

## La nueva era de los nitratos

JORGE EDUARDO CALIFANO

Los nitratos orgánicos por vía oral o sublingual fueron tradicionalmente drogas de primera elección en la prevención y reversión de la angina de pecho y de la insuficiencia cardíaca congestiva. Su empleo en terapéutica cardiovascular data de aproximadamente 100 años y ya en 1905 Stewart describía sus particularidades farmacológicas, sobre la base de las observaciones recogidas en los operarios que tomaban contacto con la nitroglicerina en la industria bélica.<sup>1</sup>

La aparición de los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio fue relegando paulatinamente el empleo de los nitratos orgánicos en el tratamiento de la isquemia miocárdica. Esta situación es perfectamente explicable por la favorable expectativa que generan las nuevas familias de fármacos, pero ahora sabemos que hubo otra razón: el desconocimiento de los mecanismos de tolerancia a los nitratos que provocaban una reducción importante o la anulación de sus efectos farmacológicos debido a una administración inadecuada. No obstante, la correcta posología de los nitratos orgánicos y de la nitroglicerina transdérmica no ha sido el único motivo del "revival" de la nitroterapia en los últimos años: el reconocimiento de que las células endoteliales producen una sustancia vasodilatadora, el EDRF (*endothelium derived relaxing factor*), de naturaleza química similar al óxido nítrico (punto final del metabolismo de todos los nitratos), y el descubrimiento de su efecto antiagregante plaquetario, son razones que justifican el notable interés y la abundante información bibliográfica que ha provocado este tema.<sup>2,3</sup>

### MECANISMO DE ACCION DE LOS NITRATOS

La fisiología particular de la isquemia miocárdica en cada individuo al parecer no determina la respuesta al tratamiento con nitratos. En los pacientes que presentan trastornos en la oferta de oxígeno al miocardio (angina vasoespástica), la nitroglicerina es efectiva previniendo o revirtiendo el espasmo coronario. En los casos en

que la angina de pecho se relaciona con incrementos transitorios en la demanda miocárdica de oxígeno, la nitroglicerina es eficaz tanto por la venodilatación con reducción de la precarga, como por la disminución de la poscarga ventricular izquierda por medio de la vasodilatación arterial periférica. La reducción de la pre y poscarga disminuye la demanda de oxígeno por descenso del volumen ventricular izquierdo y de la tensión parietal (que a su vez favorece el flujo diastólico coronario). En los pacientes con angina mixta, en la que se asocian una obstrucción parcial por placa aterosclerótica y una vasoconstricción coronaria inmediata, la nitroglicerina actúa en relación a ambos mecanismos patogénicos.

Existe un 10 a 15% de pacientes con angina de pecho que no responden desde un comienzo a la terapéutica con nitratos. Las razones pueden ser dos: a) una dosis baja para determinados pacientes que responderían a una dosis más alta. Se ha comprobado que aumentando la dosis de nitroglicerina endovenosa casi todos los pacientes llegan a reducir la presión capilar pulmonar. Por otra parte, debemos tener presente que la respuesta hemodinámica a la nitroglicerina endovenosa puede obtenerse en diferentes individuos con dosis 20 veces distintas; b) una dosis alta que por una respuesta hipotensora excesiva provoca reducción en la perfusión coronaria.

La nitroglicerina y los demás nitratos orgánicos ejercen su efecto a través de una cascada de cambios bioquímicos. El punto final del metabolismo de todas las drogas nitrovasodilatadoras es el óxido nítrico que a nivel del músculo liso vascular reacciona con los grupos sulfhidrilo formando nitrosotioles que estimulan a la guanilato ciclasa, transformando guanidil trifosfato en guanidil monofosfato cíclico (GMPc), que a su vez activa una proteína quinasa GMPc dependiente; por medio de esta proteína quinasa se desfosforila una cadena liviana de miosina, produciéndose la vasodilatación.

Como ya dijéramos, los nitratos orgánicos presentan el mismo mecanismo de acción que

el vasodilatador endógeno vascular EDRF. La liberación de este vasodilatador sucede cuando las células endoteliales se ven expuestas a estímulos de acetilcolina, trombina, serotonina, bradicinina, histamina, etc., estando limitada o anulada no sólo en las arterias con lesiones visibles en la coronariografía, sino aun en aquellas aparentemente sanas que presentan un proceso de aterogénesis con compromiso de la estructura endotelial.<sup>4</sup> Esta circunstancia es de enorme interés dado que los nitratos orgánicos actuarían como sustitutos fisiológicos del EDRF e incluso hay evidencia de que en los segmentos coronarios enfermos existiría una sensibilidad aumentada a los nitratos, determinando un efecto vasodilatador específicamente localizado donde es más necesario.<sup>5, 6</sup>

Al tradicional efecto vasodilatador de estas drogas se ha agregado en fecha reciente la evidencia de un potente efecto antiplaquetario que amplía su utilidad e indicaciones en el tratamiento de la isquemia miocárdica. Se demostró que el S-nitrosotiol (formado por la unión del óxido nítrico y un grupo sulfhidrilo) es un potente activador de la guanilato ciclasa plaquetaria. La activación de ésta aumenta el GMPc plaquetario, que provoca inhibición del flujo cálcico y en consecuencia reducción de la unión del fibrinógeno al receptor glicoproteína IIb/IIIa. Dado que la unión del fibrinógeno es esencial para la agregación plaquetaria, su inhibición es el mecanismo crítico para impedir la misma. La acción sobre el proceso trombótico secundario a la activación plaquetaria permitiría a los nitratos actuar en la prevención de los síndromes coronarios agudos.

### TOLERANCIA A LOS NITRATOS

Los individuos con buena respuesta inicial a los nitratos y que los reciben en forma continua pueden obtener paulatinamente menor efecto antianginoso. Esto se conoce como "tolerancia a los nitratos". Esta circunstancia fue reconocida empíricamente hace muchísimos años<sup>1</sup> y todos la hemos comprobado en aquellos pacientes en quienes al cabo de pocos días desaparecían las cefaleas pulsátiles características. Sin embargo, la ratificación científica se obtuvo hace pocos años cuando se demostró que la eficacia terapéutica de los parches de nitroglicerina colocados durante 24 horas se reducía de manera significativa o se anulaba en los estudios de seguimiento a largo plazo.<sup>7, 8</sup> Estos trabajos nos permitieron reconocer que la tolerancia se relaciona con la constancia en las concentraciones plasmáticas de nitratos.

Empero, ¿cuál es la razón por la que los nitratos se comportan en forma opuesta a la mayoría de los fármacos, que precisamente brindan su mayor eficacia con niveles plasmáticos estables? El mecanismo de la tolerancia resulta todavía controvertido; las teorías que pretenden explicarla abarcan dos campos: unas se basan en la falta de efecto de la droga sobre el músculo liso vascular y otras la atribuyen a mecanismos contrarreguladores de tipo sistémico.

La **teoría vascular** postula que la tolerancia se debería a una depleción de los grupos sulfhidrilo por exposición continua a los nitratos.<sup>9, 10</sup> Esta hipótesis estaría avalada por los trabajos de Parker que demostraron mayores niveles plasmáticos de dinitrato de isosorbide en los pacientes con respuesta atenuada a largo plazo que en los respondedores plenos.<sup>11</sup> Sin embargo, con la administración simultánea de drogas que aportan grupos sulfhidrilo (la N-acetilcisteína y la L-metionina) se obtuvieron resultados opuestos.<sup>12, 13</sup>

La **teoría sistémica** establece que la expansión del volumen plasmático disminuiría los efectos hemodinámicos de la vasodilatación o bien que mecanismos neurohormonales (liberación de catecolaminas o activación del sistema renina-angiotensina) neutralizarían los efectos vasodilatadores de los nitratos.

Parker ha demostrado que la administración continua de nitroglicerina determina una respuesta contrarreguladora con retención de sodio y expansión del volumen plasmático; esto ocurre a las pocas horas de iniciado el tratamiento y se puede demostrar simplemente por una caída en el hematocrito.<sup>14</sup> A su vez, Sussex ha comprobado que la administración simultánea de un diurético es capaz de prevenir la tolerancia al empleo de dinitrato de isosorbide cada 6 horas.<sup>15</sup> Asimismo, Muiesan ha revelado que en los pacientes poco respondedores a la nitroglicerina hay una elevación significativa de la noradrenalina y de los valores de aldosterona y renina plasmática con respecto a los respondedores.<sup>16</sup> Sin embargo, Dakak no obtuvo neutralización de la tolerancia con el empleo simultáneo de captopril.<sup>17</sup>

En síntesis, el mecanismo de la tolerancia permanece aún indefinido. Cada vez parece más probable que coexisten diversos mecanismos que la determinan. La contribución relativa de los mismos puede diferir en los distintos lechos vasculares. Por ejemplo, la adaptación neurohormonal parece desempeñar un papel dominante en la tolerancia arterial, mientras que la adap-

tación celular sería de mayor significación con relación a la tolerancia venosa.<sup>18</sup> Lo que no está aún claro es si el mecanismo de tolerancia en el lecho arterial coronario se comporta como en el resto del árbol arterial o como en el sistema venoso.

### ESTRATEGIA PARA EVITAR LA TOLERANCIA

El reconocimiento de la tolerancia a los nitratos planteó la necesidad de encontrar una forma de administración que permitiera soslayar este serio problema. Como la tolerancia es consecuencia de los niveles plasmáticos estables de nitratos, se postuló la posibilidad de evitarla utilizando una terapia intermitente.

Numerosos trabajos publicados entre 1985 y 1990 compararon los efectos a largo plazo de los parches de nitroglicerina colocados en forma continua e intermitente.<sup>19-23</sup> La tolerancia no se desarrolla si se utiliza el parche de nitroglicerina sólo 12 de las 24 horas diarias, aunque algunos autores admiten que sería suficiente un intervalo libre de nitratos de 6 a 8 horas. Dado que en pacientes con angina de esfuerzo estable se demostró una baja frecuencia de depresión del segmento ST en el período comprendido entre la medianoche y las 7.00 horas, está justificada la remoción del parche durante el sueño por tratarse del momento de más bajo riesgo del día.

El concepto de terapia intermitente también ha modificado los esquemas de administración de las formas farmacéuticas por vía oral.<sup>24, 25</sup> El dinitrato de isosorbide debe administrarse 3 veces por día (tercera dosis a los 18.00 horas); el mononitrato de isosorbide 2 veces por día (segunda dosis a las 14.00 horas) y el mononitrato de isosorbide de liberación prolongada 1 vez diaria.

La terapia intermitente no determina la reaparición de las cefaleas (el efecto adverso más molesto de la nitroterapia). Mientras la acción antianginosa se vincula sobre todo con los efectos venosos de los nitratos, las cefaleas parecen depender de sus acciones a nivel del lecho arterial.

Se ha postulado que la terapia intermitente puede desencadenar el "fenómeno de rebote", similar a los episodios de infarto de miocardio y muerte súbita comprobados en los operarios de la industria bélica que cesaban bruscamente su exposición a los nitratos.<sup>26</sup> Al respecto, Fox no encontró evidencia de exacerbación de la isquemia silente nocturna en pacientes que utilizaron parches de nitroglicerina durante las 12 horas diurnas.<sup>27</sup>

### CONCLUSIONES

Los nitratos orgánicos vuelven a ocupar un lugar significativo en la terapéutica cardiovascular. La investigación básica y clínica de los últimos años ha permitido reconocer sus características tan particulares de farmacodinamia y biodisponibilidad, que exigen su administración bajo ciertas normas específicas para obtener un efecto óptimo en forma permanente.

### BIBLIOGRAFIA

1. Stewart DD: Tolerance to nitroglycerin. *J Am Med Ass* 1905; 44: 1678-1679.
2. Tschudi M: Importance of endothelium-derived nitric oxide in porcine coronary resistance arteries. *Am J Physiol* 1991; 260: H13.
3. Loscalzo J: Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. *Am J Cardiol* 1992; 70 (8): 18B-22B.
4. Luscher TF: Endothelium-derived relaxing and contracting factors: potential role in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1989; 10: 847-857.
5. Vanhoutte PM: Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation* 1989; 80: 1-9.
6. Raffenberg W: Competition between endothelium-dependent and nitroglycerin induced coronary vasodilation. *Z Kardiol* 1989; 78 (Suppl 2): 45-47.
7. Muiresan G: A multicenter trial of transdermal nitroglycerin exercise-induced angina: individual antianginal response after repeated administration. *Am Heart J* 1986; 112: 233-238.
8. Packer M: Factors limiting the response to transdermal nitroglycerin in severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57: 260.
9. Ahlner J: Nitrates: mode of action at a cellular level. *Drugs* 1987; 33 (Suppl 4): 32-38.
10. Romanin C: Tolerance to nitroglycerin is caused by reduced guanylate cyclase activation. *J Molec Cellul Cardiol* 1989; 21: 41-48.
11. Parker JO: Antianginal efficacy of a new nitroglycerin patch. *Europ Heart J* 1989; 10 (Suppl A): 43-49.
12. Ghio S: Different susceptibility to the development of nitroglycerin tolerance in the arterial and venous circulation in humans. Effects of N-acetylcysteine administration. *Circulation* 1992; 86 (3): 798-802.
13. Munzel T: Mechanisms of interaction between the sulfhydryl precursor L-methionine and glyceryl trinitrate. *Circulation* 1992; 86 (3): 995-1003.
14. Parker JO: Neurohumoral responses and the haemodynamic adaptation to nitrates. *Circulation* 1990; 82 (Suppl III): 200.
15. Sussex BA: Nitrate tolerance is modified by diuretic treatment. *Circulation* 1990; 82 (Suppl III): 200.
16. Muiresan ML: Transdermal nitroglycerin may activate adrenergic and renin-aldosterone systems. Effect on effort tolerance in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 184.
17. Dakak N: Failure of captopril to prevent nitrate tolerance in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66 (5): 608-613.
18. Cowan JC: Heterogeneity of nitrate tolerance. In: Reazakovic D, Alpert JS (eds): Nitrate therapy and nitrate tolerance: current concepts and controversies. Karger, Basel, 1992.
19. De Mols H: Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1988; 13 (4): 786-793.
20. Reiniger G: Persistent antiischemic effects of nitg-patches through interval treatment with increasing nitroglycerin plasma levels. *Europ Heart J* 1989; 10 (Abst Suppl): 74, 358.

21. Luke R: Transdermal nitroglycerin in angina pectoris: efficacy of intermittent application. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 642-646.
22. Rudolph W: Effectiveness of interval nitrate therapy in angina pectoris. *Europ Heart J* 1989; 10 (Suppl A): 50-55.
23. Reichek N: Intermittent nitrate therapy in angina pectoris. *Europ Heart J* 1989; 10 (Suppl A): 7-10.
24. Parker JO: Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *N Engl J Med* 1987; 316: 1440-1444.
25. Wisenberg G: Sustained effect of and lack of development of tolerance to controlled-release isosorbide-5-mononitrate in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 64: 569-576.
26. Lange RL: Nonatheromatous ischemic heart disease following withdrawal from chronic industrial nitroglycerin exposure. *Circulation* 1972; 42: 666-678.
27. Fox KM: Avoidance of tolerance and lack of rebound with intermittent dose titrated transdermal glyceryl nitrate. *Br Heart J* 1991; 66: 151-155.