



Angina de pecho

Tratamiento farmacológico

La prevención como primer pilar en el abordaje terapéutico de la enfermedad constituye, sin lugar a dudas, el paradigma imperante hoy día en el ámbito de la salud. Un excelente ejemplo de ello son las actuaciones que se llevan a cabo ante una angina de pecho, enfermedad coronaria isquémica de gran prevalencia en nuestra sociedad. La angina actúa como señal de aviso ante un posible infarto de miocardio, episodio que puede tener consecuencias muy graves, de ahí que su correcto diagnóstico y tratamiento se haya convertido en el abanderado de la medicina preventiva.

La angina de pecho puede definirse como un síntoma de isquemia miocárdica transitoria, que suele identificarse por un cuadro clínico característico de dolor torácico retroesternal difuso, opresivo, en ocasiones con irradiación al brazo izquierdo, mandíbula, cuello y/o epigastrio. Otra de las características del dolor que genera la angina es su transito-

RAMON BONET^a Y ANTONIETA GARROTE^b

^aDOCTOR EN FARMACIA. ^bFARMACÉUTICA.



riedad, presentándose incluso en varios episodios, pero nunca de forma continua.

Si bien la sintomatología descrita es la más frecuente, en pacientes de edad avanzada y en diabéticos puede observarse una clínica caracterizada por: disnea, arritmias, debilidad, alteraciones sensoriales y/o confusión aguda. Esta sintomatología es referida como equivalentes anginosos en esta familia de pacientes.

En todos los casos la sensación dolorosa aparece cuando la demanda miocárdica de oxígeno es superior al aporte suministrado por el flujo coronario y, como consecuencia, se producen alteraciones en la función contráctil.

La causa más frecuente de la disminución del riego sanguíneo coronario es sin duda la aterosclerosis. Las placas de ateroma reducen de forma significativa la luz vascular de los vasos que irrigan al corazón, reduciéndose consecuentemente el flujo sanguíneo que llega al músculo cardíaco. En todas aquellas circunstancias en las que el paciente se halle en situación basal o con una actividad por debajo de un determinado nivel de requerimientos, el organismo podrá satisfacer las necesidades miocárdicas de oxígeno para su normal funcionamiento. Sin embargo, en situaciones de esfuerzo, en las que se requiera un aporte superior, se producirá una incapacidad de satisfacer la demanda cardíaca desencadenándose la angina de pecho estable.

Tipos de angina de pecho

La angina de pecho se clasifica, básicamente, en estable o inestable.

Angina estable

Es la más frecuente, aparece con el esfuerzo y remite espontáneamente con el reposo y/o la medicación. Posee una duración de pocos minutos y presenta un patrón regular, por lo que el paciente puede ser capaz de identificarla e incluso predecir su aparición. Su origen se halla primordialmente en una arteriopatía aterosclerótica que causa la progresiva reducción de la luz vascular, de uno o varios vasos coronarios, en porcentajes del orden del 70% o superior.

Angina inestable

La angina inestable no se relaciona con un mayor trabajo cardíaco, es decir no deriva de un mayor consumo miocárdico de oxígeno. Su causa debe buscarse en una disminución aguda del flujo cardíaco coronario, que puede deberse a la complicación de una placa aterosclerótica coronaria por erosión, fisura o rotura y trombosis sobreañadida que cause una interrupción súbita del flujo coronario o por causas extrínsecas al árbol coronario que produzcan inestabilización. Su sintoma-

tología clínica es muy similar a la que registra el infarto agudo de miocardio, sin embargo, en la angina inestable no se produce necrosis miocárdica.

La angina inestable incluye diversos tipos de anginas caracterizadas por su evolución imprevisible, aunque no siempre fatal y que se apartan claramente del patrón típico de angina estable: angina de reciente comienzo, angina progresiva, angina de reposo, angina prolongada, angina vasospástica o de Prinzmetal y angina postinfarto, todas ellas consideradas urgencias médicas.

Objetivos farmacoterapéuticos

La cardiopatía isquémica abarca una amplia gama de síndromes patológicos, que pueden dividirse básicamente en arteriopatía coronaria crónica (angina estable) y síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto agudo de miocardio y muerte súbita).

En los países desarrollados, este tipo de enfermedades se encuentran a la cabeza de las causas de mortalidad tanto en varones como en mujeres, y la tendencia de la morbilidad a ellas asociada ha sido ascendente durante las últimas décadas. Por ello en el campo de la medicina y la farmacología se están haciendo esfuerzos continuamente para mejorar su diagnóstico y tratamiento, estableciéndose como objetivo primordial del tratamiento médico, en su concepto más amplio, el control de los síntomas de la isquemia miocárdica reduciendo su gravedad y frecuencia, el control del progreso de la enfermedad aterosclerótica y la prevención del infarto de miocardio y la muerte (fig. 1).

Tratamiento antiisquémico

La administración de tratamiento antiisquémico persigue optimizar el balance entre la oferta y la demanda de oxígeno miocárdico y se realiza mediante los siguientes fármacos:

Nitratos

Estos fármacos son eficaces en el control del dolor anginoso y en la prevención de la isquemia miocárdica. Actúan liberando óxido nítrico a nivel vascular, que ejerce un efecto relajante de la musculatura lisa vascular mediante la activación de la enzima guanilciclase citosólica. Consecuentemente se disminuye la precarga y la poscarga por vasodilatación y se aumenta el flujo sanguíneo en las arterias epicárdicas reduciendo de este modo la demanda de oxígeno por el músculo cardíaco. Los nitratos de acción rápida (nitroglicerina vía sublingual, bucal o transdérmica) se utilizan en la profilaxis situacional proporcionando un alivio rápido y efectivo de la sintomatología, mientras que los fármacos de acción prolongada (dinitrato y mononitrato de isosorbida) reducen la frecuencia y la gravedad de

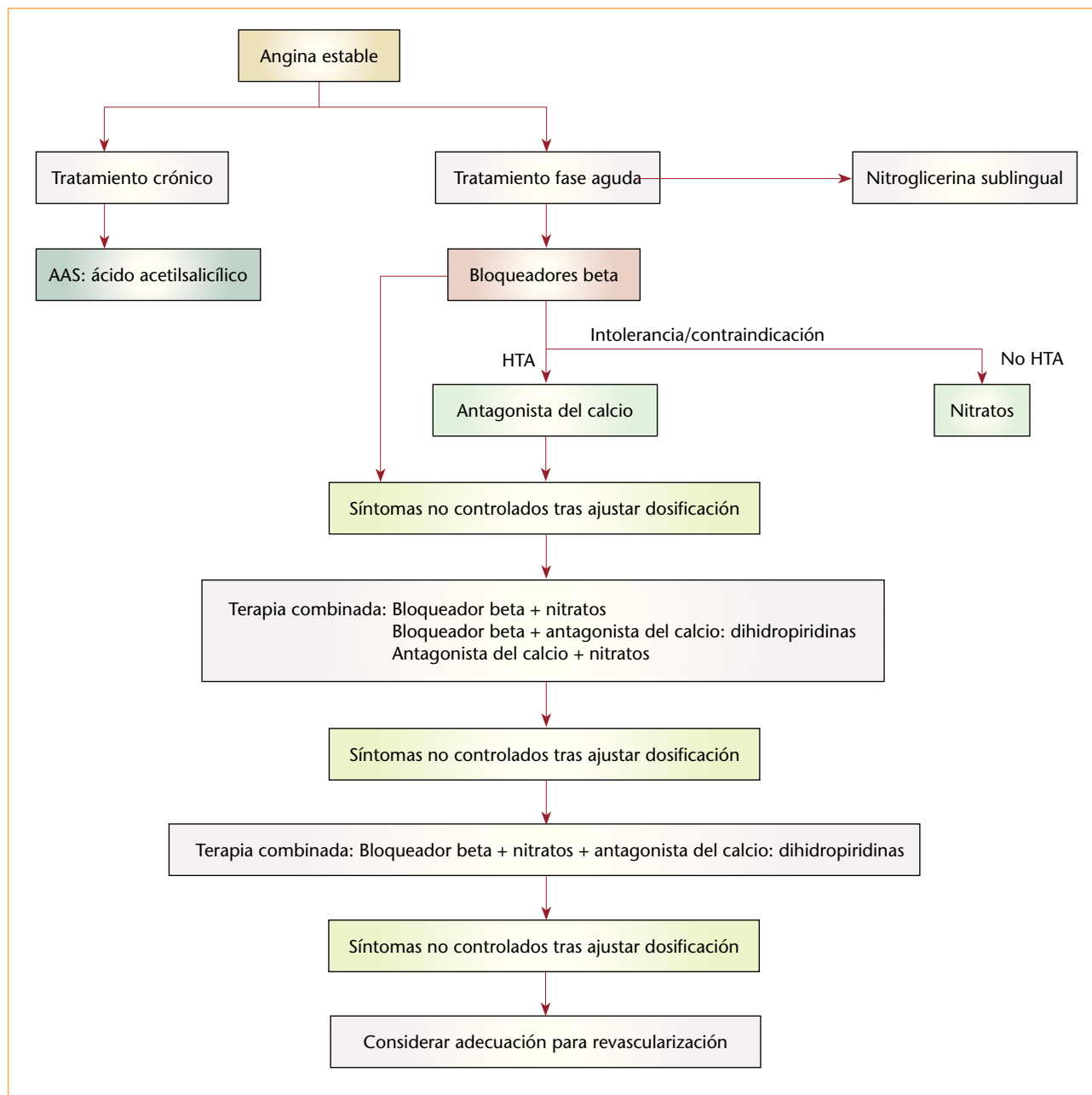


Fig. 1. Diagrama de tratamiento de la angina estable.

los episodios anginosos. La administración de nitratos de acción prolongada debe garantizar períodos de no administración de 12-14 h/día con el fin de prevenir la tolerancia a nitratos.

En todos los casos en los que se requiera una intervención inmediata, el fármaco de elección es la nitroglicerina sublingual por su rápida absorción y respuesta, aunque la duración de la acción por esta vía es muy corta. Su administración sublingual puede repetirse cada 5-10 min hasta un total de tres veces. Las formas endovenosas se hallan indicadas para pacientes de alto riesgo o refractarios al tratamiento con nitratos por otras vías.

Los efectos secundarios más usuales de este grupo de fármacos (cefaleas, rubor), especialmente al comienzo del tratamiento, están directamente relacionados con su acción vasodilatadora y con la dosis empleada. Cabe igualmente mencionar la incompatibilidad de este tratamiento en pacientes a los que se hubiese administrado sildenafil en las últimas 24 h.

Bloqueadores beta

Los bloqueadores beta son efectivos tanto en la reducción de la sintomatología asociada a angina de pecho como frente a la isquemia. Su mecanismo de actua-



ción se fundamenta en una reducción de la demanda miocárdica de oxígeno, cualquiera que sea la actividad que se realice (reposo/esfuerzo), ya que son capaces de reducir la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca y la presión arterial. Su administración persigue alcanzar una frecuencia cardíaca en reposo de 50-60 latidos/min, evitando que la presión arterial sistólica sea inferior a 90-100 mmHg. La eficacia antianginosa de activos que integran este grupo es similar, aunque los bloqueadores beta-1 selectivos (atenolol, metoprolol, bisoprodol) presentan menor número de efectos secundarios.

Su asociación con nitratos o con antagonistas de los canales del calcio (dihidropiridinas) aporta un beneficio añadido en el control de la angina de pecho, puesto que se reduce la isquemia recurrente, la duración de la crisis anginosa y el infarto de miocardio.

Como efectos adversos cabe destacar frialdad en las extremidades, bradicardia sintomática y un incremento en la sintomatología respiratoria en pacientes que sufran asma y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, por lo cual su administración está contraindicada en pacientes con EPOC, arteriopatía periférica, bradicardia, inestabilidad hemodinámica, disfunción ventricular izquierda grave e hipotensión.

Antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio reducen selectivamente el flujo de iones calcio vía los canales tipo-L al tejido miocárdico y muscular liso de las arterias coronarias y vasos periféricos, causando vasodilatación coronaria y periférica, así como reducción de las necesidades de oxígeno en el miocardio por disminución de la poscarga.

En este grupo destacan algunos principios activos con actividad antianginosa: diversas dihidropiridinas (nifedipino, nisoldipino, amlodipino, isradipino), verapamilo y diltiazem. Las dihidropiridinas de acción corta poseen el potencial de aumentar el riesgo de eventos cardíacos adversos, por lo que se debe evitar su administración. Las de acción prolongada como el amlodipino o las formulaciones de acción rápida y

liberación prolongada consiguen minimizar las fluctuaciones en la concentración plasmática y los efectos cardiovasculares, siendo así efectivas para aliviar los síntomas de la angina estable. El verapamilo y el diltiazem son también utilizados en el tratamiento de la angina estable, especialmente cuando los bloqueadores beta están contraindicados.

Su administración está contraindicada en pacientes que sufran insuficiencia cardíaca, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, hipotensión y disfunción del nodo sinusal.

Los antagonistas del calcio son considerados los fármacos de primera elección en la prevención a largo plazo de la angina de reposo y de la angina vasoespástica o de Prinzmetal, siendo capaces de reducir la frecuencia de los episodios anginosos.

Tratamiento antitrombótico

Los fármacos antitrombóticos están destinados a mejorar el pronóstico de la enfermedad coronaria y a prevenir complicaciones derivadas de la aterosclerosis coronaria. Son el punto de partida en la intervención farmacológica de la angina inestable, en cuyo caso su principal propósito consiste en limitar la formación del trombo intracoronario. Se encuadran en este grupo los siguientes fármacos:

Antiagregantes plaquetarios

La aspirina o ácido acetilsalicílico administrado a dosis bajas es, en la mayoría de los casos, el fármaco

El paciente que ha presentado una angina de pecho debe ser plenamente consciente de su enfermedad y de la necesidad de introducir cambios en su estilo de vida



de elección en la práctica clínica de la angina, tanto por su modo de actuación y su seguridad como por su excelente relación coste-efectividad. Su efecto antitrombótico reside en la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 plaquetaria (COX-1) por acetilación y, por consiguiente, de la síntesis de tromboxano A2

(TXA2), y bloqueo de la segunda fase de la agregación plaquetaria mediada por ADP.

Con el fin de mantener un óptimo efecto antiplaquetario, la aspirina debe administrarse con una pauta diaria o como máximo cada 48 h, ya que a pesar de que la acción antiplaquetaria que genera se mantiene

Modificación del estilo de vida

El paciente que ha presentado una angina de pecho debe ser plenamente consciente de su enfermedad y de la necesidad de introducir cambios en su estilo de vida. Sus principales objetivos deberán centrarse por un lado en el adecuado restablecimiento de una vida normal (con las limitaciones propias que la enfermedad le imponga) y por otro, en la adopción de medidas de prevención para disminuir el riesgo de un desenlace fatal:

- **Abandonar el hábito tabáquico**, para lo cual los programas de deshabituación y el uso de parches transdérmicos de nicotina pueden resultar de gran ayuda. Hay numerosas referencias extraídas de estudios observacionales que refieren que su abandono reduce el riesgo cardiovascular.
- **Evitar el consumo de alcohol** y en su defecto limitarlo al máximo. Del mismo modo deben limitarse las bebidas estimulantes (colas, te, café, etc.) ya que si bien su consumo no está expresamente contraindicado, lo cierto es que su exceso puede elevar transitoriamente la demanda miocárdica de oxígeno.
- **Corregir el sedentarismo**. Se recomienda instaurar un programa de ejercicios moderado y regular, controlado o guiado por personal especializado, que permita, por un lado, mejorar la tolerancia al esfuerzo y, por otro, mejorar el estado general de salud del paciente. En especial se recomiendan ejercicios dinámicos, practicados al aire libre, con incrementos de esfuerzo progresivos, evitando los ejercicios de tipo isométrico o aquellos que requieren un alto nivel de esfuerzo.
- **Instaurar una dieta sana y equilibrada** que permita mantener unos correctos niveles de colesterol en sangre. Incrementar la ingesta de verduras y frutas, legumbres, cereales y alimentos ricos en fibra.
- **Vigilar la tensión arterial**.
- **Controlar estrictamente la hiperlipemia**, recurriendo a la medicación si se considera necesario. Los valores de LDL colesterol deben situarse por debajo de los 100-125 mg/dl.

- **Evitar posibles desencadenantes de la angina:** circunstancias que hagan incrementar el nivel de estrés, práctica de ejercicio físico intenso, comidas copiosas, frío, etc.
- **Corregir el sobrepeso**, si se da esta condición.
- **Controlar estrictamente la diabetes y la hipertensión**, si se presentan estas condiciones, para evitar descompensaciones.
- **Habitarse a llevar siempre consigo nitroglicerina sublingual**.





durante todo el ciclo de vida de la plaqueta (diez días aproximadamente), la renovación que estas células sufren y que se estima que es del orden del 10% diario, hace que para poder garantizar la efectividad del tratamiento se requiera administrar el fármaco diariamente.

En términos generales, su administración se recomienda a pacientes diagnosticados de enfermedad coronaria, ya que así se reduce el riesgo de episodios vasculares tanto si sufren angina estable como inestable. Las dosis recomendadas oscilan entre 75-325 mg/día en el tratamiento crónico, manteniéndose la tendencia a establecer la menor dosis efectiva posible para así poder optimizar la relación beneficio/riesgo en concordancia con los posibles efectos secundarios gastrointestinales.

Tienopiridinas

La ticlopidina y el clopidogrel actúan como antagonistas selectivos y no competitivos de receptores de ADP, con efectos antitrombóticos similares a los de la aspirina. Su mecanismo de acción reside en su capacidad de interferir irreversiblemente un 60-70% de los receptores de ADP plaquetario y de inhibir los cambios conformacionales que el ADP produce en el complejo receptor glucoproteína IIb/IIIa de la superficie plaquetaria, resultando de ello una acción inhibitoria de la agregación plaquetaria inducida por ADP.

Son fármacos de administración oral, cuya máxima efectividad se alcanza a la semana de iniciado el tratamiento, si bien los efectos clínicos de este grupo de fármacos puede observarse a los 2-3 días de haber administrado la primera dosis. Esta característica farmacodinámica limita el uso de estos fármacos en la fase aguda de los síndromes coronarios.

Los efectos secundarios más frecuentes son de localización gastrointestinal (náuseas, dolor abdominal, diarrea), que con frecuencia ceden aun manteniendo la administración, y las reacciones adversas más graves son de tipo hematológico.

El clopidogrel es 40 veces más activo, tiene una acción más prolongada, una pauta posológica que facilita su cumplimiento y una mejor tolerancia que la ticlopidina. Su administración en el tratamiento de la angina inestable debe iniciarse con una única dosis de carga (300 mg), para seguir con dosis diarias de 75 mg combinadas con ácido acetilsalicílico. El ADP y el tromboxano presentan efectos sinérgicos en el proceso homeostático, lo que justifica la recomendación de terapia combinada de ambos fármacos.

Las tienopiridinas son el tratamiento alternativo en todos aquellos pacientes que desarrollen alergias o intolerancia a los salicilatos o que presenten riesgos significativos de trombosis arterial.

Antitrombóticos

En pacientes con angina inestable el tratamiento precoz con heparinas no fraccionadas (HNF) asociadas a ácido acetilsalicílico reduce la incidencia de infarto de miocardio y angina recurrente. Las HNF son una mezcla de mucopolisacáridos sulfatados cuyo peso molecular oscila entre 5 y 30 Kd, de administración intravenosa o subcutánea y cuyo efecto anticoagulante se realiza de forma indirecta al ser requerido un cofactor: la antitrombina III. La unión de la heparina con la antitrombina III provoca en ésta un cambio conformacional gracias al cual se acelera la inactivación de varias enzimas de la coagulación (trombina, factores Xa, Ixa, Xia y XIIa), fundamentándose así su acción anticoagulante.

Las heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular (HBPM) como dalteparina, enoxaparina y nadroparina, obtenidas mediante modernas técnicas de fraccionamiento, purificación y síntesis, presentan un peso molecular medio de 4 a 6,5 Kd y contienen la estructura básica para fijarse a la antitrombina III sin necesidad de fijarse a la trombina. Una de sus principales ventajas es su capacidad de inactivar el factor Xa unido a plaquetas, a diferencia de las HNF, y por consiguiente, ser activas en medios ricos en plaquetas, como sería el supuesto de los complejos aterotrombóticos arteriales.

Tratamiento antilipemiente

Uno de los principales factores de riesgo de la angina de pecho es la hiperlipidemia, y su prevención es, sin duda, un objetivo muy importante.

Las estatinas actúan inhibiendo la enzima HMG CoA reductasa, reduciendo así la biosíntesis hepática de colesterol y consecuentemente disminuyen los lípidos sanguíneos y estabilizan las placas ateromatosas. Paralelamente, mediante otros mecanismos distintos de la inhibición de la síntesis de colesterol, presentan acción antiinflamatoria y antitrombótica, que indudablemente también contribuyen a reducir el riesgo cardiovascular, presentando así un claro beneficio a los enfermos de angina crónica. Existen evidencias clínicas que avalan que el uso de estatinas en enfermos con cardiopatías coronarias reduce el riesgo de acontecimientos coronarios graves, ya que su administración crónica reduce la velocidad de progresión de las lesiones ateroscleróticas, muy especialmente las que afectan a las vías coronarias, e incluso en ocasiones invierten el estrechamiento de los vasos coronarios.

Actualmente, existen varios estudios clínicos con nuevas moléculas que pueden abrir nuevos caminos en el tratamiento de las cardiopatías coronarias, mejorar la calidad de vida del paciente y aumentar su esperanza de vida. ■