













<b>7. FARMACOLOGÍA DEL DOLOR Y DE LA INFLAMACIÓN .....</b>	<b>153</b>
Introducción .....	154
Bases anatomofisiológicas del dolor y de la inflamación .....	154
Presentación de casos clínicos .....	156
Abordaje terapéutico del dolor y de la inflamación .....	157
Tratamiento farmacológico de las cefaleas .....	172
Resolución de casos clínicos.....	175
Bibliografía .....	176
<b>8. FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO .....</b>	<b>179</b>
Introducción.....	179
Aspectos fisiológicos y anatómicos del sistema nervioso .....	180
Presentación de casos clínicos .....	182
Fármacos antidepressivos.....	182
Fármacos antipsicóticos .....	186
Fármacos ansiolíticos e hipnóticos.....	189
Fármacos antiepilépticos.....	190
Tratamiento farmacológico de la esquizofrenia .....	193
Tratamiento farmacológico de las enfermedades neurodegenerativas .....	195
Resolución de casos clínicos.....	197
Bibliografía .....	197
<b>9. USO DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES.....</b>	<b>199</b>
Introducción .....	199
Aspectos anatomofisiológicos en situaciones especiales.....	200
Presentación de casos clínicos .....	203
Farmacología geriátrica.....	204
Farmacología neonatal y en la infancia .....	208
Farmacología en el embarazo y la lactancia .....	211
Resolución de casos clínicos.....	216
Bibliografía .....	218

### Parte Segunda

#### ASPECTOS LEGALES EN LA PRESCRIPCIÓN, USO Y MANEJO DE FÁRMACOS

<b>10. RÉGIMEN JURÍDICO LEGAL .....</b>	<b>223</b>
Introducción .....	223
Regulación de la prescripción de fármacos y productos sanitarios por parte de enfermería .....	224
Regulación internacional en la prescripción de fármacos por los profesionales de enfermería.....	246
La responsabilidad civil de los profesionales de enfermería derivada de la administración, uso y manejo de medicamentos.....	250
El derecho a la información y el consentimiento .....	258

La historia clínica .....	269
Bibliografía .....	274
<b>11. SEGURIDAD DEL PACIENTE .....</b>	<b>279</b>
Introducción .....	280
La cultura de seguridad .....	280
Estudios y planes en relación a la cultura de seguridad .....	282
Gestión de la seguridad del paciente y competencia enfermera .....	307
Análisis, estándares e indicadores para la seguridad del paciente.....	308
Efectos adversos.....	311
Errores en la administración de fármacos y medicamentos.....	316
Registro y notificación de efectos adversos relacionados con medicamentos; obligación vs. voluntariedad .....	318
Prácticas seguras en la administración de medicamentos .....	324
Aplicación de nuevas tecnologías en la administración de medicamentos.....	330
Bibliografía. Legislación. Recursos en Internet.....	331
 <b>12. MANEJO POR ENFERMERÍA DE FÁRMACOS Y ADMINISTRACIÓN SEGURA DE MEDICAMENTOS.....</b>	 <b>337</b>
Introducción .....	337
La administración de fármacos y productos sanitarios por enfermería: autónoma, protocolizada o colaborativa.....	338
Comprobación de dispensación y preparación .....	339
Prevención de complicaciones .....	340
Interacciones y toxicidad de fármacos .....	342
Cálculo de dosis.....	344
Diluciones de fármacos .....	350
Vías de administración, comprobaciones y seguridad en la administración.....	353
Cumplimentación de la historia clínica: firma y registro de la administración del fármaco .....	358
Bibliografía .....	358



# Presentación

---

Afortunadamente, hace ya tiempo, que la enfermería ha superado la etapa en la que la misma se desarrollaba sobre una base elemental de conocimientos, generalmente adquiridos de forma empírica, y en la que las actividades realizadas rutinariamente, sólo eran modificadas por los ensayos y errores de la práctica habitual. En efecto, a medida que nuestra estructura sanitaria se ha ido haciendo más compleja, los profesionales de enfermería han tenido que asumir una serie de funciones específicas que sólo aquellos debidamente cualificados pueden desarrollar.

Con todo, son pocos los que se atreven a discutir que el gran avance experimentado en la medicina asienta su pilar fundamental en el desarrollo y el descubrimiento de nuevos fármacos. Si bien es cierto lo anterior, no es menos que, la implementación y administración de nuevos fármacos debe estar sometida a un control riguroso para evitar potenciales daños a los eventuales destinatarios de los mismos.

En consecuencia, es fácilmente previsible conocer el objeto y la finalidad de la presente obra. De una parte, fomentar el conocimiento de los diferentes fármacos, cuyo análisis se lleva a cabo por los diversos canales de actuación, y de otra, estudiar los efectos adversos e incompatibilidades atendiendo al grado de implicación según los diferentes tratamientos patológicos de que se trata. En este sentido, cabe resaltar que el personal de enfermería juega un papel clave en la provisión de una atención sanitaria de alta calidad, garantizando el bienestar del paciente y por lo tanto, conocer el uso y la segura administración de fármacos resulta vital a la hora de minimizar los riesgos y prevenir complicaciones relacionadas con el uso de medicamentos.

Además del ámbito sanitario, en esta obra se hace especial mención a las repercusiones en el ámbito legal que pueden tener algunas actuaciones sanitarias que frecuentemente son objeto de debate jurídico, tales como la prescripción por parte del personal de enfermería o los errores en la administración de fármacos. Por esta razón, se ha hecho hincapié en conocer cuáles son los derechos que corresponden a los pacientes y cómo están protegidos los profesionales sanitarios en su relación con el paciente.

# **PARTE I**

---

## **Uso y manejo de fármacos y productos sanitarios**

# Farmacología del aparato cardiovascular

Elena López Lunar; Rosa María Provencio Arranz;  
José Manuel Carrascosa Bernáldez

## SUMARIO

Introducción. Aspectos fisiológicos del aparato cardiovascular. Presentación del caso clínico. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial. Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca. Fármacos antiarrítmicos. Farmacología de la cardiopatía isquémica. Fármacos antitrombóticos. Fármacos trombolíticos. Efectos adversos. Interacciones y contraindicaciones. Resolución del caso clínico. Bibliografía

## RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte y hospitalización en nuestro país, y en general en los países occidentales, por delante del cáncer. Los factores de riesgo cardiovascular se potencian entre sí y frecuentemente se presentan asociados. Cambios en el estilo de vida tales como: restricción dietética de sodio, reducción del sobrepeso, ejercicio físico regular y moderado, abandono del hábito tabáquico y restricción de bebidas alcohólicas son un punto clave a tener en cuenta a la hora de prevenir y/o tratar las enfermedades del aparato cardiovascular. Sin embargo, a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y cambios en el estilo de vida, el tratamiento farmacológico sigue siendo la piedra angular de abordaje de muchas de las patologías cardiovasculares.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte y hospitalización en nuestro país, y en general en los países occidentales, por delante del cáncer. La epidemiología cardiovascular se caracteriza por tener una etiología multifactorial. Los factores de riesgo cardiovascular se potencian entre sí y frecuentemente se presentan asociados.

A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y medidas de prevención, el tratamiento farmacológico sigue siendo la piedra angular de abordaje de muchas de las patologías cardiovasculares. En este capítulo se van a estudiar los tratamientos farmacológicos de las principales enfermedades cardiovasculares: Hipertensión arterial (HTA), Insuficiencia cardiaca, Arritmias, y Cardiopatía isquémica. Algunos grupos de fármacos han demostrado su eficacia en más de una de estas patologías.

## ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL APARATO CARDIOVASCULAR

La principal función de la sangre circulante es transportar oxígeno y nutrientes a los tejidos y retirar el dióxido de carbono y los productos de desecho. La sangre desempeña también otras funciones importantes como transportar células blancas y plaquetas hasta donde son necesarias y contribuir a la homeostasis<sup>(1,2)</sup>.

La irrigación del miocardio depende de dos arterias coronarias, derecha e izquierda, procedentes de la aorta. El flujo sanguíneo coronario está regulado por factores nerviosos, neurohumorales y endoteliales y está estrechamente relacionado con el consumo de oxígeno miocárdico. Dado que el corazón presenta un metabolismo fundamentalmente aeróbico, el aporte de oxígeno al miocardio debe ser constante.

El corazón es un órgano muscular hueco con cuatro cavidades: dos superiores (aurículas) y dos inferiores (ventrículos), separadas por los septos interauricular e interventricular respectivamente. En este órgano existen además cuatro válvulas: dos auriculoventriculares (la derecha o tricúspide y la mitral-izquierda) y dos semilunares (la pulmonar-derecha y la aórtica-izquierda). Durante la sístole se contrae y expulsa la sangre hacia la arteria pulmonar en el ventrículo derecho, y hacia la aorta en el ventrículo izquierdo. Durante la diástole se relaja, permitiendo que sus cavidades se llenen de sangre<sup>(3)</sup>.

El volumen de sangre que es expulsado durante la sístole va a depender de la precarga, la poscarga y la contractilidad del miocardio. La *precarga* es la fuerza que distiende la pared ventricular en el momento de iniciarse la contracción o sístole. Viene determinada por el volumen diastólico final y se relaciona con el retorno venoso. La *poscarga* es la resistencia a la eyección de sangre durante la sístole, es decir, la fuerza que tiene que desarrollar el ventrículo para enviar la sangre a las arterias aorta y pulmonar y se relaciona con las resistencias vasculares periféricas<sup>(4)</sup>.

Para poder valorar el funcionamiento cardíaco, uno de los índices más útiles es la *fracción de eyección* (FE). Se trata del cociente entre el volumen latido (diferencia entre el volumen diastólico final y el volumen sistólico final) y el volumen diastólico final. Este índice es relativamente constante en condiciones fisiológicas y se altera en condiciones de fallo miocárdico<sup>(5)</sup>.

Las células musculares cardíacas son excitables, es decir, responden al impulso nervioso que les llega mediante la generación de una respuesta eléctrica (potencial de acción) que va acoplada a la respuesta contráctil. El nódulo sinoauricular (SA) está formado por células automáticas, capaces de generar, sin estímulo externo y de forma rítmica, potenciales de acción.

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 57 años con diabetes mellitus que acude a consulta por cefalea. Sin alergias medicamentosas conocidas, fumador de un paquete de cigarrillos al día y sedentario. Presenta una cifra de presión arterial sistólica y diastólica (PAS/PAD) de 158/98 mmHg. Comienza tratamiento con enalapril y es sometido a controles semanales de PA, teniendo un promedio de 148/92 mmHg a pesar de la adhesión estricta al tratamiento. Se aumenta la dosis de enalapril y en el siguiente control la PA es de 126/78 mmHg. Sin embargo, el paciente comenta haber tenido tos seca y persistente en los últimos meses.

1. *¿Es apropiado el tratamiento y el uso inicial de fármacos en este paciente?*
2. *¿Qué controles deberán realizarse para el seguimiento del tratamiento?*
3. *Dada la tos persistente ¿debería cambiar enalapril por otro tratamiento? ¿Cuál elegiría?*

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA es un factor de riesgo responsable de una elevada morbimortalidad cardiovascular (CV). En el 90-95% de los casos es de etiología desconocida (“hipertensión esencial”). La clasificación de la HTA según las Sociedades Europeas de Hipertensión y Cardiología (ESH/ESC) en el año 2013, asumidas por la Sociedad española de HTA son las siguientes<sup>(6)</sup>:

- Óptima: PAS < 120 mmHg y PAD < 80 mmHg.
- Normal: PAS 120-129 mmHg y/o PAD 80-84 mmHg.
- Normal alta: PAS 130-139 mmHg y/o PAD 85-89 mmHg.
- HTA de grado 1: PAS 140-159 mmHg y/o PAD 90-99 mmHg.
- HTA de grado 2: PAS 160-179 mmHg y/o PAD 100-109 mmHg.
- HTA de grado 3: PAS ≥ 180 mmHg y/o PAD ≥ 110 mmHg.
- HTA sistólica aislada: PAS ≥ 140 mmHg y PAD < 90 mmHg.

El diagnóstico de HTA debe basarse en múltiples medidas, realizadas en diferentes ocasiones, separadas en el tiempo. El objetivo principal que se per-

sigue al tratar a un paciente hipertenso, es producirle un descenso de la tensión arterial estable para disminuir el riesgo absoluto de aparición de enfermedades, o muerte prematura, secundarias a la enfermedad vascular. El objetivo del tratamiento de la HTA habitualmente es alcanzar PAS < 140 mm Hg y PAD < 90 mmHg. Sin embargo, estos valores pueden variar en algunos grupos de pacientes (por ejemplo, diabéticos).

Las directrices para el inicio del tratamiento antihipertensivo se basan en el nivel total de riesgo CV (riesgo de muerte por enfermedad CV en los siguientes 10 años) y el nivel de PA<sup>(7)</sup>.

Los cambios en el estilo de vida (CEV) pueden retrasar o prevenir de forma segura y eficaz la HTA en pacientes no hipertensos, así como retrasar o prevenir el tratamiento farmacológico en pacientes con HTA de grado 1 y riesgo bajo a moderado, y contribuir a la reducción de la PA en pacientes hipertensos en tratamiento farmacológico, permitiendo la utilización de menor número y dosis de fármacos antihipertensivos.

Estos CEV consisten en la restricción dietética de sodio, reducción del sobrepeso, ejercicio físico regular y moderado, abandono del hábito tabáquico, restricción de bebidas alcohólicas, etc. Además, se deben eliminar, a ser posible, los fármacos que aumentan la PA como los descongestivos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) entre otros.

Según las guías *ESH-ESC 2013*<sup>(6)</sup>, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico en individuos con HTA de grado 2 y 3 con cualquier nivel de riesgo CV, al mismo tiempo que se implementan CEV. Se recomienda también la reducción de la PA con tratamiento farmacológico cuando el riesgo CV sea alto debido a daño orgánico, diabetes mellitus, enfermedad CV o enfermedad renal crónica, incluso cuando la HTA sea de grado 1.

La *elección del fármaco inicial* en caso de que sea necesario iniciar tratamiento farmacológico debe realizarse individualmente, analizando o considerando los siguientes factores: características personales (edad, sexo, raza o peso); estratificación o riesgo CV del paciente y presencia de factores de riesgo CV; afectación de órganos diana, situación clínica cardiovascular y renal, así como existencia de patología asociada; efectos secundarios y calidad de vida e interacciones farmacológicas.

Según la *ESH-ESC 2013*<sup>(6,7)</sup> en función de las situaciones clínicas que se comentan a continuación, se recomiendan los siguientes medicamentos para el tratamiento de la HTA:

- *Hipertrofia del ventrículo izquierdo, síndrome metabólico*: IECA, ARA II, antagonistas de canales de calcio.
- *Aterosclerosis asintomática, enfermedad arterial periférica*: IECA, antagonistas de canales de calcio.
- *Diabetes mellitus, microalbuminuria, disfunción renal, enfermedad renal terminal/proteinuria*: IECA, ARA II.

- *Infarto de miocardio previo*: bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, IECA, ARA II.
- *Angina de pecho*: bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, antagonistas de canales de calcio.
- *Insuficiencia cardiaca (IC)*: diuréticos, bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, IECA, ARA II, antialdosterónicos.
- *Aneurisma de aorta*: bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos.
- *Fibrilación auricular (prevención)*: ARA II, IECA, bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, antialdosterónicos.
- *Fibrilación auricular (control de la frecuencia ventricular)*: bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, antagonistas de canales de calcio no dihidropiridínico.
- *Embarazo*: metildopa, bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, antagonistas de canales de calcio.

Los *principios básicos* del tratamiento antihipertensivo incluyen comenzar con la dosis más baja de uno de los fármacos de los grupos principales y comprobar la respuesta. Si la respuesta es favorable y la tolerancia es buena pero no se ha alcanzado el objetivo de PA, se podrá aumentar la dosis del fármaco. En caso de respuesta desfavorable o de efectos adversos se optará por cambiar de grupo de fármacos.

En muchas ocasiones una adecuada combinación de fármacos a dosis bajas o medias es más eficaz que la monoterapia a dosis altas, además de que se evitan gran número de efectos secundarios dependientes de las dosis. Se debe comprobar que el cumplimiento terapéutico es adecuado, ya que puede ser la causa del fracaso en el control de la presión arterial. La utilización de fármacos de acción prolongada puede facilitar el cumplimiento por parte de los pacientes.

A continuación se detallan los distintos grupos farmacológicos implicados en el tratamiento de la HTA.

## **Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina**

Los fármacos de este grupo actúan a distintos niveles de la cascada de activación renina-angiotensina-aldosterona.

### ***Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs)***

En función de su estructura química se pueden dividir en IECAs con *grupo sulfhidrilo* (captoprilo), con *grupo carboxilo* (benazeprilo, cilazapril, enalapril, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril) y *grupo fosfonilo* (fosinopril).

Su eficacia está demostrada especialmente en paciente hipertenso con afectación renal y/o diabético. Tienen un efecto diurético y natriurético y suprimen la activación neurohormonal. Todos estos efectos mejoran el volumen minuto cardíaco y la tolerancia al ejercicio y disminuyen los signos de congestión pulmonar e hipoperfusión periférica<sup>(5)</sup>.

Se administran vía oral. Se inician a dosis bajas y se va subiendo gradualmente, hasta alcanzar la dosis objetivo o la máxima que tolere el paciente (Tabla 1.1). Se debe evaluar la presión arterial, función renal y los iones. El efecto colateral no deseado más frecuente de los IECAs es la tos irritativa.

**Tabla 1.1.** Características y posología de los IECAs en adultos<sup>(8,9)</sup>.

IECA	Posología	
	Tratamiento de HTA	Tratamiento IC
Benazeprilo	10-20 mg/24 h, Dmáx: 40 mg/24 h	2,5-5 mg/24 h, Dmáx: 10-20 mg/24 h
Captoprilo	25-150 mg/24 h (en 2 tomas)	6,25-150 mg/24 h (en 2-3 tomas)
Cilazaprilo	1,25-5 mg/24 h	0,5-2,5 mg/24 h, Dmáx: 5 mg/24 h
Enalaprilo	5-40 mg/24 h, Dmáx: 40 mg/24 h	5-20 mg/24 h, Dmáx: 40 mg/24 h
Fosinoprilo	10-40 mg/24 h, Dmáx: 40 mg/24 h	10-40 mg/24 h
Imidaprilo	5-10 mg/24 h, Dmáx: 20 mg/24 h	-
Lisinoprilo	10-20 mg/24 h, Dmáx: 80 mg/24 h	2,5-3,5 mg/24 h
Perindoprilo	4-8 mg/24 h	2-4 mg/24 h
Quinaprilo	5-40 mg/24 h (en 1-2 tomas) Dmáx: 80 mg/24 h	5 mg-40 mg/24 h
Ramiprilo	2,5-5 mg/24 h, Dmáx: 10 mg/24 h	Iniciar 2,5-5 mg/24 h, (en 2 tomas) Dmáx: 10 mg/24 h
Trandolaprilo	2-4 mg/24h	-

Dmax: dosis máxima.

## Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)

Dentro de este grupo se encuentran los siguientes fármacos: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán.

Todos se absorben relativamente bien por vía oral, con una biodisponibilidad entre el 10-50%. Son similares a los IECAS en cuanto a eficacia y efectos adversos y constituyen una alternativa cuando estos no se toleran por tos persistente o angioedema. La dosificación es similar a los IECA (Tabla 1.2).



**Tabla 1.2.** Características y dosificación de ARA II en adultos<sup>(8,9)</sup>.

ARA-II	Posología	
	Tratamiento de HTA	Tratamiento IC
Candesartán	8-16 mg/24 h, Dmáx: 32 mg/24 h	4-32 mg/24 h
Eprosartán	600 mg/24 h	-
Irbesartán	150-300 mg/24 h	-
Losartán	50-100 mg/24 h	12,5-50 mg/24
Olmesartán	10-20 mg/24 h, Dmáx: 40 mg/24 h	-
Telmisartán	20-40 mg/24 h, Dmáx: 80 mg/24 h	-
Valsartán	80-160 mg/24 h Dmáx: 320 mg/24 h	40-160 mg/12 h Dmáx: 320 mg/24h

Dmax: dosis máxima.

## Antagonistas del calcio

Los antagonistas de canales de calcio (también llamados antagonistas del calcio o calcioantagonistas) son un grupo heterogéneo de fármacos que se subdividen en tres grupos según su estructura química<sup>(10)</sup>:

- *Grupo fenilalquilaminas*: verapamilo.
- *Grupo benzotiazepinas*: diltiazem.
- *Grupo dihidropiridinas*: amlodipino, barnidipino, felodipino, lacidipino, lecanidipino, manidipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nintrendipino.

Son vasodilatadores arteriulares, que disminuyen las resistencias vasculares periféricas y la PA. Los antagonistas del calcio se absorben bien por vía oral, pero su biodisponibilidad en general es menor del 50% porque sufren un importante efecto de primer paso hepático. Tienen perfiles farmacológicos muy distintos<sup>(4)</sup>.

Se utilizan como antihipertensivos, antianginosos, antiarrítmicos, en procesos cerebrovasculares, enfermedad de Raynaud y antimigrañosos. Su dosificación se puede ver en la Tabla 1.3.

**Tabla 1.3.** Posología de los calcioantagonistas en adultos<sup>(8,11)</sup>.

Fármaco	Indicación	Vía de administración	Posología
Amlodipino	HTA	oral	5-10 mg/24 h
	Angina	oral	5-10 mg/24 h
Barnidipino	HTA	oral	10-20 mg/24 h

(Continúa)

(Continuación)

Fármaco	Indicación	Vía de administración	Posología
Diltiazem liberación inmediata	HTA	oral	30-120 mg/8 h
	Angina	oral	60 mg/8 h
Diltiazem liberación prolongada	HTA	oral	240-360 mg/24 h (en 1-2 tomas)
	Angina	oral	120-360 mg/24 h (en 1-2 tomas) En angina inestable hasta 480 mg/24 h
Felodipino	HTA	oral	5-10 mg/24 h
	Angina	oral	5-10 mg/24 h
Lacidipino	HTA	oral	2- 4 mg/24 h
Lecarnidipino	HTA	oral	10-20 mg/24 h
Manidipino	HTA	oral	10-20 mg/24 h
Nicardipino liberación inmediata	HTA	oral	20-40 mg/8 h
	Angina	oral	20-40 mg/8 h
	Isquemia por infarto cerebral	oral	20-30 mg/8 h
Nicardipino liberación prolongada	HTA	oral	40 mg/8-12 h
	Isquemia por infarto cerebral	oral	40 mg/12 h
Nicardipino	Crisis hipertensivas	i.v.	3-15 mg/ h
Nifedipino liberación inmediata	Angina	oral	10-20 mg/8 h
	Raynaud	oral	10-20 mg/8 h
Nifedipino liberación prolongada	HTA	oral	20 mg/12 h, Dmax: 60 mg/24 h
	Angina	oral	20 mg/12 h, Dmax: 60 mg/24 h
Nifedipino formulación OROS	HTA	oral	30-120 mg/24 h
	Angina	oral	30-120 mg/24 h
Nimodipino	Prevención vasoespasmio hemorragia subaracnoidea	i.v. <sup>1</sup>	Infusión continua inicial 1mg/h (0,5 mg/h si TA inestable o peso < 70 kg)
		oral <sup>2</sup>	60 mg/4 h
Nisoldipino liberación inmediata	HTA	oral	5-10 mg/12 h, Dmax: 40 mg/24 h (en dosis divididas)
	Angina	oral	5-10 mg/12 h
Nisoldipino liberación prolongada	HTA	oral	10- 40 mg/24 h
	Angina	oral	10- 40 mg/24 h
Nitrendipino	HTA	oral	10-20 mg/24 h, Dmax: 20 mg/12 h

(Continúa)

(Continuación)

Fármaco	Indicación	Vía de administración	Posología
Verapamilo	HTA	oral	240-480 mg/24 h
	Angina	oral	240-480mg/24 h
	Prevención secundaria IAM	oral	240-480 mg/24 h
	Arritmias <sup>3</sup>	oral	240-480 mg/24 h en pacientes no digitalizados
		oral	120-360 mg/24 h en pacientes digitalizados
i.v.		Inicialmente 5-10 mg en inyección lenta	

Dmax: dosis máxima; <sup>1</sup>Durante un periodo de entre 5-14 días; <sup>2</sup>Después de completar el tratamiento i.v.; <sup>3</sup>Taquicardia paroxística supraventricular, excepto síndrome de Wolff Parkinson White, flutter y fibrilación auricular.

## Betabloqueantes $\beta$ -adrenérgicos

También se conocen como antagonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos o betabloqueantes. Este grupo de fármacos posee acción antihipertensiva, antianginosa, antiarrítmica, y también se utilizan en insuficiencia cardiaca.

Antagonizan la acción cardiovascular de las catecolaminas. Dado que las catecolaminas poseen efectos cronotrópico e inotrópico positivos, los antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos enlentecen la frecuencia cardiaca y disminuyen la contractilidad miocárdica. El efecto antihipertensivo se debe a la reducción del gasto cardiaco, bajada general de la actividad del tono simpático y reducción de resistencias periféricas.

Según su afinidad por el receptor, se puede hablar de betabloqueantes cardiosselectivos (mayor afinidad  $\beta_1$ ) o no selectivos (igual afinidad  $\beta_1$  y  $\beta_2$ ). A dosis altas sin embargo, los betabloqueantes cardiosselectivos bloquean también los receptores  $\beta_2$ . A nivel bronquial, los antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos no selectivos bloquean los receptores  $\beta_2$  del músculo liso bronquial, lo que puede originar broncoconstricción en pacientes con asma o EPOC<sup>(4)</sup>.

- *Agentes selectivos  $\beta_1$* : atenolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol, esmolol, celiprolol.
- *Agentes no selectivos*: carvedilol, labetalol, propranolol, nadolol, sotalol

Labetalol y carvedilol son agentes que además poseen acción  $\alpha$ . Los agentes selectivos  $\beta_1$  a bajas dosis actúan principalmente sobre el corazón, teniendo mínimos efectos extracardiacos. Por ello se prefieren en pacientes asmáticos (menor broncoespasmo que los betabloqueantes no selectivos) y pacientes diabéticos (menor afectación del metabolismo de la glucosa).

Los betabloqueantes además, se utilizan para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto porque disminuyen la presión intraocular. Pueden reducir muchos de los síntomas del hipertiroidismo: tales como taquicardia, palpitaciones, temblor. Algunos betabloqueantes son eficaces para la profilaxis de la migraña.

Se utilizan en el *tratamiento de las arritmias* asociadas a un aumento del tono simpático (estrés, feocromocitoma), en pacientes con flutter o fibrilación auricular (FA). También son eficaces en el tratamiento de arritmias ventriculares asociadas a cardiopatía isquémica, habiéndose demostrado que son los únicos antiarrítmicos que disminuyen la mortalidad arritmogénica en pacientes con infarto previo (Tabla 1.4). En taquicardias supraventriculares relacionadas con la anestesia se utiliza el esmolol que tiene una vida muy corta (9 min)<sup>(10)</sup>.

**Tabla 1.4.** Posología de los betabloqueantes más frecuentemente utilizados en adultos<sup>8,11</sup>.

Fármaco	Indicación	Vía de administración	Posología
Atenolol	HTA	oral	50-100 mg/24 h
	Angina de pecho	oral	100 mg/24 h (1-2 tomas)
	IAM	oral	100 mg/24 h
		i.v.	5-10 mg
	Arritmias	oral	50-100 mg/24 h
		i.v.	0,15 mg/kg en 20 min
Bisoprolol	HTA	oral	5-10 mg/24 h, Dmax: 20 mg/24 h
	IC	oral	1,25-10 mg/24 h
Carvedilol	HTA	oral	12,5-50 mg/24 h o 25 mg/12 h
	Angina de pecho	oral	12,5-50 mg/12 h
	IC	oral	3, 12,5 -25 mg/12 h <sup>1</sup>
Esmolol	Taquicardia e HTA perioperatoria	i.v.	Dosis de carga: 80 mg Mantenimiento: 150-300 mcg/kg/min
	Taquicardia e HTA postoperatoria	i.v.	Dosis de carga: 500 mcg /kg/min (1 minuto) Después: 50 mcg/kg/min (4 min)
	Arritmias	i.v.	Dosis de carga: 500 mcg/kg/min Mantenimiento: 50 mcg/kg/min
Labetalol	HTA	oral	100-400 mg/12 h 2.400 mg/día (en 3-4 tomas en HT refractaria grave)
		i.v.	Bolo: 50 mg (si es necesario reducir la PA rápidamente) Infusión: preparar una solución de 1 mg/ml y administrar a distinta velocidad en función de la indicación.

(Continúa)

(Continuación)

Fármaco	Indicación	Vía de administración	Posología
Metoprolol	HTA	oral	100-200 mg/24 h (1-2 tomas)
	Angina de pecho	oral	100-200 mg/24 h (2 tomas)
	Arritmias	oral	100-200 mg/24 h (2 tomas)
	Postinfarto de miocardio	oral	200 mg/24 h (2 tomas)
	Arritmias	i.v.	Inicialmente 5 mg
	IAM	i.v.	5 mg
Metoprolol liberación prolongada	HTA	oral	100-200 mg/24 h, Dmax: 400 mg/24 h
	Angina de pecho	oral	100-200 mg/24 h
	Arritmias	oral	100-200 mg/24 h
	Postinfarto de miocardio	oral	200 mg/24 h
Propranolol	HTA	oral	80 mg/12 h-320 mg/24 h, Dmax: 640 mg/24 h
	Angina de pecho	oral	40 mg/8-12 h Mantenimiento: 120-240 mg/24 h Dmax: 240 mg/24 h
	Postinfarto de miocardio	oral	40 mg/6 h-80 mg/12 h
	Urgencia de arritmias cardíacas	i.v.	Inicialmente 1 mg
	Arritmias	oral	10-40 mg/6-8 h, Dmax: 240 mg/24 h

Clave: <sup>1</sup> Pacientes con peso corporal > 85 kg, dosis máxima recomendada 50 mg/1 2h; IAM: infarto agudo de miocardio; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca.

## Bloqueantes $\alpha$ -adrenérgicos

Dentro de este grupo se encuentran: la doxazosina, prazosina y urapidilo.

Tienen efectos metabólicos beneficiosos: aumentan la sensibilidad a la insulina y mejoran la tolerancia a la glucosa, aumentan HDL y reducen LDL, VLDL-colesterol y triglicéridos. Por ello se suelen utilizar en pacientes hipertensos con alteraciones metabólicas como diabetes mellitus y/o dislipemias. La doxazosina y prazosina se administran por vía oral. Por sus efectos beneficiosos en varones con síntomas de hiperplasia prostática y obstrucción vesical, se pueden usar en varones con HTA e hiperplasia benigna de próstata<sup>(5)</sup>.

Urapidilo tiene un mecanismo de acción dual: produce inhibición de los receptores  $\alpha$  1 adrenérgicos y una estimulación de los receptores 5 HT1A serotoninérgicos. Se utiliza en urgencias hipertensivas por vía parenteral<sup>(4)</sup>.

## Diuréticos

Son fármacos de los que se tiene una amplia experiencia de uso. Se consideran de primera línea en la mayoría de pacientes que no tienen indicaciones obligatorias para el empleo de otra clase de fármacos. Se pueden asociar con otros fármacos.

Las aplicaciones terapéuticas más frecuentes de los diuréticos son: edemas de origen cardíaco (insuficiencia cardíaca congestiva), hepático (edemas y ascitis en cirrosis), renal (nefropatías e insuficiencia renal) o pulmonar (edema agudo de pulmón); hipertensión; trastornos hidroelectrolíticos o del equilibrio ácido-base. Sus principales características vienen recogidas en la Tabla 1.5<sup>(5)</sup>.

**Tabla 1.5.** Principales características de los diuréticos<sup>(8,9,11)</sup>.

Fármaco	Vía administración	Dosis (mg)/día	Comienzo de acción	Duración de acción
<b>Diuréticos del asa</b>				
Furosemida	oral	Iniciar 20-80 mg (aumentar en 20 mg i.v. o 40 mg vo)	30 min	6-8 h
	i.v.		5 min	2-3 h
Ácido etacrínico	oral	50-400	30 min	6-8 h
Bumetanida	oral	0,5-6	30 min	4-6 h
Torasemida	oral	2,5-20	60 min	6-8 h
<b>Diuréticos tiazídicos</b>				
Clortalidona	oral	25-100	2 h	48-72 h
Hidroclorotiazida	oral	12,5-100	2 h	6-12 h
Indapamida	oral	1,25-5	1-2 h	36 h
Metolazona	oral	2,5-20	1 h	12-24 h
Xipamida	oral	10-40	1-2 h	12 h
<b>Diuréticos ahorradores de potasio</b>				
Espironolactona	oral	25-200	48-72 h	3-4 días
Amilorida	oral	5-20	2 h	24 h

Se pueden clasificar en los siguientes grupos:

- *Inhibidores de la anhidrasa carbónica:* acetazolamida. Tiene indicación en el glaucoma por inhibir la producción de humor acuoso en la cámara anterior del ojo. Se administra por vía oral.
- *Diuréticos del asa:* furosemida, ácido etacrínico, bumetanida, piretanida y torasemida. Su efecto es dosis dependiente y su acción diurética potente y rápida.
- *Diuréticos tiazídicos:* clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida, metolazona, xipamida. Son diuréticos de elección a dosis bajas.

- *Diuréticos ahorradores de potasio*: se pueden distinguir dos grupos: inhibidores de la aldosterona (espironolactona, canreonato y eplerenona) e inhibidores directos del transporte de Na<sup>+</sup> (triamtereno y amilorida). Cuando se utilizan se debe monitorizar la función renal y el potasio sérico.
- *Diuréticos osmóticos*: manitol. Utilizado en edema cerebral, glaucoma, algunos casos de fracaso renal agudo e intoxicaciones de tóxicos de eliminación renal. Administración intravenosa.
- *Antagonistas de la hormona antidiurética (ADH)*: tolvaptán. Está indicado en pacientes con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

### Hipotensores de acción central

En este grupo se incluyen los siguientes fármacos: clonidina, metildopa y moxonidina. El interés clínico de estas sustancias ha disminuido por sus efectos adversos. Sin embargo, siguen teniendo un papel en el tratamiento de la HTA (aunque no de primera elección). La metildopa se utiliza de manera predominante para la hipertensión durante el embarazo.

### Vasodilatadores periféricos

En este grupo se incluyen: minoxidilo, nitroprusiato e hidralazina. Minoxidilo e hidralazina se administran por vía oral y nitroprusiato vía intravenosa ya que se utiliza en urgencias hipertensivas. Su infusión intravenosa produce una respuesta inmediata, potente y de corta duración, lo que permite un control adecuado de la respuesta presora. Además, el minoxidilo se puede utilizar por vía tópica para el tratamiento de la alopecia androgénica<sup>(4)</sup>.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardíaca (IC) se define como la incapacidad del corazón para mantener un volumen minuto adecuado para satisfacer los requerimientos metabólicos del organismo.

Afecta al 1-2 % de la población adulta y su prevalencia crece a la par que la esperanza de vida, llegando a un 10-20% en el grupo de pacientes de 70-80 años. Es una enfermedad de curso progresivo y mal pronóstico (mortalidad del 50% a los cuatro años del diagnóstico). Representa la tercera causa de muerte cardiovascular en España<sup>(12)</sup>.

La IC puede considerarse como el resultado del daño producido en el músculo cardíaco por otra enfermedad cardíaca subyacente. Las principales causas de desarrollo de insuficiencia cardíaca son la HTA y la cardiopatía isquémica

(70%), las lesiones valvulares o congénitas (10%), las miocardiopatías (10%) y el 10% restante corresponde a arritmias, anemia, infecciones o drogas de abuso como alcohol y cocaína.

El objetivo del tratamiento de la IC es el control de los mecanismos compensadores que se ponen en marcha para mantener el gasto cardiaco y que a largo plazo aceleran el deterioro del corazón. Se debe tratar también la enfermedad de base y promover CEV<sup>(7)</sup>.

En la selección del tratamiento también hay que tener en cuenta que el 40% de los pacientes con IC presenta otros problemas de salud asociados siendo los más frecuentes HTA (55%), DM (31%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (26%).

Hay diversas clasificaciones de la IC. Una de las más empleadas a la hora de instaurar el tratamiento más adecuado es según el mecanismo fisiopatológico que causa la IC, en donde se diferencia<sup>(12)</sup>:

- *IC por disfunción sistólica*: se produce una disminución del gasto cardiaco por deterioro de la función contráctil. Habitualmente se acompaña de dilatación de las cavidades cardiacas (cardiomegalia). Se presenta en el 50-60% de los casos. La gravedad de la disfunción sistólica se evalúa en función del deterioro de la fracción de eyección (FE) que puede ser leve (FE > 40%), moderada (FE < 40%) o severa (FE < 25-30%).
- *IC por disfunción diastólica también denominada IC con FE conservada*: existe dificultad en el llenado ventricular por anomalías en la distensibilidad o en la relajación ventricular. Se caracteriza por una disminución del volumen minuto y signos de congestión pulmonar en presencia de una cavidad ventricular normal. Es más frecuente en ancianos, obesos y mujeres. Los factores de riesgo más importantes son la DM y la HTA.

### **Insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica**

Los grupos farmacológicos que se utilizan son: los IECAs, los ARA II, los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos y los diuréticos<sup>(7)</sup>.

- *Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina IECAs*. Son el tratamiento de primera línea de la IC por disfunción sistólica y en la IC tras infarto de miocardio. ARA II. Son una alternativa a IECAs en pacientes que presentan intolerancia a estos (tos persistente, historia de angioedema).
- *Bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos*. Se usan tres betabloqueantes cardioselectivos (bisoprolol, metoprolol y nebivolol) y un alfa-betabloqueante (carvedilol). Están indicados en el tratamiento de primera línea de la IC por disfunción sistólica.



- *Diuréticos.* Los diuréticos de asa (bumetanida, furosemida y torasemida) son la primera línea de tratamiento para controlar los síntomas y signos de sobrecarga de volumen (disnea y edema periférico) en IC severa y en pacientes con insuficiencia renal (IR). Los diuréticos tiazídicos y afines son preferibles en IC menos severa y en hipertensos, no siendo eficaces en pacientes con IR. Los inhibidores de la aldosterona se recomienda utilizarlos en pacientes con  $FE \leq 35\%$ .
- *Digitálicos: digoxina y metildigoxina.* Están indicados en pacientes incluidos en la clase III-IV de la NYHA (limitación para cualquier tipo de actividad) con  $FE \leq 40\%$  y con fibrilación auricular (FA). No se deben usar en la fase aguda de descompensación de la IC. Metildigoxina se diferencia de la digoxina en que tiene un comienzo de acción más rápido y una duración un poco más larga. La posología está en función de la rapidez con que se quiera obtener la digitalización. La digoxina se considera un fármaco de estrecho margen terapéutico y es importante monitorizar los niveles plasmáticos por el riesgo de intoxicación digitálica (intervalo terapéutico entre 0,8-2 ng/ml). La principal vía de eliminación de digoxina es la excreción renal del fármaco inalterado, por lo que se debe controlar periódicamente la función renal (especialmente en pacientes de edad avanzada)<sup>(8,9)</sup>.

### Insuficiencia cardiaca por disfunción diastólica

La evidencia de los distintos fármacos en la IC por disfunción diastólica está peor establecida. Se utilizan bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos o calcioantagonistas (verapamilo y diltiazem) que pueden mejorar la relajación diastólica ventricular. También se pueden utilizar con precaución IECAs/ARA II y diuréticos. La digoxina no se utiliza salvo que exista FA.

## FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Una arritmia es una alteración del ritmo cardiaco normal. Puede presentarse asociada a una gran variedad de patologías (ejemplo: isquemia miocárdica o IC), trastornos electrolíticos, medicamentos (digoxina, antiarrítmicos), caféina, alcohol, etc. Cuando la frecuencia es  $>100$  latidos/min se clasifica como taquiarritmia o taquicardia y cuando es  $< 60$  latidos/min como bradiarritmia o bradicardia.

Los fármacos antiarrítmicos se utilizan en el tratamiento de las taquicardias (supraventriculares y ventriculares). Dentro de las supraventriculares se distinguen cuatro tipos: taquicardia sinusal, flutter o aleteo auricular, *fibrilación auricular* (FA) y taquicardia paroxística supraventricular (TPSV). El síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) se caracteriza por la existencia de una comunicación anómala entre aurícula y ventrículo.

La FA es la arritmia más frecuente en la práctica clínica. Afecta al 1-2% de la población general, su prevalencia aumenta con la edad, siendo del 4-5% en las personas mayores de 65 años y del 9% en los mayores de 80 años.

El objetivo del tratamiento es el control de los síntomas (palpitaciones, dolor, disnea, síncope) y el aumento de la supervivencia. Existen cuatro clases de fármacos antiarrítmicos<sup>(13)</sup>:

- *Antiarrítmicos de la clase I*, los cuales a su vez se dividen en tres subclases según su efecto sobre el potencial de acción. Los de subclase IA se utilizan en taquicardias supraventriculares y ventriculares. Los de subclase IB son más efectivos en las taquicardias ventriculares y los de subclase IC se usan para tratar arritmias supraventriculares y en el síndrome de WPW. La vía de administración y su posología están recogidos en la tabla 6.
- *Antiarrítmicos de la clase II*, son los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos: atenolol, esmolol, metoprolol, nadolol, propranolol y sotalol (Tabla 1.4).
- *Antiarrítmicos de la clase III*, se usan en arritmias supraventriculares, en el síndrome de WPW y en arritmias ventriculares que no responden a otros antiarrítmicos. Su posología aparece recogida en la Tabla 1.6.
- *Antiarrítmicos clase IV*, bloqueantes de los canales de calcio no dihidropiridínicos. Se usan en taquicardia paroxística supraventricular, en flutter y FA. No son efectivos en las arritmias ventriculares (Tabla 1.3).

Además de los fármacos antiarrítmicos previamente comentados, existen otros antiarrítmicos tales como<sup>(14)</sup>:

- *Adenosina*. Se utiliza para restaurar el ritmo sinusal en las taquicardias supraventriculares por reentrada intranodal y las asociadas al síndrome de WPW. Se considera el fármaco de primera elección en el tratamiento de la TPSV por su rapidez de acción, seguido de los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos.
- *Digitálicos*: digoxina y metildigoxina. Se usan en el flutter y FA en pacientes con IC por disfunción sistólica. Se pueden usar en las TSPV. Están contraindicadas en el síndrome de WPW.
- *Vernakalant*. Se utiliza en la FA.

## FARMACOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La cardiopatía isquémica es el cuadro cardiovascular más común en países desarrollados y en España supone la primera causa de mortalidad. Engloba distintos trastornos en los que existe un desequilibrio entre el aporte coronario de oxígeno y las demandas miocárdicas del mismo.

La cardiopatía isquémica se puede presentar como angina de pecho (de esfuerzo o estable, vasoespástica o de reposo, mixta e isquemia miocárdica silente) o como un síndrome coronario agudo (que incluye los siguientes cuadros clínicos: angina inestable e infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST).

**Tabla 1.6.** Vía de administración y posología de los fármacos antiarrítmicos de la clase I y clase II en adultos<sup>(8)</sup>.

Principio activo	Vía	Posología
<b>Subclase IA</b>		
Disopiramida	oral	Iniciar 100 mg/6 h. Mantenimiento: 300-400 mg/día, en 3-4 tomas
Hidroquinidina	oral	500 mg/12 h (Dmáx: 1,5 g/día)
Procainamida	oral	Iniciar 50 mg/kg/día, en 4-6 tomas. Mantenimiento: 1,5 g/12 h <sup>1</sup>
	i.m.	0,5 g seguido de 0,5-1 g c/1-6 h según respuesta
	i.v.	En casos de urgencia: inicialmente 0,2-1 g en inyección lenta vigilando PA
<b>Subclase IB</b>		
Fenitoína	i.v.	50-100 mg/10-15 min a no >25-50 mg/min (Dmáx: 1 g)
Lidocaína	i.v.	Bolo: 50-100 mg a ritmo 25-50 mg/min Infusión en G5% a ritmo 1-4 mg/min ( $\leq 24$ h)
<b>Subclase IC</b>		
Flecainida	oral	Iniciar 50-100 mg/12 h. Aumentar dosis 50 mg/12 h c/3-5 días (Dmáx: 300-400 mg/día)
	i.v.	Bolo: 2 mg/kg en $\geq 10$ min IV directa o diluido en G5%. Infusión i.v.: 2mg/kg en 30 min 1,5 mg/kg (1ª h) y 0,1-0,25 mg/kg/h las siguientes (Dmáx: 600 mg en primeras 24 h)
Propafenona	oral	150 mg/8 h. Aumentar dosis c/3-4 días (Dmáx: 900 mg/día)
	i.v.	Inyección i.v. lenta: 1-2 mg/kg en 3-5 min. Infusión en G5% 0,5-1 mg/min en 1-3 h
<b>Clase III</b>		
Amiodarona	oral	600 mg/24 h durante 8-10 días Mantenimiento: 100-400 mg/24 h
	i.v.	Infusión i.v.: 5 mg/kg en G5% 2-3 veces/24 h o en bolus (excepcional). Mantenimiento: 10-20 mg/kg/24 h (Dmáx: 1.200 mg/24 h)
Dronedarona	oral	400 mg/12 h

Dmax: dosis máxima; IM: intramuscular; IV: intravenoso; PA: presión arterial; SG 5%: suero glucosado 5%; <sup>1</sup>Personas de 60-70 kg.

## Tratamiento de la angina crónica estable

La angina de pecho se caracteriza por la aparición de dolor torácico con el esfuerzo. Se considera estable cuando aparece al realizar esfuerzos físicos y

sus características permanecen sin cambios al menos un mes. En teoría, el desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la necesidad que tiene de él el miocardio puede corregirse al disminuir la necesidad de oxígeno o aumentar su aporte (aumentando el flujo coronario).

El manejo de la angina crónica estable incluye la modificación del estilo de vida y el control de los factores de riesgo, para reducir la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico a largo plazo. Esto engloba recomendaciones como el abandono del tabaco, dieta baja en grasas saturadas, realización de ejercicio físico, reducción del peso en pacientes obesos, entre otras.

Por su parte, los objetivos del tratamiento farmacológico de la angina crónica estable son el alivio de los síntomas y la prevención de eventos cardiovasculares. Los principales grupos de medicamentos que se utilizan en la angina para el tratamiento sintomático son: nitratos, bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos y antagonistas de canales de calcio. Suprimen el dolor anginoso ya establecido y previenen la aparición de las crisis anginosas porque restablecen el equilibrio entre la demanda y la oferta de oxígeno en el miocardio. Para la prevención de complicaciones isquémicas agudas, el tratamiento consiste en: antiagregantes plaquetarios, estatinas e IECAs<sup>(3,15)</sup>.

### **Fármacos empleados en el tratamiento sintomático**

- *Nitratos*. En este grupo se engloban: nitroglicerina, dinitrato de isosorbida y mononitrato de isosorbida. En las crisis anginosas se utilizan los comprimidos sublinguales o de liberación inmediata masticados disueltos bajo la lengua, el aerosol sublingual y el inyectable. Para el uso crónico se utilizan los preparados orales de liberación prolongada y los preparados transdérmicos de acción sostenida (Tabla 1.7).

**Tabla 1.7.** Tipo de preparados y dosificación de los nitratos orales<sup>8</sup>.

Fármaco	Preparados	Posología
Nitroglicerina	Comprimidos/spray sublingual	0,4-0,8 mg
	Parches transdérmicos	5-15 mg/24 h
Dinitrato de isosorbida	Comprimidos de liberación inmediata	5 mg/3-4 h
	Sublingual	5 mg
	Retard	20-80 mg/8-12 h
Mononitrato de isosorbida	Comprimidos de liberación inmediata	20-40 mg 2-3 veces al día
	Retard	40-120 mg/24 h

- *Bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos*. Su efecto antianginoso se debe a que reducen el consumo miocárdico de oxígeno como consecuencia de la re-

ducción del trabajo cardíaco por reducción de la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la presión arterial.

- *Antagonistas de canales de calcio.* Reducen las resistencias vasculares periféricas y las demandas miocárdicas de oxígeno y suprimen los vasoespasmos coronarios.
- *Otros antianginosos:* ivabradina, ranolazina, trimetazidina y molsidomina (vasodilatador coronario).

## Síndromes coronarios agudos

Fundamentalmente se deben a la rotura o erosión de una placa de ateroma coronaria seguida de trombosis. Se pueden dividir en dos grandes grupos: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST). El manejo clínico en cada caso es diferente.

En el SCACEST, el tratamiento de la fase aguda incluye realizar una reperfusión mecánica del tejido miocárdico (angioplastia primaria). La farmacoterapia periprocedimiento incluye la administración de doble antiagregación plaquetaria con ácido acetil salicílico (AAS) y un antagonista del receptor de ADP (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor), y de un anticoagulante parenteral (heparinas no fraccionadas (HNF), enoxaparina o bivalirudina).

Cuando no es posible llevar a cabo la angioplastia primaria está indicada la fibrinólisis utilizando: estreptocinasa, alteplasa o tenecteplasa. Como tratamiento coadyuvante se administran antiplaquetarios (AAS y clopidogrel) y anticoagulantes (heparinas no fraccionadas, enoxaparina o fondaparinux)<sup>(16)</sup>.

En el SCASEST, el tratamiento médico hospitalario incluye fármacos antiisquémicos: bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, nitratos y calcioantagonistas; fármacos antiplaquetarios: ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticagrelor o prasugrel; anticoagulantes parenterales y en algunos casos abciximab, tirofiban, eptifibátide<sup>17</sup>.

## FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS

La hemostasia sanguínea es el proceso dinámico de regulación fina de mantenimiento de la fluidez de la sangre, reparación de lesiones vasculares y limitación de pérdida sanguínea. En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio entre una serie de factores prohemostáticos y otros antihemostáticos, pero en situaciones patológicas esta balanza se desequilibra, predominando o siendo deficitarios algunos de estos elementos.

Estímulos no fisiológicos (placa de ateroma, exceso de lípidos en sangre, etc.), o bien una disminución de los mecanismos antitrombóticos endógenos pueden dar lugar a trombosis. Como resultado se pueden producir los siguientes cuadros clínicos: infarto agudo de miocardio, accidentes vasculares cere-

brales, trombosis venosa, embolia pulmonar, etc. Por el contrario, un déficit hemostático conduce a un riesgo hemorrágico.

El tratamiento farmacológico de la trombosis irá orientado por un lado a la disolución del trombo establecido (mediante el uso de fármacos fibrinolíticos o trombolíticos) y por otro a la prevención de un evento trombótico posterior (mediante el empleo de fármacos antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, en función de que se trate de una trombosis arterial o venosa, respectivamente). A continuación se van a describir estos grupos de fármacos<sup>(4)</sup>.

## **Fármacos que disminuyen la agregación plaquetaria**

Existen varios grupos de antiagregantes plaquetarios con distintas dianas farmacológicas en función de la vía de activación de las plaquetas en las que actúen<sup>(5,18)</sup>:

- Inhibidores de la enzima ciclooxygenasa (COX): ácido acetilsalicílico (AAS), triflusal.
- Antagonistas del receptor para ADP: Clopidogrel, ticlopidina, prasugrel y ticagrelor.
- Antagonistas del receptor del complejo IIb/IIIa: Abciximab, tirofiban, eptifibatide.
- Inhibidores de la enzima fosfodiesterasa: Dipyridamol.

Estos fármacos previenen la activación de las plaquetas, pero no disuelven los trombos ya formados. Son fármacos utilizados en la prevención de tromboembolismo arterial.

## **Fármacos anticoagulantes**

Los fármacos de este grupo son<sup>(4,9)</sup>:

### ***Anticoagulantes inyectables***

- Heparina no fraccionadas (HNF).
- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): enoxaparina, bemiparina, nandroparina, dalteparina y tinzaparina. Otros: fondaparinux.
- Otros: bivalirudina, argatrobán.

La HNF es una mezcla de polímeros de origen animal, de elevado peso molecular que se dosifica en UI y se administra vía parenteral. Para dosificar la HNF se debe medir el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA). Las HBPM son el resultado del fraccionamiento de la HNF y presentan mayor biodisponibilidad subcutánea y mayor semivida que la HNF. Las HBPM se dosifican en mg y su concentración plasmática es predecible en pacientes con

función renal normal. Fondaparinux es un inhibidor sintético con mayor especificidad que las heparinas no fraccionadas o las HBPM.

Están indicadas en prevención de trombosis venosa profunda (TVP), tratamiento de la TVP con o sin embolia pulmonar, profilaxis de accidentes coronarios agudos sin elevación del segmento ST.

### *Bivalirudina*

Se utiliza para anticoagulación en pacientes adultos que se someten a intervención coronaria percutánea y también se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del segmento ST que van a ser sometidos a una intervención de forma urgente o temprana. Bivalirudina debe administrarse junto con ácido acetilsalicílico y clopidogrel.

### *Argatrobán*

Está indicado en anticoagulación en pacientes adultos con trombocitopenia inducida por heparina que necesiten tratamiento antitrombótico parenteral. La vigilancia de los pacientes que reciben tratamiento con argatrobán se realiza mediante el TTPA.

## **Anticoagulantes orales**

- Antagonistas de la vitamina K: acenocumarol, warfarina.
- Otros: dabigatrán, rivaroxabán, apixabán.

Los antagonistas de la Vitamina K alteran la acción de esta vitamina que está implicada en la síntesis de 4 factores de la coagulación. Son fármacos con un estrecho margen terapéutico, con múltiples interacciones con otros fármacos e incluso con la alimentación. En España el más utilizado es acenocumarol. Presenta un periodo de latencia de 5-7 días, hasta que se produce la inhibición completa de todos los factores de la coagulación (no actúan sobre factores ya formados).

Están indicados en el tratamiento/prevención de las TVP y/o embolia pulmonar y en la prevención de embolia cerebral en enfermedades cardíacas, como la fibrilación auricular, o en personas a las que se ha reemplazado una válvula cardíaca. Se dosifican en función de la Razón normalizada internacional (INR) que es el cociente entre el tiempo de tromboplastina del plasma del paciente y el tiempo de tromboplastina normal, elevado al índice de Sensibilidad Internacional (ISI). Un INR entre 2-3 es adecuado para la profilaxis y tratamiento de tromboembolismo venoso. En el caso de pacientes con algunos tipos de prótesis valvulares cardíacas debe estar entre 2,5-3,5<sup>(8)</sup>.

Dabigatrán, rivaroxabán y apixabán ejercen su acción inhibiendo de forma directa distintos factores de la coagulación. Tienen una dosificación fija (no re-

quieren monitorización analítica). Presentan un rápido inicio y término de acción. Carecen de antídoto. Están indicados en prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía de rodilla y cadera y en la prevención del tromboembolismo arterial en personas con fibrilación auricular no valvular<sup>(8)</sup>.

## **FÁRMACOS TROMBOLÍTICOS**

Los fármacos representantes de este grupo son: estreptoquinasa, uroquinasa, tenecteplasa y alteplasa. Se utilizan para disolver un trombo establecido. Deben administrarse por vía intravenosa, en inyecciones aisladas o en infusión continua. Estos fármacos se utilizan en infarto agudo de miocardio, TVP, embolia pulmonar y procesos isquémicos cerebrales.

## **EFFECTOS ADVERSOS<sup>(8)</sup>**

### **Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina**

Los IECAs producen hipotensión, tos, hiperpotasemia, erupciones cutáneas, angioedema, insuficiencia renal aguda y neutropenia. Los ARA II, a diferencia de los IECAs no provocan tos y la incidencia de angioedema es también menor.

### **Bloqueantes $\alpha$ y $\beta$ -adrenérgicos**

El principal riesgo de prazosina y doxazosina es el fenómeno de la primera dosis, que se caracteriza por hipotensión ortostática y síncope que aparece a los 30-90 minutos de tomar el fármaco, especialmente en personas de edad avanzada. Suele desarrollarse tolerancia a este efecto con el tratamiento prolongado.

A nivel CV pueden desencadenar bradiarritmias graves en los pacientes con defectos de la conducción auriculoventricular o que están recibiendo otros antiarrítmicos como el verapamilo. La interrupción brusca del tratamiento con betabloqueantes en pacientes con insuficiencia coronaria puede agravar los síntomas de angina y aumentar el riesgo de arritmias y muerte súbita.

Los betabloqueantes pueden prolongar los episodios hipoglucémicos en pacientes diabéticos en tratamiento con hipoglucemiantes. El tratamiento crónico con estos fármacos puede aumentar los niveles plasmáticos de triglicéridos y reducir las HDL.

### **Diuréticos**

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden provocar acidosis metabólica hiperclorémica, fosfaturia e hipercalcemia con producción de cálculos renales, hipopotasemia y reacciones de hipersensibilidad.



Los diuréticos del asa pueden producir alcalosis metabólica hipoclorémica asociada a hipopotasemia, hiperuricemia, hiperglucemia, incremento de colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos. Además pueden producir ototoxicidad.

Las tiazidas producen hipotensión, hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiperuricemia.

La reacción adversa más importante de los ahorradores de potasio es la hiperpotasemia.

## **Antagonistas del calcio**

A nivel digestivo pueden producir náuseas, vómitos y estreñimiento (especialmente verapamilo). También dan lugar otros efectos adversos como: enrojecimiento cutáneo, mareos, cefaleas e hipotensión.

La supresión brusca del tratamiento con antagonistas del calcio en pacientes con angina de pecho grave puede desencadenar una respuesta de rebote, con aumento del número de crisis anginosas, por lo que la dosis debe reducirse de forma progresiva.

## **Antiarrítmicos**

La mayoría de los antiarrítmicos producen efectos adversos cardiovasculares como bradicardia e hipotensión. Además, los antiarrítmicos tienen propiedades arritmogénicas que pueden inducir la aparición de taquicardias ventriculares y en algunos casos FA (ejemplo, propafenona y flecainida).

Disopiramida, hidroquinidina y procainamida tienen propiedades anticolinérgicas y pueden producir sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa o retención urinaria. Se deben utilizar con precaución en pacientes con glaucoma o hiperplasia benigna de próstata.

## **Nitratos**

Una característica de los nitratos, es la aparición de tolerancia al medicamento cuando se administran estos fármacos de forma continua o repetida a intervalos cortos. Presenta la particularidad de ser cruzada entre los distintos nitratos y de desaparecer o reducirse tras un periodo de descanso. Por ello, en estos casos se recomienda la existencia de un intervalo libre de tratamiento a lo largo del día (6-8 horas), normalmente por la noche. Al suspender de forma brusca la exposición continuada a nitratos, puede aparecer una reacción de abstinencia con ataques anginosos e incluso infarto agudo de miocardio (IAM). Los nitratos además producen cefalea secundaria a la acción vasodilatadora.

## Anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y trombolíticos

Las heparinas pueden dar lugar a efectos hemorrágicos, osteoporosis y trombocitopenia. El antídoto es el sulfato de protamina. Las HBPM presentan menor riesgo de hemorragia que la HNF. La principal reacción adversa de los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K es la hemorragia. El antídoto de estos fármacos es la Vitamina K<sub>1</sub> por vía oral o iv. Su efecto comienza a las 3-4 horas y el tiempo de protombina se normaliza aproximadamente en 8 horas.

Los antiagregantes plaquetarios como triflusal y AAS pueden producir úlceras gastroduodenales y el AAS puede desencadenar hemorragia gástrica, especialmente en pacientes con antecedentes de úlcera duodenal.

Las reacciones adversas a las que pueden dar lugar los fármacos trombolíticos son: hemorragia, hipotensión ortostática y reacciones alérgicas.

## INTERACCIONES Y CONTRAINDICACIONES<sup>(4,5,8)</sup>

### Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina:

Los IECAs presentan interacciones con diversos fármacos, entre las que cabe destacar la que presentan con los AINEs, (que pueden reducir su efecto hipotensor) y con los antiácidos, que si se administran de forma simultánea deben espaciarse las tomas al menos dos horas para evitar problemas de absorción. La administración junto con diuréticos ahorradores de potasio o complementos de potasio pueden aumentar la hiperpotasemia inducida por IECAs.

Los IECAs y ARA II están contraindicados en embarazo e hiperpotasemia.

### Bloqueantes $\alpha$ y $\beta$ -adrenérgicos

Los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes.

Los betabloqueantes pueden interaccionar con fármacos que producen efectos similares: calcioantagonistas (IC o bloqueo AV con verapamilo) y antiarrítmicos (puede producirse bradicardia grave e hipotensión si se administran con amiodarona).

Los betabloqueantes están contraindicados en pacientes con IC descompensada, shock cardiogénico, bradicardia grave y asma. Los betabloqueantes están contraindicados en varios trastornos circulatorios periféricos (síndrome de Raynaud o la claudicación intermitente).

### Diuréticos

Las tiazidas pueden disminuir el efecto de los anticoagulantes e insulina pero aumentar el efecto de glucósidos digitálicos y litio. Los diuréticos tiazidas están contraindicados en gota.

Debe evitarse el uso de ahorradores de potasio con IECAs por el riesgo de hiperpotasemia. Para disminuir el riesgo de hiperpotasemia, los ahorradores de potasio están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal.

## Antagonistas del calcio

Verapamilo y diltiazem aumentan las concentraciones plasmáticas de fármacos que se metabolizan a través de la misma vía metabólica (carbamazepina, ciclosporina, tacrolimus, midazolam, etc.). Asociados a estatinas (salvo pravastatina) pueden producir rabdomiólisis. Los inductores enzimáticos (barbitúricos, rifampicina, fenitoína) reducen las concentraciones plasmáticas de los antagonistas del calcio.

Cuando se asocian betabloqueantes puede desencadenarse insuficiencia cardíaca o bloqueo aurículoventricular (especialmente con verapamilo). Están contraindicados en los pacientes que presentan bradicardia, hipotensión arterial o disfunción ventricular.

## Antiarrítmicos

Los antiarrítmicos pueden prolongar el intervalo QT y dar lugar a torsades de pointes (arritmia ventricular potencialmente fatal). Este riesgo es mayor cuando se asocian a fármacos que también prolongan dicho intervalo (por ejemplo, otros antiarrítmicos, pimozida, citalopram, claritromicina, etc.), por lo que deben evitarse.

La digoxina en presencia de alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipercalcemia o hipomagnesemia producidas por otros fármacos o por determinadas patologías puede ver potenciado su efecto. Hay que monitorizar los niveles plasmáticos de electrolitos. Verapamilo y amiodarona pueden aumentar los niveles en sangre de digoxina.

Los fármacos pertenecientes a la subclase IA se deben utilizar con precaución en pacientes con glaucoma o hiperplasia benigna de próstata.

## Nitratos

Los nitratos potencian la acción de otros vasodilatadores, diuréticos, antedepresivos tricíclicos y fenotiazinas. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo) están contraindicados en pacientes tratados con nitratos porque se potencian los efectos hipotensores cuando se administran simultáneamente.

La formulación intravenosa de nitroglicerina es absorbida por muchos tipos de plástico (los envases de cloruro de polivinilo pueden absorber un 40-80 % del fármaco), y por lo tanto la disolución debe hacerse siempre en envases de vidrio. Además, los preparados intravenosos de nitroglicerina contienen alco-

hol como disolvente. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

### **Anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y trombolíticos**

El efecto anticoagulante se puede prolongar cuando se co-administran con fármacos como los AINEs (con elevada unión a proteínas plasmáticas) o inhibidores enzimáticos (por ejemplo, metronidazol, amiodarona, disulfiram, fluconazol...).

Otros factores, sin embargo, disminuyen el efecto anticoagulante: dieta rica en verduras (aportan vitamina K que contrarresta el efecto de los anticoagulantes orales), los inductores enzimáticos (barbitúricos, rifampicina, hierba de San Juan...) o factores corporales como el hipotiroidismo.

Acenocumarol y warfarina están contraindicados en el embarazo. En cuanto a los fármacos fibrinolíticos, presentan como contraindicaciones absolutas: hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico en los seis meses precedentes, daño en el sistema nervioso central, neoplasias, trauma/cirugía/lesión craneal importante reciente y hemorragia gastrointestinal en el último mes.

## **RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO**

1. Durante la evaluación inicial de un paciente con HTA se debe confirmar el diagnóstico de HTA mediante la realización de varias mediciones, detectar las causas de la HTA secundaria, evaluar riesgo CV, daño orgánico y entidades clínicas concomitantes. En este paciente se recomienda iniciar tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de complicaciones CV graves al mismo tiempo que se implementan cambios en el estilo de vida. Los cambios en el estilo de vida que habría que recomendar para reducir la PA serían el abandono del tabaco y otras medidas tales como restricción de la ingesta de sal, moderación en el consumo de alcohol, consumo abundante de frutas y verduras, alimentos bajos en grasa, reducción y control del peso y actividad física regular. Dado que se trata de un paciente diabético la elección de un IECA se considera adecuada<sup>(8,12)</sup>.
2. Los IECAs pueden dar lugar a hipotensión, tos, hiperpotasemia, angioedema e insuficiencia renal aguda (especialmente en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o monorrenos). Se deberá monitorizar la PA y hacer controles analíticos para valorar el potasio y creatinina séricos.
3. Ante intolerancia a los IECA se puede recurrir a un ARA II. Estos fármacos no interfieren en el metabolismo de las bradicininas y no producen tos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Berne L. *Fisiología*. 2ª edición. Madrid. Ed. Harcourt Brace. 1988.
2. DiPiro TJ. *Pharmacotherapy. A pathophysiologic approach*. 7ª Edición. New York. Ed. McGraw-Hill. 2008
3. Tamargo J, Delpón E. Fármacos antianginosos. En: *Velázquez. Farmacología general y clínica*. 17ª Ed. Madrid. Editorial Médica Panamericana. 2004; pp: 443-455.
4. Bertram K. *Farmacología básica y clínica*. 11ª Edición. México. Ed. McGraw-Hill. 2010.
5. Florez J. *Farmacología humana*. Barcelona. Ed. Masson. 2003.
6. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial. Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66: 842-847.
7. *Guía fisterra de hipertensión*, 2014. Disponible en: [www.fisterra.com/guias-clinicas/hipertension-arterial/](http://www.fisterra.com/guias-clinicas/hipertension-arterial/). Fecha de acceso: 2/09/2014.
8. *Ficha técnica*. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Disponible en: [www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar](http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar). Fecha de acceso: 4/08/2014.
9. AHFS. *Drug Information*. New York. Ed. Transatlantic Publishers. 2014.
10. Pérez-Vizcaíno F, Tamargo J. Fármacos vasodilatadores. Antagonistas de los canales de calcio. En: *Velázquez. Farmacología general y clínica*. Madrid. 17ª Ed. Editorial Médica Panamericana. 2004; pp: 427-441.
11. e-Medimecum. *Guía online de terapia farmacológica*. Disponible en: [www.medimecum.com](http://www.medimecum.com). Fecha de acceso: 2/09/2014.
12. *UpToDate* (base de datos en Internet). Waltham, M.A. Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2014. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Fecha de acceso: 2/09/2014.
13. Baquero M, Rodríguez AM, González R, Gómez JC, de Haro J. Recomendaciones de buena práctica clínica en arritmias. *Semergen*. 2010; 36: 31-43.
14. Cañadas V, Moreno J, Pérez Castellano N, Fernández Cavazos R, Macaya C, Pérez Villacastin J. ¿Hay un lugar para los fármacos antiarrítmicos? *Rev Esp Cardiol*. 2010; Supl., 10: 69A-77A.
15. *Cliniguía. Actualización de diagnóstico y terapéutica*. 8º edición. Madrid. Ed. Eviscience Publications. 2013.
16. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. Grupo de Trabajo para el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66: 53.
17. Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65: 173.
18. Del Castillo-Carnevali H, Barrios Alonso V, Zamorano Gómez JL. Antiagregación: resistencia a fármacos tradicionales y papel de los nuevos antiplaquetarios. *Med Clin*. (Barc). 2014; 143: 222-229.

