

Área Cardiovascular

Atención farmacoterapéutica al paciente con enfermedad cardiaca isquémica

Jesús Llorente Gutiérrez

Servicio de Farmacia Hospitalaria

Hospital U. Infanta Sofía - Madrid

Basada en el capítulo 23 de Dipiro JT et al. Pharmacotherapy:
A Pathophysiologic Approach, 8e

CI-DEFINICION-TIPOS

- La causa principal de CI: Desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno a nivel de la circulación cardiaca como resultado de una obstrucción o estrechamiento de los vasos coronarios (aterosclerosis) (ver diapositiva final)
- CI puede presentarse como:
 - Angina de pecho:
 - Según forma de presentación:
 - » De esfuerzo:
 - » De reposo: Angina variante de Prinzmetal
 - » Mixta
 - Según evolución clínica
 - » Estable
 - » Inestable: Síndrome coronario agudo sin elevación de segmento ST (SCASST)
 - Infarto agudo de miocardio. Síndrome Coronario Agudo con elevación de segmento ST (SCACST)

CARACTERISTICAS TIPOS DE ANGINAS

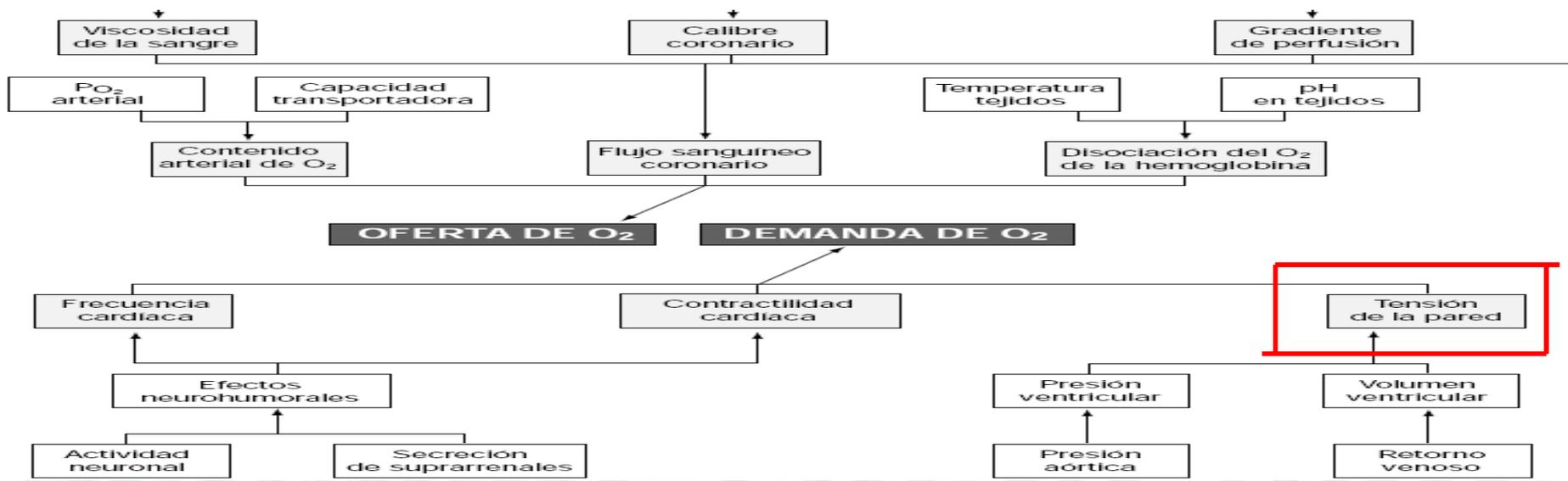
- **Angina de Esfuerzo:** El dolor se desencadena por ejercicios físicos, emociones u otras circunstancias que aumentan la demanda de oxígeno por el miocardio. Grado I: el esfuerzo que la desencadena es extenuante, a Grado IV: el esfuerzo es mínimo. Suele deberse a aterosclerosis coronaria oclusiva.
- **Angina de reposo:** ocurre de manera espontánea, sin esfuerzo. Se debe a vasoespasma coronario arterial. Una forma especial es la **angina variante o de Prinzmetal** (elevación transitoria del ST del ECG durante la crisis, pero no es debido a la aterosclerosis), dolor de pecho en reposo, que ocurre en la noche o en la madrugada.
- **Angina Mixta:** coexisten angina de reposo y de esfuerzo sin predominio claro de ninguna de ellas.

- **Angina Estable:** Sus características clínicas no han variado en el último mes, suele ser angina de esfuerzo de larga evolución.
- **Angina Inestable:** Ha aparecido o empeorado considerablemente en los últimos 30 días, se presenta en reposo o tiene una duración prolongada (20 min o más). Puede deberse a rotura parcial de una placa de ateroma con trombosis coronaria incompleta, pero también puede deberse a vasoespasma. Quiere decir que la evolución del paciente es imprevisible, no necesariamente desfavorable aunque su pronóstico suele ser peor que la estable y suele requerir tratamiento hospitalario.
- La entidad clínica que comparte fisiopatología y tratamiento con la angina inestable es el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST.
- Ver diapositiva final.

CLASIFICACION DE ANGINA DE PECHO SEGÚN LA SOCIEDAD CANADIENSE DE CARDIOLOGIA

<u>CLASE</u>	<u>DESCRIPCION</u>
CLASE I	Actividad física ordinaria no causa angina, tales como caminar, subir escaleras. La angina de pecho se produce con el ejercicio extenuante, rápida o prolongada en el trabajo o recreación.
CLASE II	Ligera limitación a la actividad ordinaria. La angina de pecho Se produce al caminar o subir escaleras rápidamente, caminar cuesta arriba o subir escaleras después de las comidas, o en frío, o bajo estrés emocional,
CLASE III	Limitaciones marcadas de la actividad física ordinaria. La angina de pecho se produce al subir un tramo de escaleras en condiciones normales y a un ritmo normal.
CLASE IV	La incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin la aparición de síntomas anginosos e incluso pueden aparecer en reposo.

FACTORES QUE INFLUYEN EN OFERTA Y DEMANDA DE O₂



Decreased oxygen supply

- ↓ Coronary blood flow
- ↓ Vessel calibre
- ↑ Heart rate (↓ diastolic filling time)
- ↓ Perfusion pressure
- ↑ Ventricular wall tension (compression of intramyocardial vessels)

Increased oxygen demand

- ↑ Heart rate
- ↑ Myocardial contractility
- ↑ Ventricular wall tension
- ↑ Filling pressure (preload)
- ↑ Resistance to ejection (afterload)

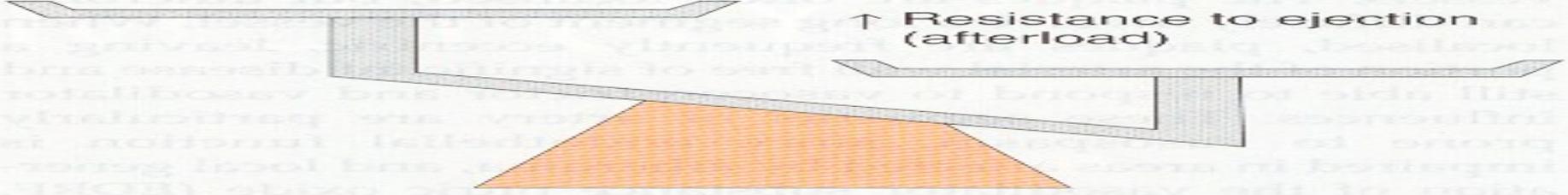


Fig. 5.1 Factors affecting the balance of oxygen supply and demand in angina.

PRESENTACION CLINICA

General

- Muchos episodios de isquemia no causan síntomas de angina de pecho (isquemia silenciosa) (ver diapositiva final)
- Los pacientes a menudo tienen un patrón reproducible de dolor o de otros síntomas que aparecen después de una cantidad específica de esfuerzo.
- Aumento de la frecuencia, severidad y duración de los síntomas en reposo sugieren un patrón de angina inestable, y el paciente debe solicitar ayuda inmediatamente.

Síntomas

- Sensación de presión o ardor sobre el esternón o cerca de él, a menudo aunque no siempre se irradia a la mandíbula izquierda, el hombro y el brazo, acompañado de falta de aire.
- El dolor generalmente dura de 30 segundos a 30 minutos a menudo con compromiso visceral.
- Los factores precipitantes incluyen el ejercicio, ambiente frío, caminar después de comer, malestar emocional, el miedo, la ira y el coito.
- Alivio ocurre con el reposo y la nitroglicerina (45 segundos a 5 minutos)
- La angina inestable se clasifica en bajo, o alto riesgo de muerte a corto plazo o infarto de miocardio no fatal

Pacientes con angina inestable: riesgo de muerte o infarto de miocardio no fatal A corto plazo

TABLE 23-3 Short-Term Risk of Death or Nonfatal Myocardial Infarction in Patients with Unstable Angina

Feature	High Risk (At Least 1 of the Following Features must be Present)	Intermediate Risk (No High-Risk Feature but must have 1 of the Following)	Low Risk (No High- or Intermediate-Risk Feature but may have any of the Following)
History	Accelerating tempo of ischemic symptoms in preceding 48 hours	Prior MI, peripheral or cerebrovascular disease, or CABG, prior aspirin use	New-onset CCS class III or IV angina in the past 2 weeks without prolonged (>20 minutes) rest pain but with moderate or high likelihood of CAD
Character of pain	Prolonged ongoing (>20 minutes), rest pain	Prolonged (>20 minutes), rest angina, now resolved, with moderate or high likelihood of CAD	
Clinical findings	Pulmonary edema, most likely caused by ischemia New or worsening MR murmur S ₃ or new/worsening rales Hypotension, bradycardia, tachycardia Age >75 years		
ECG	Angina at rest with transient ST-segment changes >0.05 mV Bundle-branch block, new or presumed new	T-wave inversions >0.2 mV Pathologic Q waves	Normal or unchanged ECG during an episode of chest discomfort
Cardiac markers	Markedly elevated (e.g., TnT or TnI >0.1 ng/mL)	Slightly elevated (e.g., TnT >0.01 but <0.1 ng/mL)	Normal

DIAGNOSTICO DE ANGINA

- Investigar acerca de los factores de riesgo existentes personales como el tabaquismo, la hipertensión y la diabetes mellitus, e historial familiar.
- En la evaluación de la historia clínica se debe valorar la naturaleza o intensidad del dolor en el pecho, los factores desencadenantes, duración, y la respuesta a la nitroglicerina o el descanso, es importante diagnóstico diferencial de dolor isquémico anginoso respecto al resto de variedades de fuentes no cardíacas.

Pruebas de laboratorio

- Para la angina inestable, existen cambios en el electrocardiograma, y los valores de troponina sérica, mioglobina o creatina quinasa, pueden estar elevadas siendo normales en la angina estable.
- Otras pruebas útiles serían niveles elevados de colesterol LDL, niveles bajos de colesterol HDL, tolerancia a la glucosa en ayunas o niveles elevados de glucosa, presión arterial alta, proteína C reactiva elevada, y la función renal anormal La hemoglobina se debe revisar para asegurarse de que el paciente no está anémico.

Otras pruebas de diagnóstico:

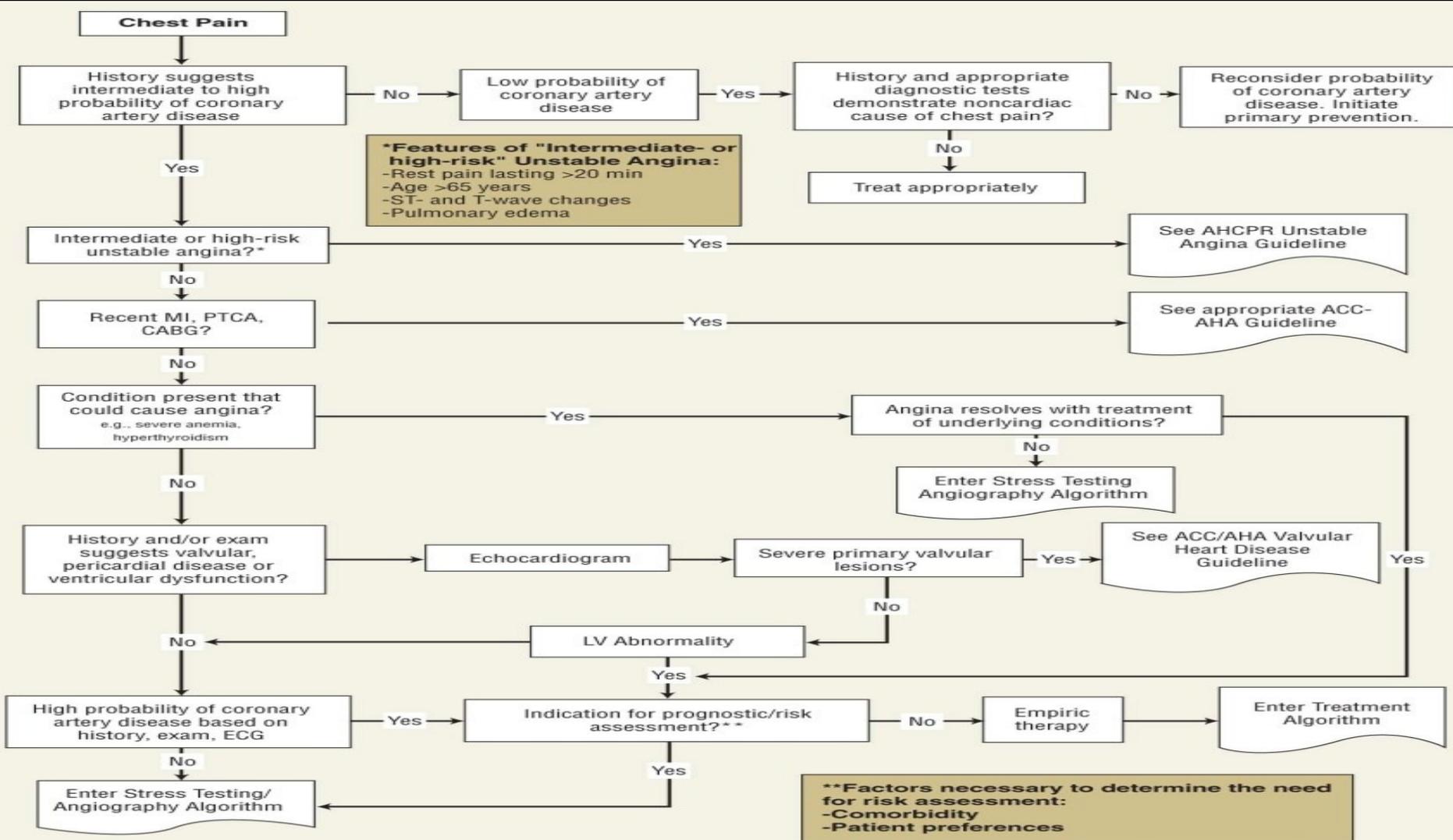
- Un electrocardiograma en reposo y una prueba de tolerancia al ejercicio
- Una radiografía de tórax se debe hacer si el paciente tiene síntomas de insuficiencia cardíaca.
- El cateterismo cardíaco y la arteriografía coronaria se utilizan para determinar la anatomía coronaria, y si el paciente se beneficiaría de la angioplastia, cirugía de bypass de arteria coronaria, u otros procedimientos de revascularización (ver diapos n° 39)
- La ecocardiografía también puede ser usado

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL RESPECTO A OTROS DOLORES TORACICOS

TABLE 23-4 Differential Diagnosis of Episodic Chest Pain Resembling Angina Pectoris

	Duration	Quality	Provocation	Relief	Location	Comment
Effort angina	5–15 minutes	Visceral (pressure)	During effort or emotion	Rest, NTG	Substernal, radiates	First episode vivid
Rest angina	5–15 minutes	Visceral (pressure)	Spontaneous (with exercise?)	NTG	Substernal, radiates	Often nocturnal
Mitral prolapse	Minutes to hours	Superficial (rarely visceral)	Spontaneous (no pattern)	Time	Left anterior	No pattern, variable
Esophageal reflux	10 minutes to 1 hour	Visceral	Spontaneous, cold liquids, exercise, lying down	Foods, antacids, H ₂ blockers, proton pump inhibitors, NTG	Substernal, radiates	Mimics angina
Peptic ulcer	Hours	Visceral, burning	Lack of food, “acid” foods	Foods, antacids, H ₂ blockers, proton pump inhibitors	Epigastric, substernal	
Biliary disease	Hours	Visceral (wax and wane)	Spontaneous, food	Time, analgesia	Epigastric, radiates	Colic
Cervical disk	Variable (gradually subsides)	Superficial	Spontaneous, food	Time, analgesia	Arm, neck	Not relieved by rest
Hyperventilation	2–3 minutes	Visceral	Emotion, tachypnea	Stimulus removed	Substernal	Facial paraesthesia
Musculoskeletal	Variable	Superficial	Movement, palpation	Time, analgesia	Multiple	Tenderness
Pulmonary	30 minutes	Visceral (pressure)	Often spontaneous	Rest, time bronchodilator	Substernal	Dyspneic

Diagnóstico de pacientes con dolor torácico en angina estable, inestable o de alto riesgo



TRATAMIENTO

OBJETIVOS

- A corto plazo: Reducir o prevenir la gravedad y frecuencia de los síntomas asociados, que limitan la realización de ejercicio y disminuyen la calidad de vida.
- A largo plazo: Mejorar el pronóstico vital: Reducir mortalidad y prevenir eventos cardiovasculares tales como IAM, arritmias e insuficiencia cardiaca.
- Poca evidencia de que procedimientos de revascularización como la angioplastia y la cirugía coronaria pueda prolongar la esperanza de vida.

El tratamiento farmacológico va a ir dirigido a reequilibrar la balanza (oferta y demanda de oxígeno), se consigue de dos formas:

- Reduciendo la demanda de oxígeno: reduciendo la precarga, la postcarga y disminuyendo la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica.
- Aumentando el aporte de oxígeno (aumento del flujo coronario): disminuyendo la precarga, la frecuencia cardíaca y la postcarga.

Rara vez se consigue utilizando un único fármaco antianginoso, por lo que es necesario asociar varios fármacos (nitratos, antagonistas de canales calcio, bloqueantes beta adrenérgicos, molsidomina, ivabradina, Nicorandil, trimetazidina y ranolazina)

La mayoría de los antianginosos sólo mejoran los síntomas, por lo que es necesario asociar otros fármacos: antiagregantes, hipolipemiantes, ISRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona), anticoagulantes y modificar el estilo de vida

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

- Modificación de factores de riesgo

- La prevención primaria a través de la modificación de los factores de riesgo debería reducir la prevalencia de la cardiopatía isquémica.
- La Intervención secundaria es eficaz en reducir la morbilidad y la mortalidad posterior.
- Los Factores de riesgo pueden ser clasificados como alterables o inalterables.
 - Factores de riesgo inalterables género, la edad, los antecedentes familiares o composición genética, las influencias ambientales, y, en cierta medida, diabetes mellitus.
 - Factores de riesgo modificables incluyen el tabaquismo, la hipertensión, hiperlipidemia, la obesidad, el sedentarismo, aspectos psicosociales, hiperuricemia,
 - Factores perjudiciales: Estrés y ciertos patrones de comportamiento, y el uso de algunos medicamentos (por ejemplo, progestinas, corticosteroides y ciclosporina).
- Aunque los diuréticos tiazídicos y β -bloqueantes no selectivos (sin actividad simpaticomimética intrínseca) puede elevar el colesterol y los triglicéridos en un 10% a 20%, y estos efectos pueden ser perjudiciales, no existe evidencia objetiva a través de estudios bien controlados para evitar estos medicamentos.

- Revacualización

Efecto Farmacológico de los antianginosos

Antianginoso	Consumo de oxígeno			Contractilidad
	Presión arterial	Retorno venoso	Frecuencia cardíaca	
Nitratos	= ↓	↓ ↓	- ↑	= ↑
β-bloqueantes	= ↓	= ↑	↓ ↓	↓ ↓
Antagonistas del calcio	= ↓	= ↓	↓ = ↑	= ↓

Antianginoso	Aporte de oxígeno		
	Flujo coronario		Vasoespasmo coronario
	Total	Área isquémica	
Nitratos	= ↑	↑	↓
β-bloqueantes	= ↓	↓ = ↑	= ↑
Antagonistas del calcio	↑	↑	↓ ↓

Efecto Farmacológico de los antianginosos

TABLE 23-10 Effect of Drug Therapy on Myocardial Oxygen Demanda

	Heart Rate	Myocardial Contractility	LV Wall Tension	
			Systolic Pressure	LV Volume
Nitrates	↑	0	↓	↓↓↓
β-Blockers	↓↓↓	↓	↓	↑
Nifedipine	↓	0 or ↓	0 or ↓	0 or ↓
Verapamil	↓	↓	↓	0 or ↓
Diltiazem	↓↓↓	0 or ↓	↓	0 or ↓

BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS

- ↓ contractilidad, frecuencia cardiaca y presión arterial: ↓ Gasto Cardíaco: ↓ la demanda de O₂.
- Dosis altas: ↓ ↓ contractilidad y gasto cardíaco ⇒ ↑ el volumen ventricular telediastólico y prolongan el tiempo de eyección sistólica ⇒ ↑ requerimiento de O₂ y contrarrestan su acción antianginosa
 - Pueden ↓ el flujo coronario total y ↑ la resistencia vascular coronaria: responsable del fracaso en angina de reposo
- Son útiles en el tratamiento a largo plazo de la angina de esfuerzo estable, y angina inestable.
- No son útiles en la angina de reposo asociada a vasoespasmos.
- Pacientes ideales: Actividad física es la causa del ataque, hipertensión coexistente, arritmias supraventriculares, postinfarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y ansiedad, por lo tanto aumentan tolerancia al ejercicio, reducen frecuencia de ataques.
- Habitualmente se asocian a los nitratos (útil para contrarrestar taquicardia refleja de nitratos) y/o antagonistas de calcio
- Reducen reinfartos, Reducen mortalidad y tamaño del infarto
- Cuando los síntomas se producen con más frecuencia que una vez al día, de forma profiláctica, es preferible utilizar β-bloqueantes

Tabla 16-2 Clasificación de los antagonistas β -adrenérgicos, en función de los receptores que bloquean

β_1 y β_2	β_1	β_2	α_1 y β
Alprenolol ^a	Acebutolol	Butoxamina 1:10	Carvedilol ^b
Nadolol	<u>Atenolol</u>	ICI 118551 ^a 1:4	Labetalol ^b
Oxprenolol ^b	Betaxolol ^a	α -metilpropranolol	Bucindolol
Penbutolol	<u>Bisoprolol</u> ^a		Nebivolol
Pindolol ^b	Celiprolol ^c		
Propranolol ^a	Esmolol		
Sotalol	<u>Metoprolol</u> ^a		
Timolol ^a			
Carteolol			

 Mejoran IC Estable
 El más empleado

^a Presenta actividad como agonista inverso.

^b Presenta actividad agonista parcial.

^c Presenta actividad agonista β_2 .

BLOQUEANTES β ADRENERGICOS

- No suspender bruscamente, riesgo de síndrome de retirada, disminución gradual durante 2 días.
- Propranolol: B-bloqueantes no cardioselectivo, patrón frente al que se comparan los demás.
- β -bloqueantes con actividad simpaticomimética intrínseca (agonistas parciales) parecen ser perjudiciales debido a la reducción de la Frecuencia Cardíaca, pero no demostrado.
- β -bloqueantes cardioselectivos (atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol) pueden ser utilizado en pacientes para minimizar los efectos adversos, tales como broncoespasmo, claudicación intermitente, y disfunción sexual.
- B-bloqueantes no cardioselectivo y bloqueante α_1 (carvedilol) puede ser útil en el tratamiento prolongado de la cardiopatía isquémica (angina estable, isquemia miocárdica silente, angina inestable y disfunción isquémica del ventrículo izquierdo).
- Efectos Adversos:
 - Contraindicados en pacientes EPOC y asma
 - Relacionados con bloqueo β_1 : Hipotensión, bradicardia, insuficiencia cardíaca
 - Relacionados con bloqueo β_2 : Hipoglucemia, Aumento de triglicéridos y disminución de HDL, frío, cansancio.
 - SNC; Alteraciones del sueño (pesadillas, sueños vívidos), Depresión
 - Otros: Impotencia, Erupciones, lesiones psoriasiformes

INTERACCIONES

1. **INDUCTORES ENZIMÁTICOS**

2. **INHIBIDORES ENZIMÁTICOS**

Sobre todo a los de 1º paso elevado
Propranolol, labetalol, carvedilol

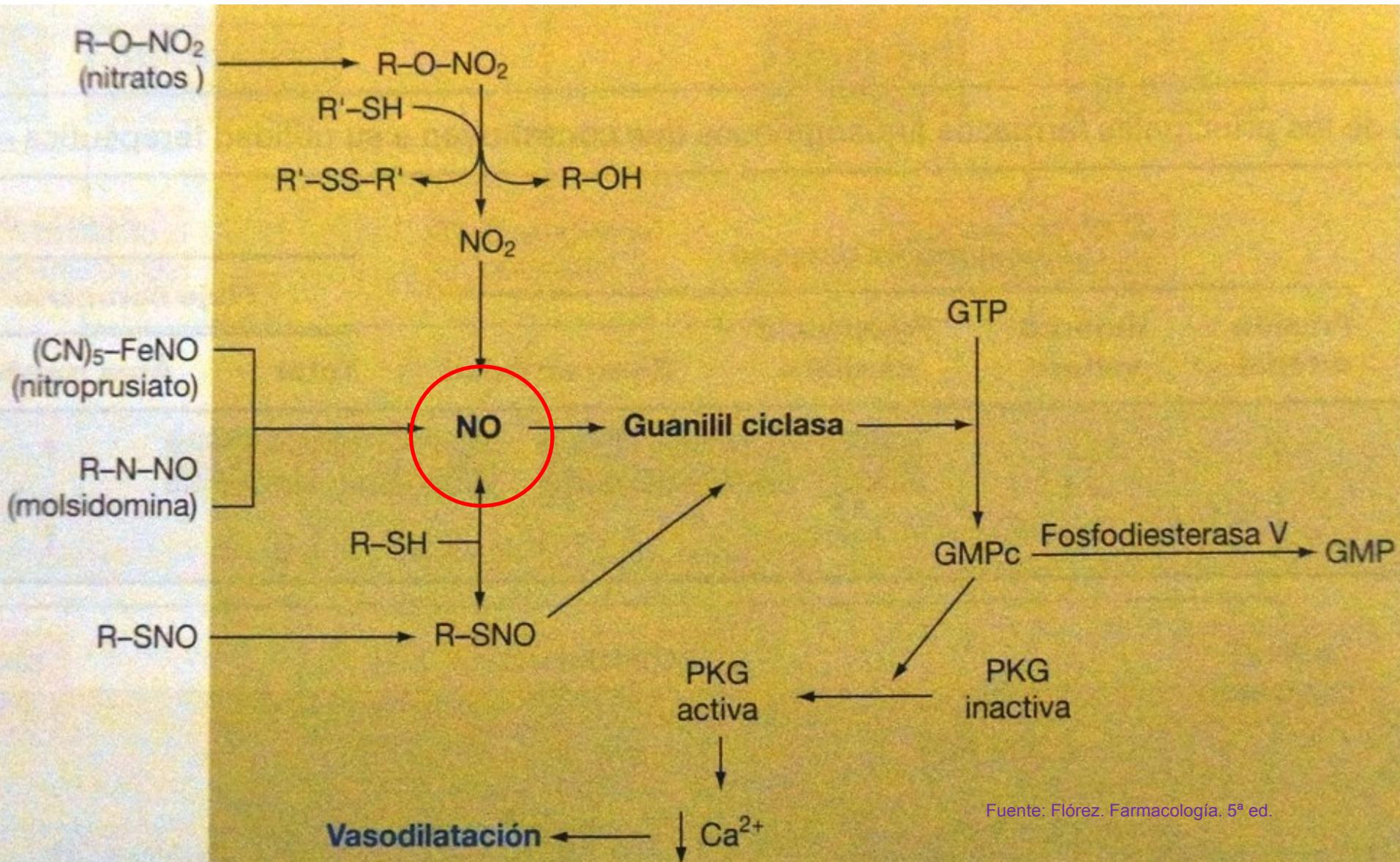
3. **ANTIHIPERTENSIVOS** potencian actividad hipotensora de betabloqueantes

4. **ANTIARRÍTMICOS** potencian actividad de betabloqueantes

5. **AINEs:** Reducen actividad hipotensora

6. **SIMPATICOMIMÉTICOS α :** los betabloqueantes potencian la actividad vasoconstrictora de α -adrenérgicos

NITRATOS- MECANISMO DE ACCIÓN



NITRATOS

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

1. Relajación de la musculatura lisa vascular: vasodilatación

- Indirecta: ↓ demanda de O₂ ya que a dosis bajas produce venodilatación: lo que se traduce en ↓ tensión de la pared ventricular
 - ↓ retorno venoso
 - ↓ precarga
 - ↓ volumen minuto cardíaco
 - ↓ postcarga: A dosis mas elevadas: ↓ RVP
- Directa: Coronarias: ↑ aporte de O₂: Vasodilatación
 - ↑ Flujo sanguíneo coronario
 - Supresión del vasoespasmo coronario

Existe TOLERANCIA a los nitratos: con la administración repetida.

Es cruzada entre los distintos nitratos

Agotamiento de los restos tiol, no pueden ejercer su acción, pero la recuperación de los mismos es bastante rápida

Aparición rápida (24-48 h), desaparece tras período libre de tratamiento (8-12 h)

RESPUESTA DE REBOTE: si se retira bruscamente

INTERACCIONES: Sildenafil: hipotensión grave, Heparina: inhibe actividad anticoagulante, Con tPA: disminuye eficacia trombolítica

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

	Biodisponibilidad (%)	$t_{1/2}$	Comienzo de acción (min)	Acción máxima (min)	Duración de acción	Dosis recomendada habitual
Nitroglicerina						
Intravenosa	100	2-3 min	<1			20-100 µg/min
Sublingual	30-40		2-5	4-8	10-30 min	0,2-0,8 mg
Oral	1-20		20-45	45-120	2-6 h	0,5-13 mg/8-12 h ^a
Ungüento (2%)			15-60	30-120	3-8 h	1,2-5 cm/4-8 h
Disco o parche transdérmico	75-90		30-60	60-180	12-24 h	2,5-15 mg/24 h
Dinitrato de isosorbida						
Sublingual	30-60	30-30 min	5-20	15-60	45-120 min	2,5-10 mg
Oral	20-25	Hasta 10 h ^b	15-45	45-120	2-8 h	10-60 mg/8-12 h ^a
5-Mononitrato de isosorbida						
Oral	90-100	4-5 h	15-45	60-120	4-10 h	20-40 mg/8-12 h
Oral retard	90-100		60-90	180-240	10-14 h	40-120 mg/24 h
Tetranitrato de pentaeritrol						
Oral			20-60	60-120	3-6 h	40-80 mg/12 h ^a

Efectos adversos

Cefalea



Síncope e hipotensión



Metahemoglobinemia



Rubor Facial



Taquicardia refleja



NITRATOS- INDICACIONES TERAPEUTICAS

Angina de esfuerzo

Ataque anginoso agudo: **nitroglicerina sublingual**, pudiéndose repetir a los 5 minutos.
Si a los 15 minutos no hay respuesta → acudir urgentemente al hospital

Prevención ataque anginoso:

- A corto plazo: **nitroglicerina sublingual**
- A largo plazo: **nitratos vía oral o parches trasdérmicos de nitroglicerina**

Angina de reposo

Ataque agudo: **nitroglicerina sublingual**

Profilaxis a largo plazo. **Nitratos de acción prolongada** y/o antagonistas del calcio

Angina inestable

Nitroglicerina en infusión intravenosa continua en pacientes de alto riesgo

Infarto agudo de miocardio

Nitroglicerina intravenosa en las primeras 24-48 horas en pacientes con HTA, insuficiencia cardíaca o isquemia persistente.

Mejoran los síntomas pero no reducen mortalidad

Fármacos que reducen mortalidad y/o mejoran pronóstico: fibrinolíticos, antiagregantes plaquetarios, ISRAA, betabloqueantes

La monoterapia con nitratos no deben ser tratamiento de primera línea a menos que β bloqueantes y antagonistas de los canales de calcio estén contraindicadas o no se toleren

Los nitratos pueden ser combinados con otros fármacos con mecanismos complementarios de acción para la terapia profiláctica crónica. La terapia combinada se utiliza en pacientes con síntomas más frecuentes o síntomas que no responden a los β bloqueantes

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

CLASIFICACIÓN

1,4-Dihidropiridinas:

Dihidropiridinas de primera generación: nifedipino

Dihidropiridinas de 2ª generación: amlodipino, nicardipino, felodipino, nisoldipino

Dihidropiridinas de 3ª generación: manidipino

Bencilalquilaminas: Verapamilo

Benzotiazepinas: Diltiazem

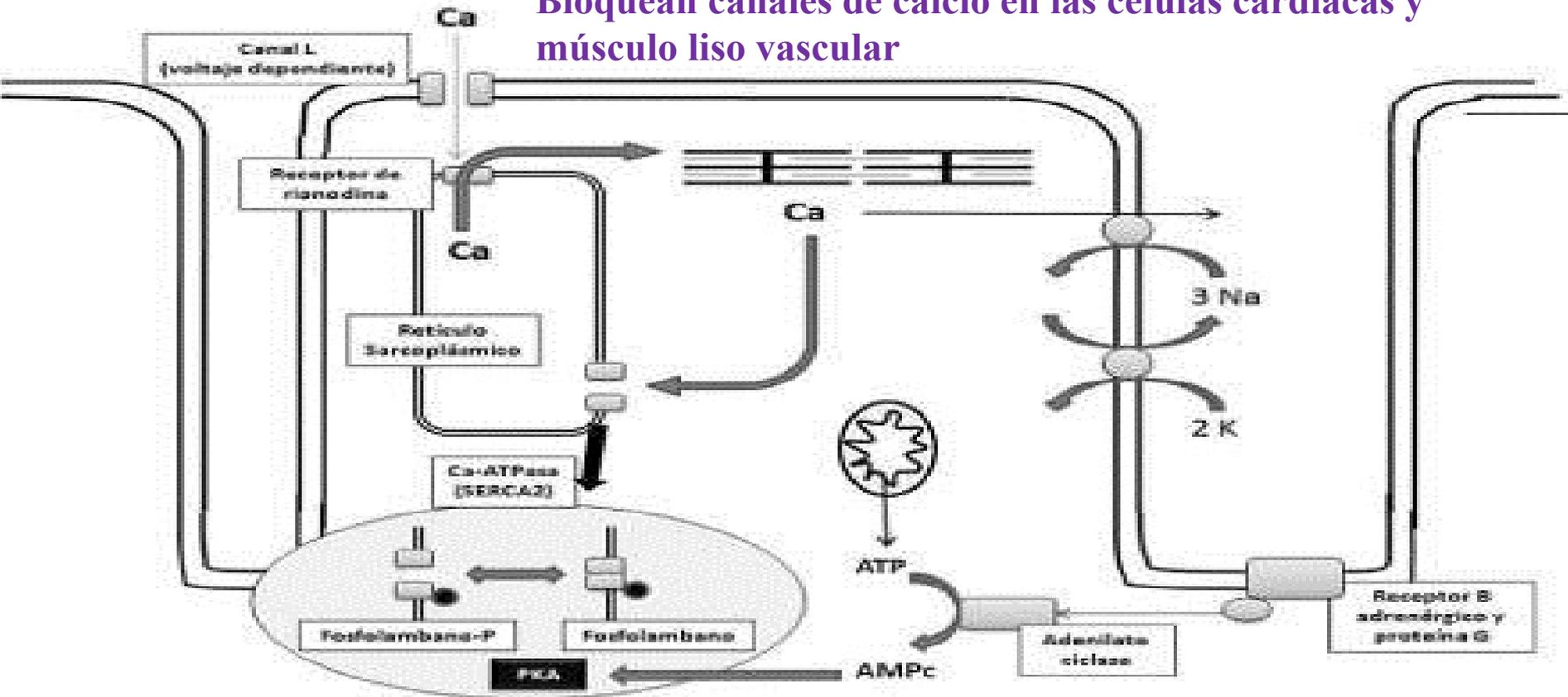
Difenilpiperazinas: Flunarizina, Cinarizina: Sin utilidad en la CI

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

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

Mecanismo de acción-Antagonistas del Calcio

Bloquean canales de calcio en las células cardíacas y músculo liso vascular



Efectos terapéuticos

- Reducción de la frecuencia cardíaca
- Inotropismo negativo
- Vasodilatación arterias y coronarias.: ↓ Parterial

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Aumentan aporte de O₂ al miocardio: Supone una ventaja potencial la vasodilatación coronaria (especialmente si hay vasoespasmo, ya que mejoran el flujo sanguíneo coronario, en contraste con beta bloqueantes, lo que les proporciona utilidad en la terapia profiláctica crónica)

Disminuyen la demanda de O₂: inotrópico – y cronotrope – (aumentan el tiempo de perfusión endocárdica) y por vasodilatación arterial, ↓tensión en la pared.

Efecto vasodilatador sobre todo con dihidropiridinas, preferiblemente utilizar los preparados retard o dihidropiridinas de 2^a generación para evitar taquicardia refleja, que aumenta el consumo de oxígeno.

Los antagonistas del calcio puede proporcionar una mejor oxigenación del músculo esquelético, lo que resulta útil para el ejercicio.

Se pueden utilizar con seguridad en muchos pacientes con contraindicaciones para la terapia β-bloqueante.

Verapamil : Precaución en pacientes que toman fármacos cronotropos Negativos y presentan disfunción ventricular izquierda (FE<35%), debido a Una disminución en la conducción AV

Diltiazem: Precaución con fármacos con efectos sobre la conducción (digoxina, beta-bloqueantes)

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

- A diferencia de los nitratos NO producen tolerancia.
- No requieren período libre de fármaco
- Presentan menor número de efectos adversos que los beta bloqueantes: edemas, cefaleas, mareo, enrojecimiento facial, taquicardia refleja, bradicardia (verapamilo, diltiazem)
- Útiles en el tratamiento a largo plazo:
 - Angina de reposo.
 - Angina de esfuerzo (si no toleran o están contraindicados o el control no es adecuado con betabloqueante, asociándose a **nitratos** y/o **betabloqueantes**).
 - Angina Prinzmetal, enfermedad vascular periférica, disfunción ventricular severa, o anomalías en la conducción (excluyendo verapamilo y diltiazem)
- En angina inestable son fármacos de 2ª elección o asociados a **betabloqueantes** y **nitratos**.

En IM las dihidropiridinas de corta duración están contraindicadas (pueden incluso aumentar la incidencia de muerte y de infartos), y las de larga duración no mejoran el pronóstico vital.

La suspensión del tratamiento debe ser gradual, ya que la supresión brusca en pacientes con angina grave puede desencadenar respuesta de rebote.

RANOLAZINA-Antianginoso

- Parece ser que inhibe flujo de iones de Na en el musculo cardiaco y en consecuencia reduce la sobrecarga de Ca intracelular, aumentando la relación miocárdica y disminuyendo la rigidez diastólica de ventrículo izquierdo.
- Util en el tratamiento de angina de pecho estable de 2ª elección, debido a la prolongación del intervalo QT (contraindicado con quinidina, sotalol)
- Metabolismo hepático a través del cit CYP3A4, CYP2D6, especial precaución con inhibidores potentes del CYP 3^a4
- Efectos Adversos: Mareos, dolor de cabeza, náuseas, estreñimiento
- Dosis máxima: 750mg/12hrs via oral

• MOLSIDOMINA

- Se trata de un profármaco con efectos fisiofarmacológicos semejantes a los nitratos orgánicos
- Profilaxis a largo plazo de angina de esfuerzo (asociado con beta bloqueante) y reposo.
- Buena absorción por vía oral
- Vida media: 1-2 horas
- Efecto Primer paso Hepático
- No tiene tolerancia per se, ni tolerancia cruzada con los nitratos

• IVABRADINA

- Disminuye frecuencia cardiaca mediante la inhibición de los canales If en las células del nodo sinoauricular.
- Se emplea cuando beta bloqueantes están contraindicados o no se toleran.
- Tto angina de pecho estable crónica en pacientes en ritmo sinusal
- Efectos adversos: Fosfenos (15%)

• NICORANDIL

- Doble mecanismo de acción
 - 1.-Activa canales de K:
vasodilatación arterial :↓ postcarga
 - 2.-Activa Guanilato ciclasa:
vasodilatación venosa: ↓ precarga
- Profilaxis a largo plazo de la angina de esfuerzo.
- Metabolismo Hepático

TRIMETAZIDINA

- Angina de pecho: Tratamiento sintomático coadyuvante con otras alternativas de primera línea. No deberá administrarse en pacientes con enfermedad de Parkinson o con alteraciones del movimiento, y se suspenderá permanentemente el tratamiento en caso de que aparezcan estos síntomas.
- Valorar la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal moderada.
- Las dosis recomendadas son 20 mg dos a tres veces al día. Administrar en el momento de las comidas con un poco de agua

ANGINA DE PECHO ESTABLE-ESFUERZO- TRATAMIENTO

- Todos los pacientes deben ser valorados para la posible administración de los siguientes principios activos, salvo contraindicación, según la AHA:
 - 1. Acido acetil salicílico (Clase I, Nivel A);
 - 2. Beta bloqueantes con IM previo (Clase I, Nivel A)
 - 3. IECAs en pacientes con CI y la diabetes o la disfunción sistólica ventrículo izquierdo (Clase I, Nivel A)
 - 4. Hipolipemiantes en pacientes con CI y LDL > 130 mg / dL (Clase I, Nivel A) (objetivo LDL <100 mg / dl, <70 mg / dl para pacientes con riesgo de cardiopatía coronaria y múltiples factores es adecuada)
 - 5. Nitroglicerina si para el alivio inmediato de la angina de pecho (Clase I, Nivel B)
 - 6. Los antagonistas del calcio o nitratos de acción prolongada para la reducción de los síntomas cuando los beta bloqueantes están contraindicados (Clase I, Nivel B)
 - 7. Los antagonistas del calcio o nitratos de acción prolongada en combinación con los beta bloqueantes cuando el tratamiento inicial con beta bloqueantes no tiene éxito (Clase I, Nivel C)
 - 8. Los antagonistas del calcio o nitratos de acción prolongada se recomiendan como sustituto de los beta bloqueantes si el tratamiento inicial con los beta bloqueantes conduce a graves efectos secundarios (Clase I, Nivel A).

ANGINA DE PECHO ESTABLE- ESFUERZO- TRATAMIENTO

Continuación:

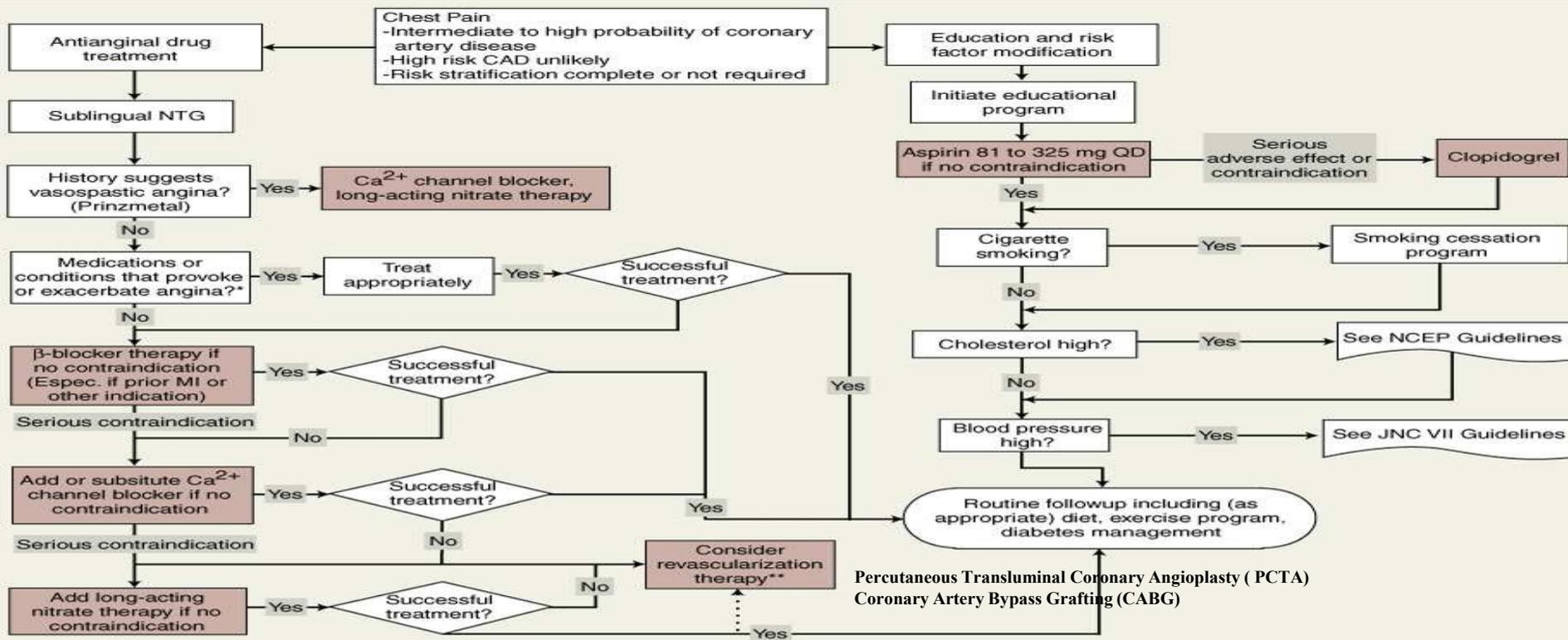
9.-Clopidogrel puede ser sustituido cuando la aspirina está absolutamente contraindicado (Clase IIa, nivel B).

10.-Antagonistas del calcio no dihidropiridinas (acción prolongada) pueden usarse en lugar de los beta bloqueantes como terapia inicial (Clase IIa, nivel B).

11.-IECAs se recomienda para los pacientes con CI y otras enfermedades vasculares (Clase IIa, Nivel B).

12.-Anticoagulación con warfarina, además de la aspirina, es recomendable, pero el sangrado puede aumentar (Clase IIb, nivel B).

TRATAMIENTO ANGINA DE PECHO ESTABLE



*Conditions that exacerbate or provoke angina

Medications:

- Vasodilators
- Excessive thyroid replacement
- Vasoconstrictors

Other medical problems:

- Profound anemia
- Uncontrolled hypertension
- Hyperthyroidism
- Hypoxemia

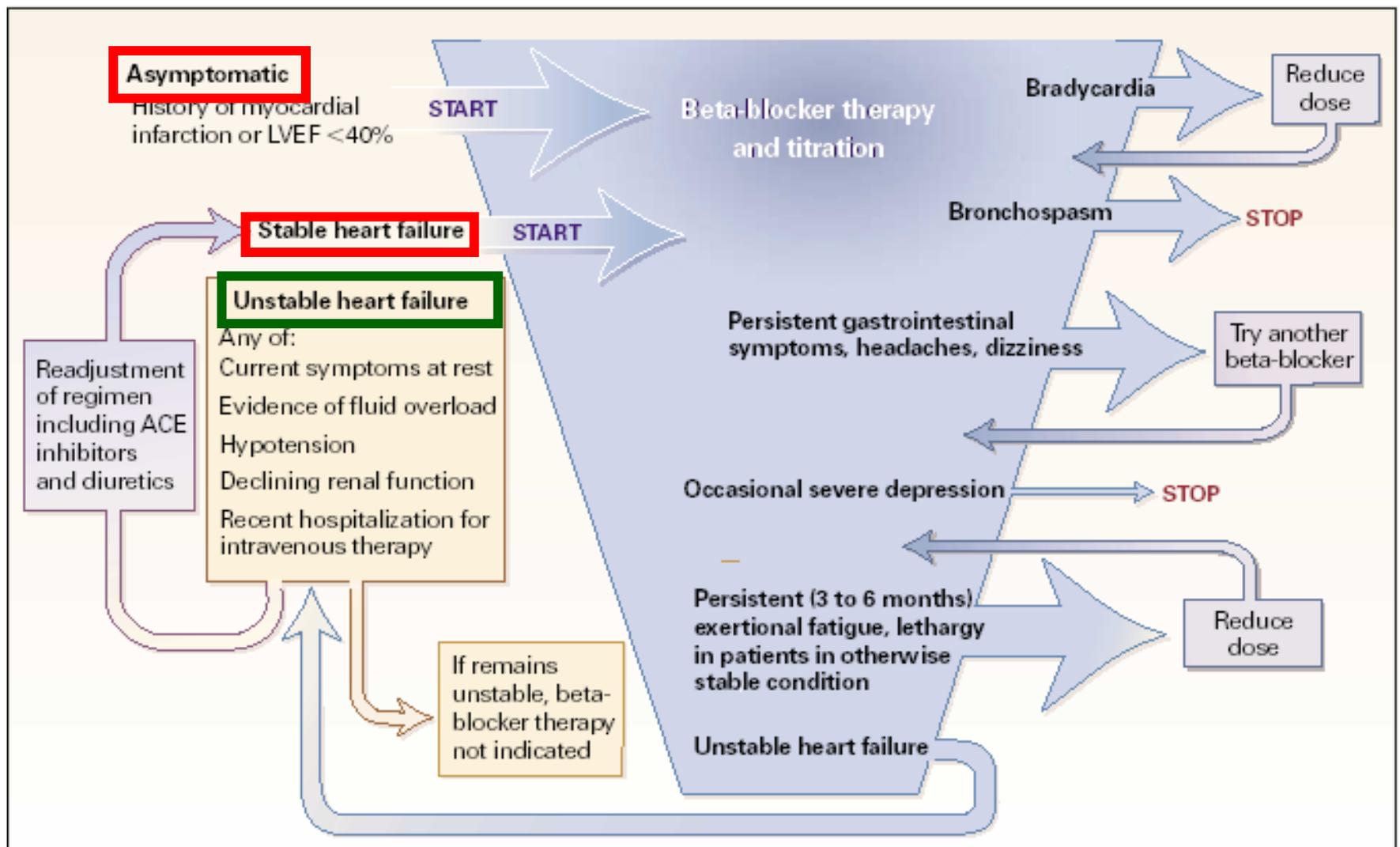
Other cardiac problems:

- Tachyarrhythmias
- Bradyarrhythmias
- Valvular heart disease (espec. AS)
- Hypertrophic cardiomyopathy

**At any point in this process, based on coronary anatomy, severity of anginal symptoms, and patient preferences, it is reasonable to consider evaluation for coronary revascularization. Unless a patient is documented to have left main, three-vessel, or two-vessel coronary artery disease with significant stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery, there is no demonstrated survival advantage associated with revascularization in low-risk patients with chronic stable angina; thus, medical therapy should be attempted in most patients before considering PTCA or CABG.

TRATAMIENTO DE VASOESPASMO CORONARIO Y ANGINA VARIANTE

- Angina Prinzmetal, angina variante, cursa con elevación de segmento ST y más comúnmente se resuelve sin progresión a IM. Los pacientes que presentan angina variante suelen ser más jóvenes, con menos riesgo coronario, más comúnmente son fumadores. La hiperventilación, ejercicio, exposición al frío de pacientes con este tipo de angina puede precipitar ataques.
- Todos los pacientes deben recibir tratamiento para los ataques agudos y mantener de forma profiláctica el tratamiento durante 6-12 meses después del episodio inicial, factores agravantes como el alcohol o el consumo de cocaína y tabaco se deben suspender.
- Los nitratos son la base del tratamiento, y la mayoría de los pacientes responden rápidamente a nitroglicerina sublingual o dinitrato de isosorbide. Nitroglicerina IV puede ser útil para pacientes que no responden a las preparaciones sublinguales.
- Antagonistas de los canales de calcio parecen ser más eficaces, de hecho algunos autores los consideran los fármacos de elección para la angina variante, útiles en monoterapia pero si intolerancia o no respondedor puede añadirse nitratos. La terapia de combinación con nifedipino más diltiazem o nifedipino más el verapamil podría ser útil en pacientes que no responden a un solo fármaco.
- β-bloqueantes tienen poco o ningún papel en el tratamiento de la angina variante tanto que pueden inducir la vasoconstricción coronaria y prolongar la isquemia.



A Funnel Diagram Showing Use of Beta-Blocker Therapy in Patients with a History of Myocardial Infarction, Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction, or Stable Heart Failure.

For asymptomatic left ventricular dysfunction without coronary artery disease, beta-blockers are not currently recommended, but ongoing trials are deemed likely to show benefit. LVEF denotes left ventricular ejection fraction, and ACE angiotensin-converting enzyme.

EVALUACION DE LOS RESULTADOS TERAPEUTICOS

- Medidas subjetivas en respuesta al tratamiento incluyen el número de episodios dolorosos, dosis de nitroglicerina de acción rápida utilizada, y alteraciones en las actividades de la vida diaria (por ejemplo, número de escaleras subidas sin dolor).
- Medidas objetivas incluyen Frecuencia cardiaca, presión arterial, y el $DP = \text{doble producto}$ (Frecuencia cardiaca \times Presión sistólica) como una medida de la demanda de oxígeno
- Otras medidas objetivas incluyen cambios en el ECG en reposo durante el ejercicio, monitorización ambulatoria de ECG.
- Seguimiento de los principales efectos adversos: Dolor de cabeza y mareos con los nitratos, la fatiga y el cansancio con β -bloqueantes; y edema periférico, estreñimiento y mareo con los antagonistas de canales de calcio
- El ECG es muy útil. Desviaciones del segmento ST son muy importantes, y se relaciona con la gravedad de la isquemia.
- Test de tolerancia al ejercicio, es muy útil pero debido al gasto y el tiempo necesario para realizar esta prueba pueda impedir su uso rutinario.
- Un plan integral incluye la monitorización de perfil lipídico, glucosa plasmática en ayunas, pruebas de función tiroidea, hemoglobina / hematocrito, y electrolitos.
- Para la Angina variante, la reducción de los síntomas y el consumo de nitroglicerina documentado de forma ambulatoria en un diario por el paciente ayuda a la interpretación de objetivo junto con los datos obtenidos de los registros de ECG ambulatorios, Evidencia de eficacia incluye la reducción de los eventos isquémicos, normalización del segmento ST, siendo una Evidencia adicional es una reducción del número de ataques de angina que requiere hospitalización, y la ausencia de infarto de miocardio y muerte súbita.

	Clinical Recommendations
Blood pressure measurement	A blood pressure reading is recommended at every visit. Recommended blood pressure management targets are ≤ 130 mm Hg systolic (Class I Recommendation, Level A Evidence) and ≤ 85 mm Hg diastolic for patients with CAD coexisting condition (e.g., diabetes, heart failure, or renal failure) and $< 140/90$ mm Hg for patients with CAD and no coexisting condition.
Lipid profile	A lipid profile is recommended and should include total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglycerides. (Class I Recommendation, Level C Evidence)
Symptom and activity assessment	Regular assessment of patients' anginal symptoms and levels of activity is recommended. (Serves as a basis for treatment modification.)
Smoking cessation	Smoking status should be determined and smoking cessation counseling and interventions are recommended. (Class I Recommendation, Level B Evidence)
Antiplatelet therapy^d	Routine use of aspirin is recommended in the absence of contraindications. If contraindications exist, other antiplatelet therapies may be substituted. (Class I Recommendation, Level A Evidence)
<i>Denominator exclusion</i>	
Documentation of medical reason(s) ^b for not prescribing antiplatelet therapy; documentation of patient reason(s) ^c for not prescribing antiplatelet therapy	
Drug therapy for lowering LCL-cholesterol	The LCL-C treatment goal is < 100 mg/dL. Persons with established coronary heart disease (CHD) who have a baseline LCL-C ≥ 130 mg/dL should be started on a cholesterol-lowering drug simultaneously with therapeutic lifestyle changes and control of nonlipid risk factors. (Class I Recommendation, Level A Evidence)
<i>Denominator exclusion</i>	
Documentation that a statin was not indicated; ^e documentation of medical reason(s) ^b for not prescribing a statin; documentation of patient reason(s) ^c for not prescribing statin	
β-blocker therapy—prior myocardial infarction (MI)	β -Blocker therapy is recommended for all patients with prior MI in the absence of contraindications. (Class I Recommendation, Level A Evidence)
<i>Denominator inclusion</i>	
Prior MI	
<i>Denominator exclusion</i>	
Documentation that a β -blocker was not indicated; documentation of medical reason(s) ^b for not prescribing a β -blocker; documentation of patient reason(s) ^c for not prescribing a β -blocker	
ACE inhibitor therapy	ACE inhibitor use is recommended in all patients with CAD who also have diabetes and/or LVSD (Class I Recommendation, Level A Evidence)
<i>Denominator inclusion</i>	
Patient with CAD who also has diabetes and/or left ventricular systolic dysfunction (LVSD) (left ventricular ejection fraction [LVEF] $< 40\%$ or moderately or severely depressed left ventricular systolic function)	ACE inhibitor use is also recommended in patients with CAD or other vascular disease (Class IIa Recommendation, Level B Evidence)
<i>Denominator exclusion</i>	
Documentation that ACE inhibitor was not indicated (e.g., patients on angiotensin receptor blockers [ARB]); documentation of medical reason(s) ^b for not prescribing ACE inhibitor; documentation of patient reason(s) ^c for not prescribing ACE inhibitor	
Screening for diabetes^g	Screening for diabetes is recommended in patients who are considered high risk (e.g., CAD) (Class I Recommendation, Level A Evidence)
<i>Denominator exclusion</i>	
Patients with documented diabetes	

TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

La decisión de realizar ICP (intervención coronaria percutánea) o CABG para la revascularización se basa en la extensión de la enfermedad coronaria así como la ubicación de la estenosis y función ventricular

Ver diapositiva nº 39

TABLE 23-7

Recommended Mode of Coronary Revascularization

Extent of Disease	Treatment	Class/Level of Evidence
Left main disease, ^a candidate for CABG	CABG PCI	I/A III/C
Left main disease, not a candidate for CABG	PCI	IIb/C
Three-vessel disease with EF < 0.50	CABG	I/A
Multivessel disease including proximal LAD with EF < 0.50 or treated diabetes	CABG	I/A
Multivessel disease with EF > 0.50 and without diabetes	PCI	IIb/B
One- or two-vessel disease without proximal LAD but with large areas of myocardial ischemia or high-risk criteria on noninvasive testing (see text)	PCI	I/A
One-vessel disease with proximal LAD	CABG or PCI	I/B
One- or two-vessel disease without proximal LAD with small area of ischemia or no ischemia on noninvasive testing	CABG or PCI	IIa/B III/C
Insignificant coronary stenosis	CABG or PCI	III/C

TABLE 23-9 Pharmacologic Management of Percutaneous Coronary Intervention

Antiplatelet and antithrombotic adjunctive therapies for PCI—oral antiplatelet therapy

Class I

1. Patients already taking daily chronic aspirin therapy should take 75 to 325 mg of aspirin before the PCI procedure is performed. (Level of Evidence: A)
2. Patients not already taking daily chronic aspirin therapy should be given 300–325 mg of aspirin at least 2 hours and preferably 24 hours before the PCI procedure is performed. (Level of Evidence: C)
3. After the PCI procedure, in patients with neither aspirin resistance, allergy, nor increased risk of bleeding, aspirin 325 mg daily should be given for at least 1 month after bare-metal stent implantation, 3 months after sirolimus-eluting stent implantation, and 6 months after paclitaxel-eluting stent implantation, after which daily chronic aspirin use should be continued indefinitely at a dose of 75 to 162 mg. (Level of Evidence: B)
4. A loading dose of clopidogrel should be administered before PCI is performed. (Level of Evidence: A) An oral loading dose of 300 mg, administered at least 6 hours before the procedure, has the best established evidence of efficacy. (Level of Evidence: B)
5. In patients who have undergone PCI, clopidogrel 75 mg daily should be given for at least 1 month after bare-metal stent implantation (unless the patient is at increased risk for bleeding; then it should be given for a minimum of 2 weeks), 3 months after sirolimus stent implantation, and 6 months after paclitaxel stent implantation, and ideally up to 12 months for patients who are not at high risk of bleeding. (Level of Evidence: B)

A daily dose of 75 mg of aspirin has been shown to result in improved cardiovascular outcomes similar to daily doses of 325 mg but with fewer bleeding complications.

Higher doses of aspirin are recommended for patients not already taking aspirin therapy immediately before PCI procedures.

The doses and duration of aspirin therapy recommended herein and derived from those used for US Food and Drug Administration approval of the specific stent types noted in the recommendation. Daily chronic aspirin therapy is based on recommendations in the ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction and evidence indicating that aspirin therapy in dosages as low as 75 mg per day yields outcomes similar to those achieved with 325 mg per day but with fewer side effects.

Clopidogrel is an important adjunctive therapy for patients undergoing PCI with stent placement. The best evidence of efficacy exists for 300 mg given at least 6 hours before PCI is performed.

Clopidogrel therapy in the dosage of 75 mg daily should be given after stent placement to all patients. The duration of therapy varies for each stent and is based on data from clinical trials used for U.S. Food and Drug Administration approval of that stent.

Class IIa

1. If clopidogrel is given at the time of procedure, supplementation with GP IIb/IIIa receptor antagonists can be beneficial to facilitate earlier platelet inhibition than with clopidogrel alone. (Level of Evidence: B)
2. For patients with an absolute contraindication to aspirin, it is reasonable to give a 300 mg loading dose of clopidogrel, administered at least 6 hours before PCI, and/or GP IIb/IIIa antagonists, administered at the time of PCI. (Level of Evidence: C)
3. When a loading dose of clopidogrel is administered, a regimen of greater than 300 mg is reasonable to achieve higher levels of antiplatelet activity more rapidly, but the efficacy and safety compared with a 300-mg loading dose are less established. (Level of Evidence: C)
4. It is reasonable that patients undergoing brachytherapy be given daily clopidogrel 75 mg indefinitely and daily aspirin 75 to 325 mg indefinitely unless there is significant risk for bleeding. (Level of Evidence: C)

Class IIb

For patients in whom subacute thrombosis may be catastrophic or lethal (unprotected left main, bifurcating left main, or last patent coronary vessel), platelet aggregation studies may be considered and the dose of clopidogrel increased to 150 mg/day if less than 50% inhibition of platelet aggregation is demonstrated. (Level of Evidence: C)

Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors

Class I

For patients with UA/NSTEMI undergoing PCI without clopidogrel administration, a C IIb/IIIa inhibitor (abciximab, eptifibatid, or tirofiban) should be administered. (Level of Evidence: A) It is acceptable to administer the GP IIb/IIIa inhibitor before performance of the diagnostic angiogram ("upstream treatment") or just before PCI ("in-lab treatment").

When clopidogrel is given at the time of a PCI procedure, supplementation with glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists can be beneficial, especially among high-risk patients.

A significant number of patients will have resistance to aspirin. The strongest evidence for clopidogrel benefit exists for doses of 300 mg given at least 6 hours before the procedure.

Many patients receive clopidogrel therapy at the time of PCI in dosages greater than 600 mg. Although more pronounced inhibition of platelet function has been demonstrated for doses of clopidogrel greater than 300 mg, the safety of these higher doses and their benefits on clinical outcome are not fully established.

Subacute or later thrombosis has been observed for patients undergoing brachytherapy, and for this reason long-term antiplatelet therapy is recommended.

Clopidogrel resistance is a significant problem, and owing to its contribution to catastrophic clinical outcomes, the Writing Committee recommends studies be performed with increases in clopidogrel dose being recommended for use in those with higher risk lesions.

This recommendation and phrasing are compatible with the ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Myocardial Infarction and current evidence from randomized clinical trials. The benefits of GP IIb/IIIa inhibition are especially efficacious when clopidogrel is not given.

(continued)

TABLE 23-9 Pharmacologic Management of Percutaneous Coronary Intervention (continued)**Class IIa**

1. For patients with UA/NSTEMI undergoing PCI with clopidogrel administration, it is reasonable to administer a GP IIb/IIIa inhibitor (abciximab, eptifibatide, or tirofiban). (Level of Evidence: B)

It is acceptable to administer the GP IIb/IIIa inhibitor before performance of the diagnostic angiogram ("upstream treatment") or just before PCI ("in-lab treatment").

2. In patients with STEMI undergoing PCI, it is reasonable to administer abciximab as early as possible. (Level of Evidence: B)
3. In patients undergoing elective PCI with stent placement, it is reasonable to administer a GP IIb/IIIa inhibitor (abciximab, eptifibatide, or tirofiban). (Level of Evidence: B)

Class IIb

In patients with STEMI undergoing PCI, treatment with eptifibatide or tirofiban may be considered. (Level of Evidence: C)

Antithrombotic therapy**Unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, and bivalirudin****Class I**

1. Unfractionated heparin should be administered to patients undergoing PCI. (Level of Evidence: C)
2. For patients with heparin-induced thrombocytopenia, it is recommended that bivalirudin or argatroban be used to replace heparin. (Level of Evidence: B)

Class IIa

1. It is reasonable to use bivalirudin as an alternative to unfractionated heparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists in low-risk patients undergoing elective PCI. (Level of Evidence: B)
2. Low-molecular-weight heparin is a reasonable alternative to unfractionated heparin in patients with UA/NSTEMI undergoing PCI. (Level of Evidence: B)

Class IIb

Low-molecular-weight heparin may be considered as an alternative to unfractionated heparin in patients with STEMI undergoing PCI. (Level of Evidence: B)

Recommendation has been added for consistency with the ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction.

Phrasing has been changed to reflect current terminology, especially in a high-risk patient.

Recommendation has been added for consistency with the ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction.

Phrasing has been changed to reflect current terminology.

Bivalirudin and argatroban are established therapies in place of heparin among patients with heparin-induced thrombocytopenia.

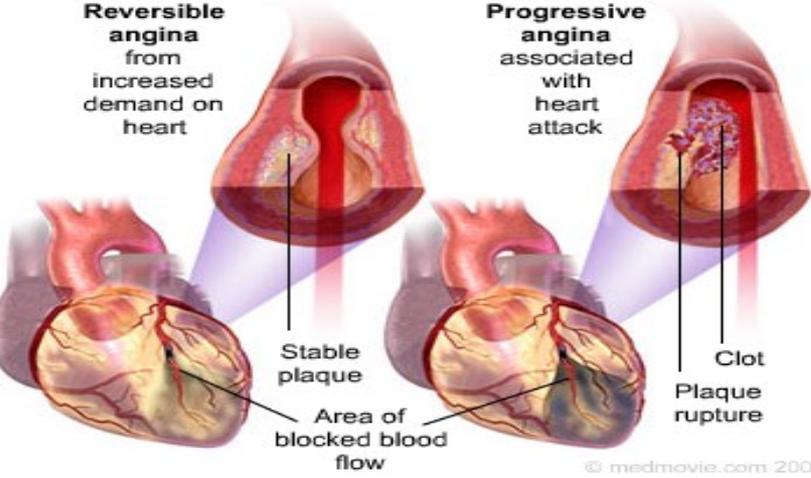
New recommendation is based on data from a clinical trial (REPLACE-2) indicating bivalirudin is an acceptable alternative to heparin and GP IIb/IIIa antagonists in low-risk patients undergoing PCI.

Recommendation from the ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Myocardial Infarction has been approved by this Writing Committee and included in these guidelines for consistency.

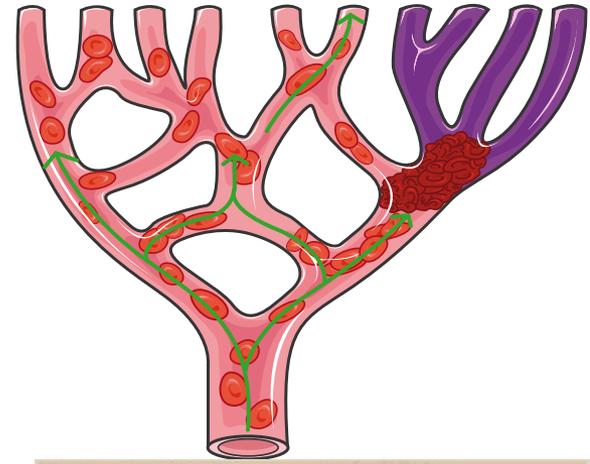
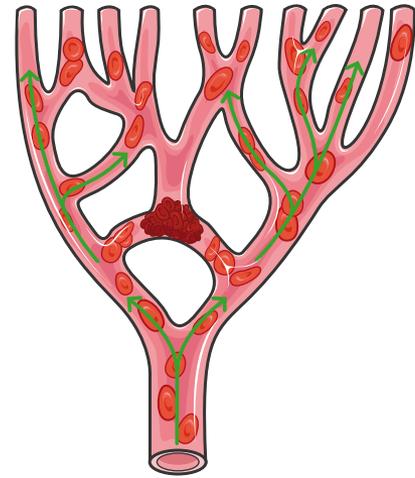
Recommendation from the ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction has been approved by this Writing Committee and included in these guidelines for consistency.

Reversible angina
from
increased
demand on
heart

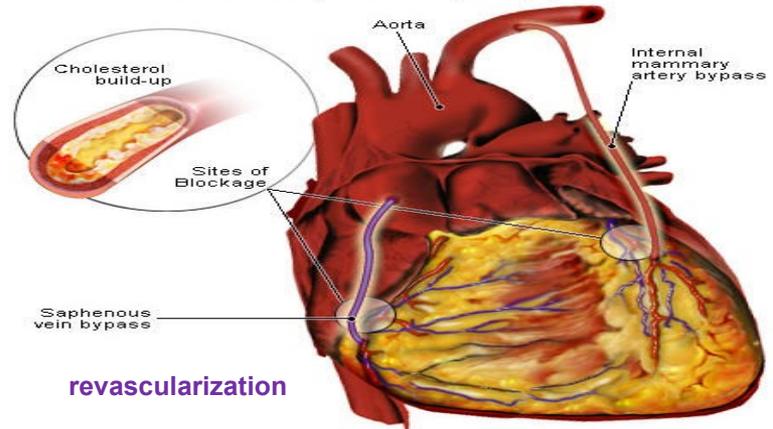
Progressive angina
associated
with
heart
attack



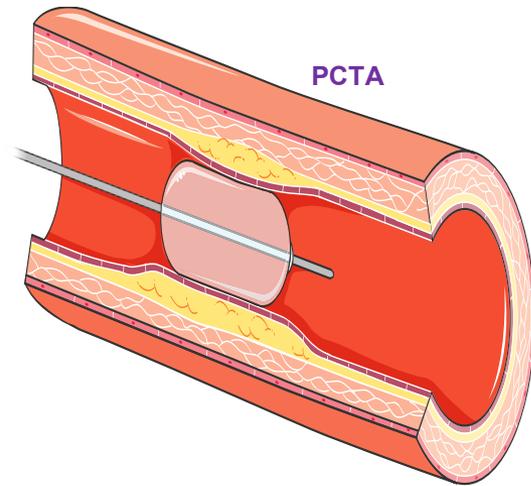
© medmovie.com 2004



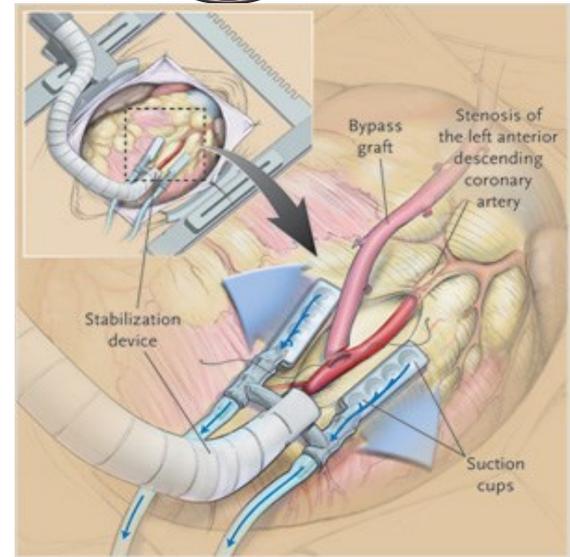
Coronary Artery Bypass



revascularization



PCTA



STENT

