación de neurotransmisores, sustancias vasoactivas

Activación de enzimas

- El Ca^{2+} es capaz de actuar como transportador de carga eléctrica y alterar el potencial transmembrana cuando atraviesa la membrana celular.
- En reposo el $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ext.}} 10.000 > [\text{Ca}^{2+}]_{\text{int.}}, 10^{-3} \text{ M}$ y 10^{-7} M , respectivamente, pese a que el gradiente eléctrico-químico del interior de la célula favorecen la entrada de Ca^{2+} // Carácter bilipídico de las membranas.
- Cuando la membrana es excitada \Rightarrow Paso de Ca^{2+} desde el medio extracelular y/o depósitos intracelulares, provocando un aumento considerable del $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{int.}}$
 \Rightarrow Corriente que contribuye a despolarizar la electronegatividad basal del interior celular, activando la célula.

- Esta corriente de entrada de Ca^{2+} es realizada a través de los canales voltaje-dependiente lentos o tipo L.
- Estos canales, cuando son estimulados por el cambio de voltaje se abren durante milisegundos permitiendo el paso de Ca^{2+} .
- En las células efectoras la elevación transitoria del $[\text{Ca}^{2+}]$ citosólico indica a las estructuras intracelulares que la membrana celular está en estado excitable, siendo uno de los detonantes de la contracción celular.

Los ACa \Rightarrow Actúan inhibiendo el flujo de entrada de Ca^{2+} a través de los canales voltaje-dependiente.

CANALES DE CALCIO VOLTAJE-DEPENDIENTES

- Existen al menos 6 tipos de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes \Rightarrow **L** (lentos o umbral alto), **T** (transitorios o umbral bajo), N, P, Q y R.
- Se diferencian entre si en base a sus propiedades cinéticas de apertura y cierre.
- Los canales de bajo umbral (T) se abren en respuestas a pequeñas despolarizaciones (se abren a los -50mv); los de alto umbral (L) exigen para su apertura fuertes despolarizaciones (comienzan a activarse entre -30 y -20 mv).
- La inactivación también es muy variable: muy rápida (entre 5-10 ms) para los canales T; y muy lenta (> 200 ms) para los canales L.

- **Los efectos farmacológicos de los ACa** son el resultado del bloqueo de los canales L,

**Musculatura lisa arterial (coronaria,
cerebral o periférica)**

Miocardio

**Fibras conductoras del impulso
cardíaco.**

- Las distintas familias de los ACa no originan los mismos efectos farmacológicos -muestran predilección por determinados tejidos- lo que indica que están dotados de cierta selectividad

DHP ⇒ Vasos sanguíneos >>> Tejido cardíaco

Verapamilo ⇒ Tejido cardíaco >>> Vasos sanguíneos

Diltiazem ⇒ Tejido cardíaco > Vasos sanguíneos

EFFECTOS FARMACOLOGICOS

- **Corazón** (verapamilo y diltiazem)

↓ **Frecuencia y contractilidad cardíaca.**

↓ **Conducción A-V** e incluso bloqueo A-V ⇒ **Antiarrítmicos.**

GC permanece constante

Importante efecto antianginoso y moderadamente antihipertensivo.

- **Musculatura lisa vascular** (principalmente DHP)

Afectan principalmente: **vasos de resistencia** \Rightarrow Vasodilatación tanto periférica como coronaria

DHP \gg diltiazem $>$ verapamilo

❖ Periférica

Vasodilatación arteriolar generalizada \Rightarrow Disminución de las RVP \Rightarrow \downarrow TA.

Algunas DHP producen una fuerte hipotensión \Rightarrow \uparrow Tono simpático y la actividad del SRAA \Rightarrow \uparrow GC y FC (taquicardia) \Rightarrow \uparrow Consumo de O₂ por el miocardio \Rightarrow **PELIGRO** en pacientes con angina de esfuerzo

Las últimas DHP \Rightarrow $v_{1/2}$ más larga y no son arritmógenas (amlodipino).

❖ Coronaria

Las DHP en individuos sanos y en pacientes con espasmo coronario ⇒ Vasodilatación, pero no en los casos aterosclerosis coronaria (angina de esfuerzo).

- **Otros tipos de musculatura lisa**

Las DHP también **relajan el tracto biliar, tracto urinario, útero**, etc., por lo que pueden ser útiles para tratar procesos como el cólico biliar.

- **Protección de los tejidos isquémicos**

En la **isquemia cardíaca** se producen **cambios metabólicos** que **facilitan la entrada de iones de Ca^{+2}** a través de los canales voltaje-dependientes \Rightarrow **\uparrow la contracción muscular \Rightarrow Consolida la isquemia miocárdica.**

Por eso se han utilizado los **ACa** para tratar ataques de corazón e ictus cerebral.

❖ Infarto de miocardio

Útiles solo como preventivos. No reducen el daño tisular, ni la mortalidad tras una isquemia. Incluso algunos estudios sugieren que resultan perjudiciales administrados después de un episodio isquémico.

❖ Isquemia cerebral

Algunos ACa (Nimodipino) son **muy selectivos hacia la circulación cerebral, produciendo vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo cerebral** a dosis en que no modifican la presión arterial.

Su administración inmediata al episodio isquémico mejora de forma significativa la **recuperación funcional y disminuye la mortalidad.**

APLICACIONES CLÍNICAS

Antiarrítmicos (verapamil, diltiazem)

Antihipertensivos (dihidropiridinas y diltiazem) \Rightarrow \downarrow TA de manera eficaz.

Antianginosos (diltiazem y verapamilo) \Rightarrow \downarrow Consumo de O₂ por el corazón.

Déficit neurológico \Rightarrow El que sigue al vasoespasma cerebral debido a rotura de un aneurisma intracraneal.

Otras \Rightarrow IC porque reducen la carga cardíaca; migraña, procesos vasculares periféricos (enfermedad de Raynaud), dismenorreas y partos prematuros.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Los principales efectos secundarios son consecuencia directa de sus acciones sobre el corazón y la musculatura lisa:

Estreñimiento, hipotensión postural y dolores de cabeza.

Fallos cardíacos, aumentando este riesgo si se emplean junto a β -bloqueantes, fármacos con los que tienen muchas indicaciones solapadas.