

## CAPÍTULO XV FARMACOLOGÍA EN HEMODINÁMICA



### TEMA 56.

## TEST FARMACOLÓGICOS EN HEMODINÁMICA: EPOPROSTENOL, SILDENAFILO Y ÓXIDO NÍTRICO.

*Rosa Nieves Rodríguez Hernández, M<sup>a</sup> Loreto Barroso Morales, Carmen Elia Sierra Hernández y Gisela Samarín Fernández  
Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC).  
Santa Cruz de Tenerife.*

### 56.1. Introducción.

Como hemos visto a lo largo de este manual, en las unidades o laboratorios de hemodinámica se realizan una amplia cantidad de procedimientos diagnósticos y terapéuticos que ayudan al cardiólogo en el manejo del paciente cardiológico en sus múltiples patologías.

Una de las razones por las que un paciente acude a estas unidades es la sospecha o presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) diagnosticada por métodos no invasivos, y que requiere la realización de un cateterismo cardíaco derecho (CCD) para su confirmación, evaluación del grado de deterioro hemodinámico, obtención de datos que participan en su pronóstico y para analizar la vasorreactividad de la circulación pulmonar. También se realiza a aquellos pacientes que presenten una hipertensión pulmonar desproporcionada para su patología izquierda o su patología pulmonar.

### 56.2. Cateterismo derecho en hipertensión pulmonar.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define por consenso como la presencia de una presión media en la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg en reposo, con presión capilar pulmonar enclavada normal, menor de 15 mmHg, y resistencias vasculares pulmonares superiores a 3mmHg/l/min (Unidades Wood)<sup>1</sup>.

La evaluación hemodinámica del paciente en estudio por hipertensión arterial pulmonar (HAP) es fundamental para el diagnóstico. De su resultado se obtiene información no sólo diagnóstica sino también pronóstica y terapéutica. A los pacientes con HAP idiopática (HAPI), HAP heredable y HAP asociada al uso de anorexígenos se les realizará, durante el CCD, el test de vasorreactividad para detectar a aquellos que puedan beneficiarse del tratamiento con altas dosis de un bloqueador de canales del calcio (BCC).

Ya se ha tratado en temas anteriores y de manera extensa la definición y clasificación de la hipertensión pulmonar así como la técnica para la realización del cateterismo cardíaco derecho, por lo que aquí vamos a abordar directamente el procedimiento de cateterismo cardíaco derecho en el caso de la HAP y el test de vasorreactividad.

El cateterismo derecho es un procedimiento seguro, con baja morbilidad (1,1%) y mortalidad (<0,055%) cuando se realiza en centros especializados. Cuando existen complicaciones suelen estar relacionadas con el acceso vascular (hematoma, hemotórax, etc.) y sólo raramente aparecen arritmias e hipotensión relacionadas con la medicación vasodilatadora utilizada en los test de vasorreactividad<sup>1</sup>.

El estudio consiste en la medición de presiones y de la saturación de oxígeno en muestras de sangre en el hemicorazón derecho, saturación de la sangre arterial sistémica y cálculo del gasto cardíaco (GC). El acceso será venoso, pudiendo utilizarse la vena subclavia, yugular, braquial o femoral. Se utilizan catéteres específicos destinados a la toma de presión; estos pueden ser rígidos (tipo Cournand) o flexibles con un balón en la punta que favorece la navegación con el flujo sanguíneo (tipo Swan-Ganz).

El estudio se realiza con el paciente ingresado, en situación estable y sin recibir medicación

vasodilatadora.

Los pacientes en tratamiento anticoagulante crónico deben haber suspendido o reducido la anticoagulación 48 horas antes para mantener un INR inferior a 1,8 y evitar hemorragias<sup>2</sup>.

Se realizará en la unidad de hemodinámica, con monitorización continua del ritmo cardíaco, saturación de oxígeno y de la presión arterial. Se debe registrar el peso, la talla y la hemoglobina del paciente. Se precisa de un consentimiento informado.

El paciente debe estar en ayunas y ligeramente sedado. El acceso inmediato a material de RCP avanzada debe estar garantizado.

Los datos que se han de recopilar son:

- Presión auricular derecha media (PADm).
- Presión sistólica, diastólica y telediastólica ventricular derecha (PSVD, PDVD y PTdVDM).
- Presión arterial pulmonar sistólica, diastólica y media (PSAP, PDAP y PAPm).
- Presión capilar pulmonar (PCP), que es tomada como estimación de la presión en la aurícula izquierda (AI) en ausencia de enfermedad venooclusiva. La PCP es probablemente el dato más importante a obtener en el CCD, por lo que su medición requiere meticulosidad. Debe medirse al final de la espiración de un ciclo respiratorio normal, estableciendo la media en 3 ciclos consecutivos. Se deben obtener registros enclavando el catéter en distintos lugares de ambas ramas de la arteria pulmonar<sup>2,3</sup>.

En los pacientes que presentan enfermedad cardíaca asociada, con ortopnea o con factores de riesgo asociados y en aquellos en que la medición de la PCP no es fiable en presencia de presiones elevadas en AP, se debe medir la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

Si se confirman las presiones elevadas en AP pero la PCP está entre valores normales o en el límite de la normalidad (15-18 mmHg), se debe descartar como causa de la HAP la disfunción diastólica del VI. Esto se realiza con el test de sobrecarga de volumen que consiste en infundir 1000cc de suero salino en 20 min (50ml/min) determinando cada 250cc la PCP y la PAPm. La sobrecarga se suspende cuando aparecen síntomas y/o cuando la PCP aumenta por encima de 18 mmHg<sup>4</sup>.

- Saturación de oxígeno mixta (SatO<sub>2</sub>AP) que es la saturación de la muestra obtenida en AP.
- Saturación de O<sub>2</sub> en VD.
- Saturación de O<sub>2</sub> sistémico (pulsioxímetro si no se hace cateterismo izquierdo u oximetría en raíz aórtica).
- Gasto cardíaco (GC) (termodilución o Fick) e índice cardíaco (IC).
- Resistencia vascular pulmonar (RVP) que expresa la resistencia al flujo entre las arterias pulmonares principales y los capilares pulmonares, se puede obtener directamente del aparato de gasto si se utiliza o calcularlo según la fórmula:

$$RVP = \frac{(PAPm - PCPm)}{GC}$$

Los polígrafos utilizados en hemodinámica nos facilitan los datos de GC, IC, y RVP registrando en el apartado correspondiente los datos de peso, talla, hemoglobina en sangre (Hb), frecuencia cardíaca (FC), presiones y saturaciones.

Es muy importante antes de empezar el estudio determinar un punto cero de referencia, posicionando el manómetro de presión a la altura media del tórax (línea media axilar) y mantener el correcto calibrado de la línea de presión durante todo el procedimiento.

### 56.3. Prueba de vasodilatación pulmonar aguda, óxido nítrico, epoprostenol, sildenafilo.

El objetivo principal del test de vasodilatación aguda es identificar a aquellos pacientes con HAP que podrían ser beneficiarios del tratamiento con fármacos bloqueantes de los canales de calcio (BCC).

Como podemos leer en la Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar<sup>1</sup>, “desde hace tiempo se sabe que la hipertrofia, la hiperplasia y la vasoconstricción de las células del músculo liso contribuyen a la patogénesis de la HAPI. Esto llevó, desde mediados

de los años ochenta, al uso de los vasodilatadores, principalmente de los BCC. Cada vez es más conocido el hecho de que sólo un pequeño número de pacientes con HAPI que muestran una respuesta favorable a la prueba aguda de vasorreactividad en el momento del CCD se benefician con los BCC”.

Para conocer la respuesta aguda a los vasodilatadores y en consecuencia la importancia del componente vasoconstrictor se ha diseñado el test de vasorreactividad.

**TABLA 1. Recomendaciones para las pruebas de cateterismo cardiaco derecho (A) y pruebas de vasorreactividad (B)**

	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>A</b>		
El CCD es aconsejable en todos los pacientes con HAP para confirmar el diagnóstico, evaluar la gravedad y cuando se plantee una terapia específica de fármaco para la HAP	I	C
El CCD debería realizarse para confirmar la eficacia de la terapia específica de fármaco para la HAP	IIa	C
El CCD debería realizarse para confirmar el deterioro clínico y como situación basal para la evaluación del efecto de la intensificación del tratamiento y/o combinación de la terapia	IIa	C
<b>B</b>		
La prueba de vasorreactividad es aconsejable en los pacientes con HAPI, HAP heredable y HAP asociada al uso de anorexígenos para detectar a los pacientes que puedan tratarse con altas dosis de un BCC	I	C
Una respuesta positiva a la prueba de vasorreactividad se define como una reducción de la PAP media $\geq 10$ mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAP media $\leq 40$ mmHg con un GC aumentado o invariable	I	C
La prueba de vasorreactividad debería realizarse solamente en centros de referencia	IIa	C
La prueba de vasorreactividad debería realizarse con óxido nítrico como vasodilatador	IIa	C
La prueba de vasorreactividad debería realizarse en otros tipos de HAP	IIb	C
La prueba de vasorreactividad puede realizarse con epoprostenol i.v. o adenosina i.v.	IIb	C
No se recomienda el uso de un BCC oral o i.v. CCB para la prueba aguda de vasorreactividad	III	C
No se recomienda la prueba de vasorreactividad para detectar a quienes puedan tratarse de manera segura con altas dosis de un BCC en pacientes con otros grupos de HP (grupos 2, 3, 4 y 5)	III	C
<sup>a</sup> Clase de recomendación.		
<sup>b</sup> Nivel de evidencia.		
Galíé N et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Versión corregida el 27 de abril de 2011 (1)		

La prueba de vasorreactividad es aconsejable en los pacientes con HAPI, HAP heredable y HAP asociada al uso de anorexígenos<sup>1</sup>.

No se recomienda la prueba de vasorreactividad en pacientes incluidos en otros grupos de HAP de la clasificación de Dana Point: grupos 2, 3, 4 y 5<sup>1</sup>.

No se hará en los casos en que el estudio hemodinámico demuestre la existencia de fallo cardíaco izquierdo (PCP > 15 mmHg), o si se sospecha estenosis mitral o enfermedad venooclusiva pulmonar.

Para que el test vasodilatador pulmonar agudo tenga capacidad de predecir la respuesta vasodilatadora pulmonar, es preciso que la PCP se encuentre en límites normales o al menos ser  $\leq 25$  mmHg, es decir, que el mayor componente de la HAP sea de origen precapilar. En caso contrario, los resultados pueden ser sesgados.

El test agudo vasodilatador debe realizarse con fármacos vasodilatadores pulmonares potentes pero de acción inmediata, corta duración, fáciles de administrar y con efectos sistémicos limitados.

Los fármacos más utilizados son el óxido nítrico (NO) inhalado, el epoprostenol y la adenosina por vía intravenosa (éstos últimos tienen un mayor efecto sistémico).

El iloprost inhalado y el sildenafil oral son también utilizados aunque pueden conllevar importantes efectos vasodilatadores. Su papel en la predicción de la respuesta a la terapia con BCC aún no ha quedado demostrado. Debido al riesgo de complicaciones potencialmente peligrosas para la vida, se recomienda no utilizar BCC por vía oral o i.v. como prueba aguda<sup>1</sup>.

Se considera una respuesta aguda positiva y, en consecuencia, que el paciente es respondedor cuando se observa un descenso en la PAPm  $\geq 10$  mmHg respecto a la inicial, siempre y cuando se alcance una PAPm absoluta  $\leq 40$  mmHg con un GC igual o aumentado. Se conoce que sólo el 10% de los pacientes con HAPI cumplirán estos criterios, y de éstos sólo la mitad serán respondedores al tratamiento a largo plazo con altas dosis de BCC.

Se pueden presentar básicamente tres tipos de respuesta al test vasodilatador:

1. *Respondedores*: caída de la PAPm, resistencia vascular pulmonar (RVP) e incremento del volumen minuto (25% de los pacientes).
2. *Respondedores de resistencia*: se observa caída de la resistencia vascular pulmonar por el incremento del volumen minuto, pero no se modifica la presión pulmonar (50 % de los pacientes).
3. *No respondedores o respuesta desfavorable*: Se produce caída de la tensión arterial sistémica o aumento de la presión pulmonar coincidente con el aumento del volumen minuto (25% de los pacientes).

### 56.3.1. Test vasodilatador con óxido nítrico.

El Óxido Nítrico (NO), es un radical libre gaseoso, es una molécula muy inestable y de vida corta que actúa intercelularmente sin requerir la intervención de ningún tipo de transportador de membrana<sup>5</sup>. Es determinante para el mantenimiento del tono vascular del endotelio y se ha descrito su implicación en patologías cardiovasculares. El uso terapéutico del óxido nítrico inhalado se fundamenta en su capacidad para lograr una vasodilatación pulmonar potente y sostenida sin reducir el tono vascular sistémico de modo significativo.

El test de vasodilatación pulmonar agudo con *óxido nítrico (NO)* se realiza administrando una mezcla de 20 ppm de NO con O<sub>2</sub> al 100%, a través de mascarilla facial durante 10 min. Para ello existen consolas específicas para la administración de NO (INOMAX®). El personal de enfermería de las unidades de hemodinámica debe familiarizarse con el funcionamiento de estas consolas para poder realizar la prueba en condiciones de seguridad y calidad.

Se deben registrar las medidas de PAP (sistólica, diastólica, y media), PCP y GC así como saturación arterial (se acepta medición no invasiva) y saturación venosa mixta (SatO<sub>2</sub> AP) en situación basal, antes de comenzar el test y a los 10 min de inhalación de NO. Se recomienda no detener la administración de la mezcla hasta haber obtenido todos los datos requeridos, ya que el NO tiene una vida media muy corta y puede terminarse su efecto en el tiempo invertido en tomar las muestras.

Posibles efectos secundarios:

- Hipotensión.
- Producción de NO<sub>2</sub>, al reaccionar el NO con el oxígeno de la mezcla de gases (de poca importancia siempre que se utilice una técnica de administración correcta).

### 56.3.2. Test vasodilatador con epoprostenol.

Epoprostenol de sodio, la sal monosódica de epoprostenol, es una prostaglandina natural producida por la capa íntima de los vasos sanguíneos. El epoprostenol es el inhibidor de la agregación plaquetaria más potente que se conoce. También es un potente vasodilatador<sup>6</sup>.

El epoprostenol está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP): hipertensión arterial pulmonar idiopática o heredable e hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo, en pacientes con síntomas pertenecientes a las Clases funcionales III y IV según la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio.

También está indicado para el uso en hemodiálisis en situaciones de emergencia cuando la utilización de heparina conlleva un alto riesgo de causar o exacerbar la hemorragia o cuando la heparina está contraindicada.

El epoprostenol administrado por vía intravenosa, se distribuye rápidamente desde la sangre a los tejidos.

#### **Presentación.**

Epoprostenol 0,5 mg polvo y solución para perfusión.

Cada vial contiene epoprostenol de sodio equivalente a 0,5 mg de epoprostenol.

Un ml de solución concentrada reconstituida contiene 10.000 nanogramos de epoprostenol (como epoprostenol de sodio).

Se debe tener un cuidado especial en la preparación de la perfusión y en el cálculo de la velocidad de perfusión y seguir fielmente el procedimiento descrito en el prospecto.

Existen diferentes envases, el que comúnmente se utiliza en el caso del test de vasorreactividad es el que contiene un vial de 0,5 mg de polvo y uno o dos viales de disolvente y un filtro.

### **Preparación de la solución inyectable intravenosa de epoprostenol.**

La reconstitución y dilución se debe realizar inmediatamente antes de su uso. Es necesario seguir cuidadosamente las instrucciones del fabricante.

Las soluciones reconstituidas, preparadas en tiempo real, no se deben administrar más allá de las 12 horas cuando se utilizan a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C). Conservar por debajo de 25°C y protegidas de la luz.

Se debe examinar la solución reconstituida antes de la administración. Se prohíbe su uso en caso de que presente partículas o decoloración.

No se debe administrar como inyección en bolo.

### **Búsqueda de dosis de corta duración (infusión aguda).**

Este proceso debe realizarse en un hospital con un equipo de reanimación apropiado.

Para determinar la velocidad de perfusión de larga duración se requiere un proceso de búsqueda de dosis de corta duración administrado bien a través de una línea venosa central o periférica.

Se administra a dosis progresivas hasta:

- Comprobar una respuesta vasodilatadora positiva.
- Aparición efectos secundarios.
- Alcanzar dosis máxima sin obtener respuesta.

La velocidad de perfusión se inicia a 2 nanogramos/kg/min y se aumenta con incrementos de 2 nanogramos/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se produzca el beneficio hemodinámico máximo o efectos farmacológicos limitantes de la dosis.

Si la velocidad de perfusión inicial de 2 nanogramos/kg/min no es tolerada, se debe identificar una dosis más baja que sea tolerada por el paciente.

Los efectos secundarios que nos avisan de mala tolerancia son: cefalea, rubor facial, pesadez epigástrica, náusea e hipotensión.

Los datos hemodinámicos registrados serán los mismos que durante el test con NO: PAP sistólica, diastólica, y media, PCP y GC, Sat O<sub>2</sub> y SatO<sub>2</sub> AP con la diferencia de que en este caso se registrarán los datos basales, los datos posteriores a cada aumento de dosis y los datos finales.

### **Contraindicaciones.**

Está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Con insuficiencia cardíaca congestiva derivada de una disfunción grave del ventrículo izquierdo.

Algunos pacientes con hipertensión arterial pulmonar han desarrollado edema agudo pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis, que puede estar relacionado con enfermedad pulmonar veno-oclusiva, por lo que no se debe utilizar epoprostenol de forma crónica en aquellos pacientes que desarrollen edema agudo pulmonar durante la fase de búsqueda de dosis.

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo.**

Debido al pH elevado de las soluciones finales para perfusión, se debe tener precaución para evitar la extravasación durante su administración y el riesgo consecuente de daño tisular.

La estabilidad de las soluciones depende del pH. Únicamente se debe utilizar el disolvente suministrado para la reconstitución y sólo usar las soluciones de perfusión recomendadas en la relación establecida en el prospecto, de lo contrario puede que no se mantenga el pH requerido.

El epoprostenol es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico. Los efectos cardiovasculares durante la perfusión desaparecen en 30 minutos después de finalizar la administración.

Es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, por tanto, se debe considerar un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, especialmente en pacientes con otros factores de riesgo de sangrado.

Si apareciera una hipotensión excesiva durante la administración, se debe reducir la dosis o interrumpir la perfusión.

Se deben controlar durante la administración la presión sanguínea y el ritmo cardíaco.

Con epoprostenol se puede disminuir o aumentar el ritmo cardíaco. Se piensa que el cambio depende tanto del ritmo cardíaco basal como de la concentración del fármaco administrada.

Los efectos sobre el ritmo cardíaco pueden estar enmascarados por el uso conjunto de otros medicamentos que afecten a los reflejos cardiovasculares.

Se aconseja extremar la precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

### 56.3.3. Test vasodilatador con sildenafil.

Aunque como hemos visto en las guías no es uno de los fármacos de elección para la realización del test vasodilatador, en los pacientes candidatos a trasplante cardíaco, se prefiere utilizar el sildenafil, por ser un fármaco con más experiencia de uso. Para la administración se utiliza la vía sublingual y la dosis administrada es de 100 mgr. La respuesta debe evaluarse a los 40 min de inicio de la prueba, e igualmente deben registrarse los parámetros hemodinámicos basales y al final del procedimiento. En este contexto es en el que es prioritario que la PCP esté en límites aceptables para tener la seguridad de que los resultados del test están valorando la reversibilidad de la HAP de origen precapilar.

Contraindicaciones.

Hipersensibilidad; uso concomitante con nitratos o dadores de óxido nítrico; disfunciones cardiovasculares graves, angina inestable ó insuficiencia cardíaca grave; insuficiencia hepática grave; hipotensión; historia reciente de ACV o IAM.

Los efectos secundarios más comunes son hipotensión y cefalea.

### 56.4. Actuación de enfermería.

El papel de la enfermera/o durante la realización de los test farmacológicos en la unidad de hemodinámica es fundamental en la medida en que es quien administra el fármaco, cualquiera que sea el elegido, por lo que de su adecuada formación puede depender la efectividad o no de la prueba. Ha de manejar cada uno de los fármacos, su preparación, conocer los efectos deseados e indeseados y los protocolos propios de cada centro, cumplimentar las tablas de registro de datos de cada unidad y vigilar el estado general del paciente. Todo ello sin olvidar ayudar al paciente a comprender la prueba que se le va a realizar y a que se encuentre seguro en un entorno aparentemente técnico y mecanizado.

Los cuidados de enfermería dedicados a este caso serán los mismos que los referidos al cateterismo cardíaco derecho por lo que no corresponde aquí insistir en ellos<sup>7</sup>.

### 56.5. Principales diagnósticos de enfermería para la realización de test farmacológicos en HAP<sup>8-11</sup>.

Diagnósticos NANDA	NIC	NOC
0148 Temor.	1400 Manejo del dolor. 5880 Técnica de relajación.	1404 Autocontrol del miedo. 2102 Nivel de dolor.
0126 Conocimientos deficientes: procedimiento.	5618 Enseñanza: Procedimiento/tratamiento.	1814 Conocimiento: procedimiento terapéutico.
0004 Riesgo de infección.	6540 Control de infecciones.	1101 Integridad tisular: piel y membranas mucosas.

### 56.6. Referencias Bibliográficas.

1. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS) para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, en colaboración con la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Versión corregida el 27 de abril de 2011. [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org).

2. Domingo JA; Ferrer MC; Sánchez-Rubio J; Rosell MT; Moreno E, Chacón E y Calvo. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar en el adulto. I 10/ 2008. Servicio Aragonés de Salud.
3. Martín Moreiras J, Cruz González I. Manual de hemodinámica e intervencionismo coronario. Pulso ediciones 2008; 109-22.
4. Amaro Cendón Antonio, El estudio hemodinámico: indicaciones del cateterismo derecho e izquierdo en el diagnóstico y seguimiento de la hipertensión pulmonar, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España. [www.archbronconeumol.org](http://www.archbronconeumol.org)
5. Rodríguez Lizarbe Tania, Efecto del óxido nítrico en fisiopatología cardiovascular a través de la activación de metaloproteasas. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Madrid (memoria tesis) 2008.
6. Preguntas y respuestas sobre Flolan y denominaciones asociadas (epoprostenol, 0,5 y 1,5 mg polvo para solución para perfusión) Resultado de un procedimiento conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE. European Medicines Agency. 8 de agosto de 2012.EMA/CHMP/329168/2012 Rev.1.EMA/H/A-30/1299.
7. Arderiu Aguado ML. Acciones de enfermería en hemodinámica para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar. Enfermería Cardiología. 1999;6 (17):37-40.
8. Johnson M, Moorhead S, Bulechek GM, Butcher HK, Maas M, Swanson E. Vínculos de NOC y NIC a NANDA-I y diagnósticos médicos. 3ª edición. Madrid: Elsevier- Mosby; 2011.
9. Herdman TH, editor. NANDA International. Diagnósticos enfermeros: definiciones y clasificación 2009-2011. Madrid: Elsevier; 2010.
10. Moorhead S, Johnson M, Maas ML, Swanson E, editores. Clasificación de resultados de enfermería (NOC). 4ª ed. Madrid: Elsevier; 2009.
11. Bulechek GM, Butcher HK, McCloskey-Dochterman J, editores. Clasificación de intervenciones de enfermería (NIC). 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2009.

## TEMA 57.

### FÁRMACOS ESPECÍFICOS EN LA SALA DE HEMODINÁMICA. GENERALIDADES.

*Margarita Cristina Soterias Llompart, Trinidad Cano López, Juana María Fontanella Sastrre, Auba Muntaner Féliz,  
Unidad de Hemodinámica del Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares.*

#### 57.1. Introducción.

Una de las múltiples tareas de enfermería es la administración de medicación. La complejidad de los pacientes remitidos al laboratorio de hemodinámica, a menudo con múltiples comorbilidades y en situación clínica inestable, exige una adecuada preparación.

El objetivo de este capítulo es describir sucintamente los fármacos habituales empleados en nuestra unidad. Excluiremos hablar de algunos fármacos que, por su importancia en el laboratorio de hemodinámica, son tratados en capítulos independientes.

#### 57.2. Generalidades <sup>(1-4)</sup>.

La administración de medicamentos es una actividad de enfermería que se realiza bajo prescripción médica. Antes de administrar cualquier medicamento se debe contrastar con el plan terapéutico pautado por el facultativo. Es necesario comprobar nombre del paciente, medicamento genérico y/o comercial, vía de administración, dosis y pauta posológica. Así como, caducidad y estabilidad del fármaco. Vigilar el efecto de los medicamentos y la aparición de reacciones adversas.

Es de especial atención comprobar el estado clínico del paciente, las posibles alergias y la verificación del estado de los accesos venosos para optimizar su uso. Monitorizar el balance hídrico sobretudo en pacientes con restricción de líquidos, diluyendo más o menos las concentraciones según precise cada paciente.

Se recomienda preparar y administrar la medicación prescrita teniendo presentes las normas básicas de higiene y asepsia. Debemos tener en cuenta las interacciones e incompatibilidades de los fármacos que se administran por una misma vía considerando el pH de las soluciones y valorar si los accesos venosos disponibles son suficientes. En caso de no disponer de otro acceso venoso lavar la vía con suero fisiológico 0.9% (SF) antes y después de su uso.

Los fármacos inotrópicos deben ser administrados por una vía independiente, siempre que sea posible, preferentemente a través de luces centrales utilizando las conexiones más proximales.

Registrar toda la actividad realizada en el paciente.

#### 57.3. Fármacos <sup>(5-12)</sup>.

##### 57.3.1. Acetilsalicilato de lisina (Analgésico y antipirético).

*Indicaciones:* Cardiopatía isquémica, accidente transitorio isquémico, profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica.

*Contraindicaciones:* Insuficiencia hepática y renal grave, en pacientes con hemofilia.

*Modos de administración:* Vía endovenosa (EV). Solo en perfusión intermitente. Vía intramuscular (IM) profunda. Diluir en SF o suero glucosado al 5% (SG). La dilución de 900mg de acetilsalicilato de lisina equivale a 500 mg de ácido acetilsalicílico. La solución es estable 15h a temperatura ambiente.

*Dosis:* 10mg/kg. Administrar en un tiempo máximo de 2h.

*Interacciones:* Antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, diuréticos, anticoagulantes orales, trombolíticos, antiagregantes plaquetarios, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, insulina, sulfonilureas.

*Efectos adversos:* Hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal (IR), insuficiencia hepática, urticaria, rinitis, náuseas, vómitos, irritación gástrica, sangrado.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.



### 57.3.2. Adrenalina o epinefrina (Vasoconstrictor. Simpaticomimético. Adrenérgico).

*Indicaciones:* Broncoespasmo, reacciones alérgicas, shock anafiláctico, parada cardiorrespiratoria (PCR).

*Contraindicaciones:* Insuficiencia coronaria, miocardiopatía coronaria.

*Modo de administración:* EV directa, perfusión continua e intermitente, subcutánea (Sbc), IM, nebulizada, intracoronaria. Diluir en SF o SG. Intracoronaria: diluir 1 mg en 100ml (10mcg/1ml) de SF. La solución es estable durante 24h en nevera.

*Dosis:* En PCR se puede administrar 1mg cada 3-5min. Intracoronaria se administran bolos de 100mcg.

*Interacciones:* No descritas.

*Efectos adversos:* Trastornos cardiovasculares y del sistema nervioso, hemorragia cerebral, temblor, ansiedad, cefalea, arritmias, infarto agudo de miocardio (IAM), HTA.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

### 57.3.3. Amiodarona clorhidrato (Antiarrítmico).

*Indicaciones:* Arritmias ventriculares recurrentes. PCR secundario a fibrilación ventricular (FV) resistente a la desfibrilación eléctrica. Revertir a ritmo sinusal a pacientes con fibrilación auricular (FA)/ flutter auricular y en taquiarritmias supra ventriculares.

*Contraindicaciones:* Bradiarritmias, hipersensibilidad al yodo, hipotensión severa, shock, tratamiento con betabloqueantes.

*Modo de administración:* EV directa no recomendable, infusión continua e intermitente. Diluir en SG5% incompatible en S.F. Los envases y sistemas de administración no deben contener PVC.

*Dosis:* Inicial o de ataque 5mg/kg la solución puede repetirse 2 o 3 veces en 24h. La velocidad de la infusión dependerá de la respuesta clínica. La dosis de mantenimiento será de 10 a 20 mg/kg de peso / 24 horas (generalmente de 600 a 800 mg /24 horas, límite 1.200 mg/24 horas).

*Interacciones:* Beta bloqueadores, verapamilo, diltiazem. Aumenta las concentraciones de warfarina. Administrar solo, no mezclar con otros fármacos.

*Efectos adversos:* Arritmias, insuficiencia cardíaca.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente protegido de la luz.

### 57.3.4. Atropina sulfato (Antiespasmódico. Anticolinérgico).

*Indicaciones:* Bloqueo aurículo-ventricular (BAV) y bradicardia sintomática.

*Contraindicaciones:* Glaucoma, hipertermia, hipertrofia prostática.

*Modo de administración:* EV directa, IM, Sbc.

*Dosis:* 0.5-1 mg cada 3-5 minutos máximo 3mg en total.

*Interacciones:* Puede tener efectos aditivos, aumenta los efectos farmacológicos del atenolol y digoxina, inhibe el efecto de metoclorpamida.

*Efectos adversos:* Alteración de la conciencia, midriasis, náuseas, visión borrosa, vómitos.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

### 57.3.5. Besilato de cisatracurio (Miorelajante no despolarizante).

*Indicaciones:* Adyudante en anestesia general o sedación. Facilita la intubación traqueal y la ventilación mecánica.

*Contraindicaciones:* Hipersensibilidad a cisatracurio, atracurio.

*Modos de administración:* EV directa, perfusión continua o intermitente. Diluir en 50-100 ml de SF o SG para obtener una solución final de cisatracurio de 0.5mg/ml. Diluido es estable durante al menos 24 horas.

*Dosis:* Bolo de 0.15mg/kg. Perfusión de 0.3-0,6mg/kg.

*Interacciones:* No administrar al mismo tiempo con propofol o solución alcalina.

*Efectos adversos:* Bradicardia e hipotensión

*Conservación y almacenaje:* Nevera entre 4-8°C. En el envase original.

### 57.3.6. Bicarbonato sódico (Solución electrolítica alcalinizante).

*Indicaciones:* Hiperpotasemia, hiponatremia, PCR con acumulación de CO<sub>2</sub>, ácido láctico o fosfatos orgánicos.

*Contraindicaciones:* Alcalosis metabólica o respiratoria, hipernatremia, hipocalcemia, estados edematosos.

*Modo de administración:* EV directa, perfusión continua o intermitente. Una vez abierto el envase, la solución debe utilizarse inmediatamente.

*Dosis:* 1mmol/kg en PCR.

*Interacciones:* Administrar sólo. Inactiva las catecolaminas (adrenalina).

*Efectos adversos:* Alteraciones electrolíticas, arritmias, convulsiones, edemas, tetania.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

### 57.3.7. Cloruro cálcico (Solución de electrolitos).

*Indicaciones:* Arritmias cardíacas asociadas a hipermagnesemia e hipopotasemia. Hipocalcemia severa. Intoxicación por sulfato de magnesio o calcioantagonistas.

*Contraindicaciones:* No constan.

*Modos de administración:* EV directa muy lenta, la velocidad máxima de administración es de 1 ml/minuto. EV intermitente diluir la dosis prescrita en 100 ml de SF o SG y administrar en 5-10 minutos.

*Dosis:* PCR de 200 a 500mg; en el resto de los casos de 5 a 7 mg/Kg.

*Interacciones:* Digitálicos.

*Efectos adversos:* Bradicardia, hipotensión, PCR.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

### 57.3.8. Cloruro mórfico (Analgésico opiáceo. Benzodiacepinas).

*Indicaciones:* Dolor agudo y crónico, dolor en el IAM. Sedación y agitación psicomotriz. Inducción y mantenimiento de la anestesia durante la sedación.

*Contraindicaciones:* Coma, intoxicación etílica, insuficiencia hepática severa, shock, insuficiencia respiratoria severa.

*Modo de administración:* EV directa, perfusión continua e intermitente, Sbc, IM. Diluir en SF o SG. No diluir en soluciones alcalinas. La solución es estable durante 24h a temperatura ambiente y 3 días en nevera.

*Dosis:* La dosis para sedación 0,03-0,1mg/kg, la intubación 0,1-0,4mg/kg en 20-30 segundos precisando bolo de mantenimiento y para la perfusión 0,05-0,2mg/kg/h.

*Interacciones:* Potencian su acción el alcohol, barbitúricos y otros sedantes.

*Efectos adversos:* Depresión respiratoria y apnea, hipotensión, euforia, alucinaciones, convulsiones.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

### 57.3.9. Dopamina clorhidrato (adrenérgicos y dopaminérgico. Catecolamina endógena).

*Indicaciones:* Shock cardiogénico. Edema pulmonar con hipotensión. Estados de bajo gasto cardíaco.

*Contraindicaciones:* Feocromocitoma. Taquiarritmias ventriculares. Hipovolemias no corregidas. Miocardiopatía hipertrofica obstructiva.

*Modos de administración:* EV, en perfusión continua o intermitente. Diluir en SF o SG. La solución es estable 24 horas.

*Dosis:* 0.5-5 mcg/kg/minuto: dosis dopaminérgica. 5-10 mcg/kg/minuto: dosis inotrópica. 10-20 mcg/kg/minuto: dosis vasopresora.

*Interacciones:* No mezclar con soluciones alcalinas. La administración EV de difenilhidantoína en pacientes que están recibiendo dopamina produce hipotensión y bradicardia. En caso de sobredosis utilizar betabloqueantes.

*Efectos adversos:* Náusea, vómito, disnea, cefaleas, arritmias, aumento de la presión capilar pulmonar, aumento del shunt intrapulmonar.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente protegido de la luz.

#### 57.3.10. Dobutamina clorhidrato (Estimulantes cardiacos: adrenérgicos y dopaminérgico. Catecolamina. Inotrópico +)

*Indicaciones:* Shock cardiogénico en IAM, Insuficiencia cardíaca, cirugía cardíaca, edema de pulmón asociado a hipotensión o con mala repuesta a tratamiento habitual, depresión de la contractilidad cardíaca por beta-bloqueantes.

*Contraindicaciones:* Estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, estenosis aórtica grave.

*Modos de administración:* EV, perfusión continua. Diluir en SF o SG. La solución es estable 24h.

*Dosis:* 2.5-20 mcg/kg/minuto en infusión continua.

*Interacciones:* Su acción puede ser antagonizada por bloqueador  $\alpha_2$ . Mejora el rendimiento cardíaco y baja la presión pulmonar junto con el nitroprusiato.

*Efectos adversos:* HTA, aumenta la actividad ventricular ectópica. Hipotensión, taquicardia, FA, isquemia miocárdica, vómitos, cefaleas.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

#### 57.3.11. Fentanilo (Anestésicos generales, analgésico opiáceo).

*Indicaciones:* Analgésico de corta duración. Premedicación para inducción y mantenimiento de la anestesia general y regional. Dolor agudo postoperatorio.

*Contraindicaciones:* Insuficiencia hepática, aumento de la presión intracraneal.

*Modos de administración:* EV directa, perfusión continua o intermitente, IM, Sbc. Diluir en SF o SG. La solución es estable 48h a temperatura ambiente protegida de la luz.

*Dosis:* Inducción EV 0,05-0,10mg inicialmente, repetir cada 2-3 minutos hasta efecto deseado. Mantenimiento: 0,025-0,05mg según tensión arterial.

*Interacciones:* Riesgo de depresión respiratoria con: otros narcóticos o depresores. Riesgo de hipotensión con: droperidol, epinefrina, amiodarona. Riesgo de depresión cardiovascular con: óxido nítrico.

*Efectos adversos:* Depresión respiratoria, apnea, rigidez muscular, bradicardia, vértigo, visión borrosa, cambios de humor, náuseas, vómitos, laringoespasmos, diaforesis, espasmo del esfínter de Oddi, hipotensión.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente protegido de la luz.

#### 57.3.12. Flumazenilo (Antídoto).

*Indicaciones:* Corrección completa o parcial del efecto sedante central de benzodiazepinas.

*Contraindicaciones:* Intoxicación por antidepresivos tricíclicos. Pacientes reciben benzodiazepinas para el control de una afección que puede poner en peligro su vida (por ejemplo: control de la presión intracraneal o estado epiléptico).

*Modos de administración:* EV directa, perfusión continua o intermitente. Diluir en SF o SG. La solución es estable 24 horas a temperatura ambiente.

*Dosis:* 0,3-0,6 mg en 15 segundos. Repetir si es necesario cada 60 segundos, máx. 1 mg.

*Interacciones:* Bloquea los efectos de benzodiazepinas en el sistema nervioso central (SNC) y agonistas no benzodiazepínicos.

*Efectos adversos:* Inestabilidad emocional, insomnio, somnolencia; vértigo, cefalea, agitación, temblores, boca seca, hiperventilación, trastorno del habla, parestesia; diplopía, estrabismo, aumento del lagrimeo; hipotensión, hipotensión ortostática; náuseas y vómitos, hipo, sudoración; fatiga.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente protegido de la luz.

#### 57.3.13. Furosemida (Diurético de alto techo: sulfamidas solas).

*Indicaciones:* Edema por insuficiencia cardíaca, renal o hepática. Edema agudo de pulmón (EAP). Oliguria. Crisis hipertensivas.

*Contraindicaciones:* Hipovolemia, deshidratación, IR anúrica, hipopotasemia, hiponatremia

graves, estado precomatoso o comatoso asociado a encefalopatía hepática.

*Modos de administración:* EV directa, perfusión continua o intermitente e IM. Diluir en SF o SG. Diluido es estable 24 h a temperatura ambiente protegida de la luz.

*Dosis:* En edemas o crisis hipertensivas: 20-40 mg en bolo. En EAP 40mg en bolo. Repetir si procede. En perfusión: no sobrepasar los 4mg/min o 2.5mg/min en insuficiencia renal grave.

*Interacciones:* Disminuye los efectos de la aspirina y salicilatos.

*Efectos adversos:* Hipotensión arterial, alteraciones electrolíticas, hipovolemia y deshidratación, hemoconcentración y fotosensibilidad.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente protegido de la luz.

#### 57.3.14. Hidrocortisona (Corticosteroides sistémicos, solos: Glucocorticoides).

*Indicaciones:* Reacciones urticarias por transfusión, edema laríngeo agudo no infeccioso. Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, asma bronquial.

*Contraindicaciones:* Micosis sistémicas, estados convulsivos, psicosis grave, úlcera péptica activa.

*Modos de administración:* EV, IM. Reconstituir con la amp de api. Si no se administra en bolo diluir la dosis prescrita en SF o SG para obtener una concentración inferior a 1 mg/ml. El vial reconstituido es estable durante 24h en nevera.

*Dosis:* EV directa 50 mg/ kg en un lapso de 2-4 minutos según el estado clínico del paciente se puede repetir cada 4 a 6 horas.

*Interacciones:* Con diuréticos perdedores de potasio puede presentar hipocaliemia. Disminuyen su efecto los medicamentos que induzcan las enzimas hepáticas.

*Efectos adversos:* Ruptura miocárdica tras IAM reciente. Retención de sodio y líquidos, fallo cardíaco congestivo en pacientes susceptibles, alcalosis hipocaliémica, hipertensión, úlcera péptica, perforación del intestino, sensación de quemazón especialmente en zona perineal, convulsiones, aumento de la presión intracraneal, vértigo, cefalea, disminución de la tolerancia a los carbohidratos, incremento del requerimiento de insulina o hipoglucemiantes orales en diabéticos.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente protegido de la luz.

#### 57.3.15. Lidocaína clorhidrato (Antiarrítmico. Anestésico local).

*Indicaciones:* Tratamiento de las arritmias ventriculares.

*Contraindicaciones:* BAV. Shock cardiogénico no secundario a arritmia, bradicardia, síndrome de Stokes-adams, síndrome WPW.

*Modo de administración:* EV directa en 2-3 minutos, perfusión continua (2g en 500ml), IM, intraosea y endotraqueal. Diluir en SG. La solución es estable 24 h.

*Dosis:* En bolo 1-1,5 mg/kg de peso cada 5-10 minutos hasta un máximo de 3mg/kg. En perfusión 1-4 mg/min a una velocidad entre 15-60mL/h.

*Interacciones:* Con otros antiarrítmicos puede producir efectos sinérgicos o aditivos o efectos tóxicos. Puede causar bradicardia sinusal junto amiodarona.

*Efectos adversos:* Ansiedad, arritmias, coma, confusión, convulsiones, desorientación, disnea, hipotensión, náuseas, somnolencia, vómitos.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

#### 57.3.16. Magnesio sulfato (Suplementos minerales. Soluciones electrolíticas).

*Indicaciones:* Tratamiento curativo de la torsada de pointes y de la hipopotasemia aguda asociada a una hipomagnesemia, como aporte de magnesio durante el reequilibrio electrolítico.

*Contraindicaciones:* Insuficiencia renal grave.

*Modos de administración:* EV, directa (1ml/min), perfusión intermitente o continua. Diluir en SF o SG. Diluido en SF es estable 90h a temperatura ambiente.

*Dosis:* Para la torsada de pointes administrar bolo de 2 gr seguido por una perfusión continua de 3 a 20 mg/min.

*Interacciones:* No administrar con una sal de calcio por su efecto antagonista. Riesgo de precipitación con: fosfatos, carbonatos, bicarbonatos e hidróxidos alcalinos; tartratos, salicilatos; procaína.

*Efectos adversos:* Vasodilatación con sensación de calor. Hipermagnesemia potencialmente mortal en caso de insuficiencia renal grave o inyección demasiado rápida.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

#### 57.3.17. Mepivacaina (Anestésicos).

*Indicaciones:* Anestésico local por infiltración y/o bloqueo nervioso.

*Contraindicaciones:* Disfunción severa de la conducción cardíaca, insuficiencia cardíaca descompensada, shock cardiogénico e hipovolémico.

*Modos de administración:* Sbc, intradérmica. Estable a temperatura ambiente.

*Dosis:* Depende de la zona a anestesiar. Dosis máxima 3,6 mg/Kg.

*Interacciones:* Aumenta el riesgo de hemorragia con heparina, AINES y sustitutos del plasma.

*Efectos adversos:* Depresión cardíaca que podría llegar a PCR.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente protegido de la luz.

#### 57.3.18. Metilprednisolona (Glucocorticoides).

*Indicaciones:* En reacciones de hipersensibilidad. Broncoespasmo.

*Contraindicaciones:* Úlcera gastroduodenal, Micosis sistémica, Herpes Zoster.

*Modos de administración:* EV directa (1-5 minutos). IM. Reconstituir con la amp de api. Se puede diluir en SF y SG. La disolución se debe administrar en el momento.

*Dosis:* De 20-40 mg. En los siguientes 30 min. Se puede repetir la inyección hasta 80 mg según precise.

*Interacciones:* Se utiliza concomitante con numerosos medicamentos.

*Efectos adversos:* A dosis elevadas; insuficiencia suprarrenal, alteraciones del metabolismo hidroelectrolítico e hiperglucemia.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

#### 57.3.19. Metoclopramida (Antiemético y antinauseoso. Procinéticos).

*Indicación:* Tratamiento sintomático de náuseas y vómitos.

*Contraindicación:* Hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación gastrointestinal. Feocromocitoma. Combinación con levodopa a causa de su mutuo antagonismo. Combinación con otros fármacos que produzcan reacciones extrapiramidales.

*Modo de administración:* EV directa en 1-3 minutos, IM. Diluir en SF o SG. Una vez abierto debe ser usado inmediatamente.

*Dosis:* De 10 a 20 mg/6-8 horas.

*Interacciones:* Es incompatible con las soluciones alcalinas. Es antagonista con anticolinérgicos y derivados de la morfina.

*Efectos adversos:* Extrapiramidalismo, ansiedad, desorientación, alucinaciones, somnolencia, diarrea y astenia.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

#### 57.3.20. Midazolam (Hipnótico y sedantes. Benzodiacepina).

*Indicaciones:* Sedación y agitación psicomotriz. Inducción y mantenimiento de la anestesia durante la sedación.

*Contraindicaciones:* Coma, intoxicación etílica, insuficiencia hepática severa, shock, insuficiencia respiratoria severa.

*Modo de administración:* EV directa, perfusión continua o intermitente, Sbc, IM. Diluir en SF o SG. No diluir en soluciones alcalinas. La solución es estable durante 24h a temperatura ambiente y 3 días en nevera.

*Dosis:* La dosis para sedación 0,03-0,1mg/kg, la intubación 0,1-0,4mg/kg en 20-30 segundos precisando bolo de mantenimiento y para la perfusión 0,05-0,2mg/kg/h.

*Interacciones:* Potencian su acción el alcohol, barbitúricos y otros sedantes.

*Efectos adversos:* Depresión respiratoria y apnea, hipotensión, euforia, alucinaciones, convulsiones. Su antídoto es el flumazenilo.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

#### 57.3.21. Naloxona (Antídoto, antagonista opiáceo).

*Indicaciones:* Reversión total o parcial de la depresión del SNC y especialmente de la depresión respiratoria causada por opiáceos naturales o sintéticos.

*Contraindicaciones:* Hipersensibilidad.

*Modos de administración:* EV directa, perfusión continua o intermitente, IM, Sbc. Diluir en SF o SG. Diluido es estable 24h en nevera.

*Dosis:* uso postoperatorio. EV: 0,1-0,2mg, incrementándose 0,1mg cada dos minutos si fuera preciso.

*Interacciones:* Evitar mezclar con preparaciones que tengan bisulfito, metabisulfito, aniones de cadena larga o peso molecular elevado, solución pH alcalino.

*Efectos adversos:* Náuseas, vómitos, excitación, convulsiones, hipo e hipertensión, arritmias cardíacas, edema pulmonar y parada cardíaca.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente protegido de la luz.

#### 57.3.22. Nitroglicerina (Vasodilatadores).

*Indicaciones:* Urgencias hipertensivas, IAM, angina de pecho, insuficiencia ventricular izquierda congestiva e hipertensión pulmonar. Por vía intraarterial se utiliza como vasodilatador de la arteria.

*Contraindicaciones:* Miocardiopatía obstructiva, especialmente si se asocia a estenosis aórtica o mitral o a pericarditis constrictiva; colapso; edema pulmonar tóxico, anemia grave; hipovolemia no corregida o hipotensión severa. Ingesta de sildenafil en las últimas 24h.

*Modo de administración:* EV, perfusión continua, sublingual, intraarterial. Diluir en SF o SG. Reducir gradualmente, evitando interrupción brusca. Las soluciones son estables 48 h y 7 días en frío. Los envases y sistemas de administración no deben contener PVC.

*Dosis:* Infusión a baja velocidad y ajustar según tolerancia y tensión arterial. Bolo intraarterial: 100-200mcg, tanto formando parte del coctel antiespasmódico como en las coronarias. Solo en casos de extrema urgencia y siempre diluida, EV directa (diluir hasta obtener una concentración de 0.1mg/ml.) de 1 a 3 mg en 30" mínimo.

*Interacciones:* Potencian el efecto hipotensor: los antagonistas del calcio, betabloqueantes, diuréticos, antihipertensivos, antidepressivos tricíclicos y tranquilizantes mayores.

*Efectos adversos:* Cefalea, ruborización, náuseas, vértigos, hipotensión y taquicardia.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

#### 57.3.23. Nitroprusiato sódico (Antihipertensivos).

*Indicaciones:* Crisis hipertensivas y HTA maligna. Feocromocitoma. Hipotensión controlada en cirugía. Tratamiento del "no reflow" en hemodinámica. Insuficiencia cardíaca izquierda y shock cardiogénico. Periodo de recuperación tras IAM. Aneurismas disecantes.

*Contraindicaciones:* Hipertensiones compensatorias como las derivaciones arteriovenosas o la coartación de la aorta. Insuficiencia vascular cerebral.

*Modo de administración:* EV, infusión continua e intermitente, Intraarterial. Reconstituir con la amp de api. Diluir en SG (2,5mg en 250ml equivale a 100mcg/ml.) Es estable 4 horas y protegida de la luz (envolver en papel de estaño y utilizar sistema opaco) 24 horas, en ningún caso se debe administrar si la solución es de color azul. Interrumpirla de forma progresiva en 15-30 minutos.

*Dosis:* 0,5-8 mcg/kg/min, media: 3 mcg/kg/min. Con medicación antihipertensiva se requieren dosis inferiores. Ajustar según TA. En vía intraarterial (intracoronaria) en bolos de 50-200mcg.

*Interacciones:* Incrementa su efecto hipotensor con otros antihipertensivos. Es totalmente incompatible con otras medicaciones, administrar solo.

*Efectos adversos:* Hipotensión, cambios ECG, náuseas, vómitos, cefalea, mareos, sudoración, palpitaciones, dolor antianginoso, dolor abdominal y calambres musculares.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

#### 57.3.24. Noradrenalina bitartrato ,Norepinefrina bitartrato (Estimulantes cardíacos).

*Indicaciones:* Hipotensión aguda. Coadyuvante en el tratamiento de la parada cardiaca.

*Contraindicaciones:* Hipovolemia, excepto como medida de emergencia para mantener perfusión arterial coronaria y cerebral, evitar en pacientes que no toleren sulfitos, úlceras o sangrados gastrointestinales.

*Modo de administración:* EV, infusión continua e intermitente. Diluir SG (8mg en 100ml equivale a 80mcg/ml). La solución es estable 24h a temperatura ambiente.

*Dosis:* Inicial a 8-12 mcg/min. Mantenimiento a 2-4 mcg/min. Reducir gradualmente evitando interrupción brusca.

*Interacciones:* Riesgo aumentado de arritmias y otros trastornos con: anestésicos orgánicos, antidepressivos tricíclicos, glucósidos, digitálicos, levodopa, cocaína, clorferinamina y antihistamínicos. Disminuye el efecto de: antihipertensivos, diuréticos y bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos.

*Efectos adversos:* Necrosis, bradicardia. En el uso prolongado; disminución del gasto cardiaco, depleción del volumen plasmático, vasoconstricción periférica y visceral severa.

*Conservación y almacenaje:* Nevera entre 4-8°C protegido de la luz.

#### 57.3.25. Propofol (Anestésico general).

*Indicaciones:* Inducción y mantenimiento de la anestesia. Sedación.

*Contraindicaciones:* Alergia al huevo, Shock de cualquier etiología.

*Modos de administración:* EV directa y perfusión continua.

*Dosis:* 1 a 1,5 mg/Kg de peso. Dosis de mantenimiento 0,05 a 0,1 mg/Kg/min.

*Interacciones:* Aumenta con mórnicos, benzodiazepinas y betabloqueantes.

*Efectos adversos:* Broncoespasmo, cefalea, hipotensión, náuseas y vómitos.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente.

#### 57.3.26. Verapamilo clorhidrato (Bloqueantes de los canales del calcio).

*Indicaciones:* IAM, ángor, arritmias auriculares y supraventriculares, espasmolítico.

*Contraindicaciones:* BAV grado II y III, hipotensión grave, shock cardiogénico, síndrome del seno coronaria enfermo, síndrome del WPW.

*Modos de administración:* EV directa, Intracoronario e intraarterial. Diluir en SF o SG.

*Dosis:* 5-10 mg diluidos en SF, inyección lenta en 3 minutos. 2,5 mg intraarterial dentro del coctel espasmolítico radial. Intracoronario, para el tratamiento "no reflow" 100 a 200mcg.

*Interacciones:* Potenciado por betabloqueantes, cimetidina y quinidina. Disminuyen sus niveles/efectos el fenobarbital y la rifampicina. Aumenta los niveles o efectos de carbamazepina, nitratos, digoxina, bloqueantes neuromusculares, teofilina y ciclosporina.

*Efectos adversos:* Hipotensión, EAP, Insuficiencia cardiaca, bradicardia sinusal, BAV, sofocos y mareo, náuseas, edemas, vértigo, prurito.

*Conservación y almacenaje:* Temperatura ambiente protegido de la luz.

### 57.5. Referencia Bibliográficas.

1. Rabadán Anta, M.T<sup>a</sup>.; Flores Baeza, M.J.; Cayuela Fuentes, J.;Cevidades Lara, M.M.; Valvuela Moya, R.; Ruiz Morales, M.T<sup>a</sup>.;et al. interacciones medicamentosas en la administración de fármacos dentro del proceso de enfermería . Enfermería global N<sup>o</sup>1 Noviembre 2002 (1-23).
2. Muñoz Simarro Damián; Casal Escudero, Patricia; Míguez Muñoz, Agustín. Vías de administración de fármacos en urgencias.

Higiene de enfermería N°73, año XVII- 2010. (41-46)

3. Pérez flores, María Belén; Janot García, Anne Marie. Administración y mezcla de fármacos en el servicio de urgencias. Evidentia.2012 Julio-Septiembre; 9(39). Disponible en: <<http://www.index-f.com.proxy1.athensams.net/evidentia/n39/ev7775.php>>
4. Manual de enfermería para enfermera. Bravo Amaro, Marisol; Iñiguez Romo, Andrés; Díaz Castro, Oscar; Calvo Iglesias, Francisco 2006
5. Fármacos intravenosos en emergencias para enfermería segunda edición 2006. Ana Mercedes Huidogro del Arco
6. Manual de enfermería en cardiología intervencionista y hemodinámica, Asociación Española de Enfermería en Cardiología 2007
7. Manual de hemodinámica e intervencionismo coronario. Martín Moreiras, Javier; Cruz González, Ignacio. 2009
8. Guía de administración de medicamentos Vía parenteral. Hospital Universitario Son Espases de Palma de Mallorca, 2011
9. Hospital Universitario central de Asturias . Área del corazón. Fármacos en cardiología. Responsable: Dr. Ignacio Lozano Martínez-Luenga. Se puede localizar en : [www.hca.es/huca/web/contenidos/servicios/cardiología/0fármacos.htm](http://www.hca.es/huca/web/contenidos/servicios/cardiología/0fármacos.htm)
10. Vademecum internacional. Se localiza en: [www.vademecum.es](http://www.vademecum.es)
11. Fármacos en la urgencia cardiovascular. Edgar Hernández L., MD. Fundación clínica Shaio. Se localiza en: [www.aibarra.org/guías/3-6.htm](http://www.aibarra.org/guías/3-6.htm).
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Se localiza en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)



TEMA 58.

**ANTICOAGULANTES: HEPARINA NO FRACCIONADA, PROTAMINA, HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR Y BIVALIRUDINA.**

*Carmen Elia Sierra Hernández, M<sup>a</sup> Loreto Barroso Morales, Rosa Nieves Rodríguez Hernández y Gisela Samarín Fernández*

*Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC). Santa Cruz de Tenerife.*

**58.1. Coagulación sanguínea.**

La coagulación sanguínea consiste en la conversión de la sangre líquida en un gel o coágulo sólido. El hecho fundamental es la conversión del fibrinógeno soluble en fibras insolubles de fibrina, la cual constituye la base del coágulo sanguíneo. El paso de fibrinógeno a fibrina requiere la participación de una enzima proteolítica denominada protombina. La conversión de la protombina en trombina tiene lugar por diversas reacciones enzimáticas en las que intervienen los llamados factores de la coagulación<sup>1</sup>.

El sistema de coagulación sanguínea se mantiene en reposo y se activa al presentarse una lesión vascular. Inicialmente, con la hemostasia primaria, se produce una vasoconstricción para detener la hemorragia y se forma un coágulo plaquetario inestable y temporal, posteriormente con la hemostasia secundaria, se forma una malla de fibrina que estabiliza el coágulo (fase fluida o *Cascada de coagulación*)<sup>2</sup>. El propósito de la fase fluida es convertir el fibrinógeno en fibrina, esta transformación es catalizada por la trombina, mediante dos secuencias de reacciones:

- *La vía extrínseca* (algunos componentes proceden de fuera de la sangre): es especialmente importante para controlar la coagulación sanguínea, actúa "in vivo" y es iniciada por el factor tisular o factor III que activa al factor VII, en presencia de calcio y fosfolípidos y da como resultado al factor VIIa que activan al factor X para dar inicio a la vía común.
- *La vía intrínseca* (componentes presentes en la sangre): partículas cargadas negativamente inducen la activación del factor XII a XIIa, que a su vez activa al factor XI-XIa, que actúa sobre el factor IX en presencia de calcio, generando el factor IXa, que en presencia del factor VIII y de calcio cataliza la activación del factor X, iniciando así la vía común.
- *La vía común*: el factor Xa se une a las plaquetas por medio del factor V. El complejo Xa-Va-protombina se libera al plasma como trombina que tiene como función convertir el fibrinógeno en fibrina. Por último el factor XIII activado por la trombina en presencia de calcio induce a la estabilidad bioquímica del coágulo.

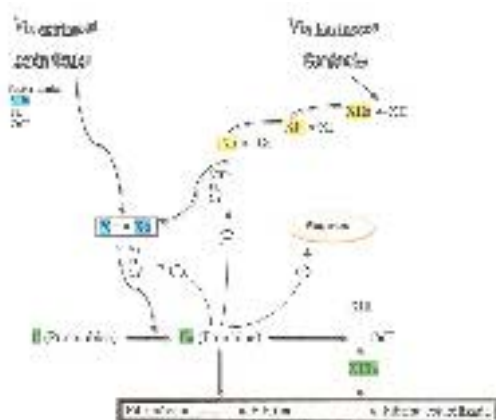


Imagen 58.1 Cascada coagulación.

### 58.2. Anticoagulación en el laboratorio de hemodinámica.

En los laboratorios de hemodinámica se realizan diferentes tipos de procedimientos que requieren del uso de anticoagulantes; el tipo y forma de administración depende de la estrategia intervencionista planeada. Los procedimientos diagnósticos más frecuentes que se realizan son: la coronariografía, estudios de pacientes con valvulopatías, cardiopatías congénitas, cateterismo transeptal, biopsias endomiocárdicas, técnicas especiales que complementan el diagnóstico angiográfico como la ecocardiografía intracoronaria e intracavitaria, guía de presión y la guía Doppler. Los procedimientos terapéuticos más frecuentes son: angioplastia de arterias coronarias y de bypass aortocoronarios, valvuloplastia aórtica, mitral, pulmonar y tricúspide, cierre de comunicación interauricular (CIA), cierre de foramen oval permeable (FOP), cierre de comunicación interventricular (CIV), angioplastia con o sin stent de la coartación aórtica, cierre de fugas periprotésicas e implante percutáneo de prótesis aórtica .

Los procedimientos intervencionistas producen una desestructuración de la pared arterial con rotura de la placa de ateroma lo que expone al vaso a una situación potencial de riesgo trombótico muy elevado. La pérdida de la integridad del endotelio debido al traumatismo que se produce durante el manejo de dispositivos intravasculares, constituye un gran estímulo para el desarrollo de la trombosis intracoronaria. El tratamiento antitrombótico durante la angioplastia coronaria es primordial para evitar las complicaciones trombóticas agudas durante el procedimiento<sup>3</sup>.

Clásicamente, la heparina no fraccionada ha sido el fármaco antitrombótico utilizado durante el intervencionismo coronario percutáneo; sin embargo, los avances en terapia anticoagulante durante los procedimientos intervencionistas en pacientes con síndrome coronario agudo, han provocado un aumento en el uso de las heparinas de bajo peso molecular y los inhibidores directos de la trombina debido al pretratamiento antitrombótico y antiagregante que reciben estos pacientes<sup>4</sup>.

### 58.3. Heparina no fraccionada (HNF).

Pertenece a una familia de mucopolisacáridos. Los preparados comerciales se extraen del pulmón bovino o del intestino porcino. Es el fármaco anticoagulante clásico usado durante el intervencionismo coronario, debido a su bajo coste y a su facilidad de reversión. Minimiza la formación de trombos debida a la instrumentación en la arteria y la actuación sobre la pared vascular y la placa aterosclerótica<sup>5</sup>.

#### *Mecanismo:*

Inhibe la coagulación in vivo (vía extrínseca a la sangre) a través de la activación de la antitrombina III que inhibe a su vez a la trombina y a otras serinas proteasas. Evita la formación de coágulos pero no disuelve los ya existentes.

#### *Indicación:*

Enfermedad tromboembólica, angina inestable, infarto agudo de miocardio (IAM), tromboembolismo arterial, trombosis por coagulación intravascular diseminada (CID) y prevención de trombosis en circuito de circulación extracorpórea y durante hemodiálisis.

#### *Posología y administración:*

Se recomienda administrar 70-100 UI/kg de peso o para mantener una ACT en torno a los 250-300s. En caso de asociarse a inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa reducir a 50-70 UI/kg o para mantener una ACT de 200-250s.

Su administración se realiza en bolo a temperatura ambiente por vía intravenosa (I.V.).

#### *Presentación:*

Heparina sódica de 1.000 UI/ml: vial conteniendo 5 ml. (5000 UI), cada ml contiene 1.000 UI de heparina sódica (10mg).

Heparina sódica de 5.000 UI/ml: vial conteniendo 5 ml. (25000 UI), cada ml contiene 5.000 UI de heparina sódica (50mg).

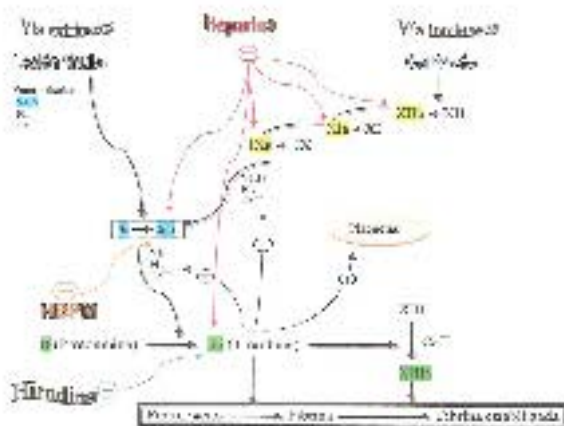


Imagen 58.2 Lugares de acción de los fármacos anticoagulantes en la cascada de coagulación.

*Control:*

Su efecto anticoagulante se controla con el tiempo de tromboplastina activado (TTPA) o el tiempo de coagulación activado (ACT). En la sala de hemodinámica se usa el ACT ya que el TTPA no es capaz de medir rangos de coagulación tan altos como los usados en estos procedimientos.

La heparina actúa de inmediato por vía intravenosa y su semivida de eliminación es de 40-90 minutos. Su antídoto es la Protamina.

*Reacciones adversas:*

Hemorragia en cualquier órgano, elevación de transaminasas, hipersensibilidad. Osteoporosis y alopecia en tratamientos prolongados.

*Precauciones:*

En tratamientos prolongados, en pacientes con alteración hepática o renal, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis, uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina; existe riesgo de hipercalcemia y trombocitopenia (monitorizar las plaquetas).

El efecto de la heparina se ve potenciado por: los anticoagulantes orales, la aspirina (AAS), los fibrinolíticos, los AINE y corticoides. Y disminuido por la epoetina y la nitroglicerina.

En la hemostasia postcateterismo hay que tener en cuenta que la compresión manual está contraindicada en ACT >180s y la compresión con parche hemostático está contraindicada en ACT >250-300s.

**58.4. Protamina.**

Es el antagonista de la heparina.

*Mecanismo:*

La protamina es una sustancia fuertemente básica, que se combina con la heparina fuertemente ácida para formar complejos estables. La heparina produce su efecto de forma indirecta, al formar un complejo con una molécula de antitrombina III (cofactor de la heparina), que provoca un cambio en la conformación de estas moléculas, lo que da lugar a mayor actividad de la antitrombina III. Estudios realizados indican que al combinarse con la heparina, la protamina causa disociación del complejo heparina-antitrombina III, que provoca la pérdida de la actividad anticoagulante. Actúa uniéndose e inactivando a la heparina en virtud de su intensa carga electropositiva (la heparina es marcadamente electronegativa), mediante la formación de un complejo iónico estable<sup>6</sup>.

Tiene determinada actividad anticoagulante cuando se administra en ausencia de heparina, pero no se usa como un anticoagulante. Este efecto anticoagulante puede deberse a la actividad antitromboplastina de la protamina, que da lugar a la inhibición de la generación de trombina.

*Indicación:*

Neutralización de la acción anticoagulante de la heparina y HBPM.

*Presentación:*

1 vial de 5ml con 50mg de protamina (10mgr/ml).

Compatible con Suero glucosado 5% o suero fisiológico.

*Posología y administración:*

Administración intravenosa lenta en unos 10 minutos.

La dosis varía dependiendo del tiempo transcurrido desde la última administración de heparina:

Tiempo	Dosis
< 30 min.	1 mg/100 UI de heparina recibidas
30-60 min.	0.5 - 0.75 mg/100 UI de heparina recibidas
60-120 min.	0.375 - 0.5 mg/100 UI heparina recibidas
> 120 min.	0.25 - 0.375 mg/100 UI de heparina recibidas
<i>Dosis máxima 50mgr</i>	

*Reacciones adversas:*

Hipotensión, disnea, broncoespasmo, rubor, urticaria, angioedema, shock anafiláctico, insuficiencia respiratoria, náuseas, vómitos, dolor de espalda, sensación de calor.

Hemorragia a dosis altas.

Alto riesgo de efectos adversos si: dosis altas, administración rápida, dosis repetidas, exposición previa a protamina o insulina que contiene protamina, disfunción ventricular izquierda y hemodinámica pulmonar preoperatoria anómala.

*Precauciones:*

Se recomienda monitorizar: TA, FC, coagulación y sangrado.

Es incompatible con: la cimetidina y la ranitidina.

**58.5. Heparina de bajo peso molecular (HPBM).**

Está compuesta por derivados de la HNF obtenidos mediante degradación química o enzimática de ésta.

Su principal ventaja es su menor unión a proteínas, lo que le confiere un efecto anticoagulante más predecible y un menor riesgo de inducción de trombocitopenia.

La más usada durante el intervencionismo coronario es la enoxaparina<sup>7</sup>.

*Mecanismo:*

Incrementa la actividad de la antitrombina III sobre el factor de coagulación Xa pero no sobre la trombina. (Imagen 58.2)

*Indicación:*

Trombosis venosa, angina inestable, IAM sin onda Q, SCA con elevación del segmento ST y prevención de coagulación del circuito de hemodiálisis.

Contraindicada en insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30ml/h.

*Posología y administración:*

La dosis recomendada durante el procedimiento depende del tiempo transcurrido desde la última administración, la estrategia terapéutica y la función renal del paciente, destacando:

- Si la última dosis subcutánea < 8 h: inicialmente no precisa de más anticoagulación.
- Si la última dosis subcutánea ≥ 8 h: 0.3 mg/Kg. de enoxaparina en bolo intravenoso o bien 30 UI/Kg. de heparina sódica en bolo en el laboratorio de hemodinámica.
- Si última dosis subcutánea ≥ 12 h: 0.5-0.75 mg/Kg. de enoxaparina en bolo intravenoso o bien 50-70 U/Kg. de heparina sódica en bolo en el laboratorio de hemodinámica.

*Composición:*

Se presentan en jeringas precargadas en dosis de mgr/ml. para administración subcutánea o IV.

*Control:*

El efecto de una dosis habitual no prolonga el TTPA; es lo suficientemente predecible y no requiere monitorización.

Presenta una vida media larga; tras la administración endovenosa es de unas 2 horas frente a los 45-60 minutos de la HNF. Este hecho es seguramente secundario a su menor afinidad por las células endoteliales.

Ante sobredosis, administrar protamina,

- Dentro de las 8 h siguientes a la administración, 1mg de protamina neutraliza la actividad de 1 mgr. (100UI) de enoxaparina.
- Tras 8h o si precisa de otra dosis de protamina, administrar infusión de 0,5 mgr. de protamina por 1 mgr. de enoxaparina.
- Tras 12h no es necesario protamina.

*Reacciones adversas:*

Hemorragia, trombocitosis, trombocitopenia, reacciones alérgicas, aumento de enzimas hepáticas, urticaria, prurito, y en el punto de inyección hematoma, dolor, edema e inflamación.

*Precauciones:*

No administrar por vía intramuscular.

Riesgo de trombocitopenia (monitorizar las plaquetas).

### **58.6. Bivalirudina.**

Es un análogo sintético de la hirudina.

*Mecanismo:*

Es un anticoagulante independiente de la antitrombina III, es un inhibidor directo de la trombina. Se une a la trombina en proporción 1:1 de forma prácticamente irreversible. (*Imagen 58.2*).

Se ha asociado a una disminución significativa de complicaciones hemorrágicas<sup>8</sup>.

*Indicación:*

Como anticoagulante, en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), angina inestable, SCA sin elevación del ST, que van a ser sometidos a una intervención de forma urgente o temprana.

En pacientes sometidos a ICP, incluidos los SCA con elevación del segmento ST sometidos a ICP primaria, se les debe asociar a su administración AAS y antiagregante plaquetario.

*Posología y administración:*

La dosis recomendada es un bolo de 0,75mg/Kg. seguido de una infusión de 1,75mg/Kg./hora hasta finalizar el procedimiento, aunque puede prolongarse hasta 4h si se considera necesario. Precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal leve-moderada y está contraindicado en la severa.

*Presentación:*

Cada vial contiene 250 mg. de bivalirudina.

Después de la reconstitución (en 5 ml) 1 mililitro contiene 50 mg de bivalirudina.

Después de la dilución (en 50ml) 1 mililitro contiene 5 mg de bivalirudina.

*Control:*

Se puede utilizar el tiempo de coagulación activada (ACT) para valorar la actividad de la bivalirudina. Se considera una correcta anticoagulación cuando el valor de la ACT > 225 segundos sin precisar ninguna determinación posterior.

No existe ningún antídoto conocido para la bivalirudina, pero su efecto desaparece rápidamente (tiempo de vida media de 35 a 40 minutos).

*Reacciones adversas:*

Hemorragia mayor y menor.

*Precauciones:*

Iniciar el tratamiento 30 minutos después de interrumpir HNF IV o bien 8 horas después de interrumpir HBPM subcutánea.

El introductor arterial se puede extraer 2 horas después de haber interrumpido la perfusión de bivalirudina sin necesidad de una determinación posterior del ACT.

Medicamentos incompatibles en la misma línea de infusión son: dobutamina, famotidina, haloperidol, labetalol, loracepan y prometazina<sup>9</sup>.

### 58.7. Principales Diagnósticos de Enfermería para la administración de anticoagulantes en el Laboratorio de Hemodinámica.

Los principales Diagnósticos de Enfermería se resumen en la siguiente tabla<sup>10-13</sup>:

Diagnostico NANDA	NIC	NOC
0206 Riesgo de sangrado	4020 Disminución de la hemorragia	401 Estado circulatorio 409 Coagulación sanguínea
0213 Riesgo de traumatismo vascular	4200 Terapia intravenosa	802 Signos vitales.

### 58.8. Referencias Bibliográficas.

1. J.A. Páramo, E. Panizo, C. Pegenaute, R. Lecumberri. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. 2009.
2. Rang y Dale farmacología. Sexta edición. Elsevier Churchill Livingstone. 2009.
3. Protocolos servicio de cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. 2012.
4. Javier Martín Moreiras. Ignacio Cruz González. Manual de hemodinámica e intervencionismo coronario. Pulso ediciones.2009.
5. Web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.
6. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Revisión Junio 2009.
7. A. Fernández Pavón. Características de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Emergencias 2002.
8. Vademecum Internacional. UBM Médica. 2011.
9. «Angelo de Gasperis». Bivalirudina como anticoagulante durante intervenciones coronarias percutáneas en síndrome coronarios agudos: fortalezas y dudas. Divisione di Cardiologia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milán, Italia. 2011.
10. Johnson M, Moorhead S, Bulechek GM, Butcher HK, Maas M, Swanson E. Vínculos de NOC y NIC a NANDA-I y diagnósticos médicos. 3ª edición. Madrid: Elsevier- Mosby; 2011.
11. Herdman TH, editor. NANDA International. Diagnósticos enfermeros: definiciones y clasificación 2009-2011. Madrid: Elsevier; 2010.
12. Moorhead S, Johnson M, Maas ML, Swanson E, editores. Clasificación de resultados de enfermería (NOC). 4ª ed. Madrid: Elsevier; 2009.
13. Bulechek GM, Butcher HK, McCloskey-Dochterman J, editores. Clasificación de intervenciones de enfermería (NIC). 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2009.

TEMA 59.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA GLICOPROTEÍNA IIB/IIIA.

*Inés Lago Celada, Purificación Mogollón Cordero, Cristina Herrera Álvarez, Vanesa Alejandra García Mosquera.  
Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Hospital Meixoeiro, Vigo (Pontevedra).*

59.1. Resumen<sup>1,2,6,11,13</sup>.

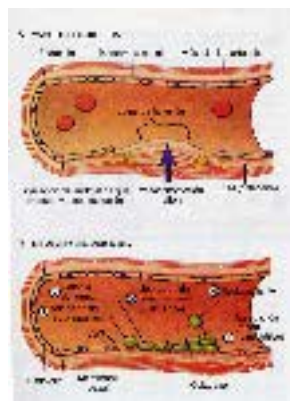
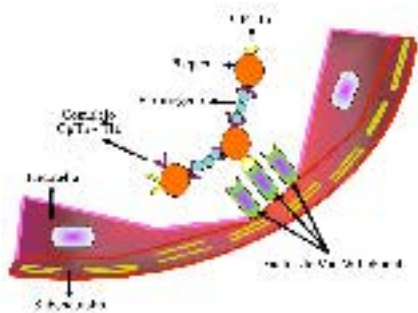
Los receptores IIB/IIIA son glicoproteínas de la membrana plaquetaria que constituyen la principal vía final común de la agregación plaquetaria, y por ello de la formación de trombo, responsable de casi la totalidad de los síndromes coronarios agudos (SCA). Por lo tanto los antagonistas de dichos receptores afectan e inhiben la agregación plaquetaria en su fase final, independientemente del estímulo inicial y de la vía metabólica utilizada. Numerosos estudios han demostrado el beneficio clínico de estos fármacos mejorando el pronóstico de los SCA, especialmente en aquellos con indicación electiva de angioplastia transluminal percutánea (ACTP). Si bien su elevado coste y su riesgo hemorrágico impiden su uso rutinario y generalizado.

59.2. Patogénesis<sup>2,3,12</sup>.

El mecanismo inicial en la patogénesis de los síndromes coronarios agudos (SCA), incluyendo angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q y elevación del ST, es la fisura y/o ruptura de la placa ateromatosa, que provoca la exposición al colágeno subendotelial y al núcleo lipídico, esto inicia el proceso trombótico, la activación plaquetar y la trombogénesis con la consiguiente reducción del flujo coronario. A menos que este proceso sea controlado y regulado puede dar lugar a la oclusión de la luz coronaria.

59.3. Fisiopatología de la agregación plaquetaria<sup>2,4,12</sup>.

El proceso de formación del trombo se inicia con el daño endotelial, esto provoca un depósito inmediato de las plaquetas circulantes sobre la pared dañada, la **adhesión plaquetaria**, mediada inicialmente por el factor von Willebrand (FvW) y otros factores plasmáticos como la fibronectina, colágeno, laminina, fibrinógeno y trombina. Tras la adhesión comienza la **activación plaquetaria**, que puede ser inducida por numerosos estímulos bioquímicos, produciéndose un cambio conformacional en la plaqueta que conlleva a la exposición y activación de los receptores de la glicoproteína (GP) IIB/IIIA, previamente no expresados. Tras esta activación y modificación se inicia la **agregación plaquetaria**, la vía final común de la formación del trombo plaquetario; los receptores GP IIB/IIIA se unen al fibrinógeno, se produce un reclutamiento plaquetar y las plaquetas adyacentes se agregan formando puentes moleculares y dando lugar a un verdadero trombo.



#### 59.4. Farmacocinética<sup>1,2,4,11,12,13</sup>.

Como ya hemos dicho, los inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa (IGP-IIb/IIIa) bloquean la vía final de la agregación plaquetaria, impidiendo la unión del fibrinógeno al receptor de las plaquetas activadas, de forma dosisdependiente. También tienen un efecto antiagregante sobre los trombos blancos, que se convierte en un efecto trombolítico sobre los agregados plaquetares.

Esto es debido a diferentes mecanismos: por reducción y supresión de ciertos factores químicos, lo que hace que el trombo esté menos organizado y sea más sensible a la acción del fibrinolítico y por competencia con el fibrinógeno, ya que los IGP-IIb/IIIa tienen más afinidad que éste con los receptores de la GP IIb/IIIa, retirando así al fibrinógeno de la red fibrinógeno-plaqueta.

#### 59.5. Clasificación<sup>1,2,5,13</sup>.

59.5.1. *De administración parenteral*: Tres fármacos, aprobados para uso clínico. Diferenciación por mecanismo de acción de inhibición.

- Bloqueo directo, no competitivo y permanente de los receptores IIb/IIIa:
  - Abciximab (Reopro<sup>®</sup>).
- Inhibición reversible y competitiva con el fibrinógeno por el receptor.
  - Tirofiban (Agrastat<sup>®</sup>).
  - Eptifibatida (Integrilin<sup>®</sup>).

59.5.2. *De administración oral*: Aún en proceso de estudio, por ahora han demostrado eficacia inferior y bajo nivel de seguridad.

- Xemilofiban.
- Orbofiban.
- Sibrafiban.
- Roxifiban.
- Lotrafiban.
- Lafradafiban.

**ABCIXIMAB/REOPRO<sup>5,11,12</sup>**: Es el fragmento Fab del anticuerpo monoclonal quimérico 7E3. Como ya hemos dicho está dirigido contra el receptor de la GP IIb/IIIa, para evitar su unión con el fibrinógeno, FvW y otras moléculas en las plaquetas activadas. Pero a diferencia de otros antagonistas se une también al receptor Mac1 de los monocitos activados y a la vitronectina, que media las propiedades procoagulantes de las plaquetas y las propiedades proliferativas de las células musculares lisas y endoteliales de la pared vascular. Esta dualidad hace que sea más eficaz que otros antagonistas y le confiere un efecto beneficioso teórico en la reducción de la reestenosis después de la ACTP.







Conservar en nevera entre 2 y 8 °C. Mantiene estabilidad durante 24 horas a temperatura ambiente. Aunque no se han demostrado incompatibilidades con otros fluidos se recomienda su uso por vía exclusiva.

**TIROFIBÁN/AGRASTAT<sup>11,12</sup>:** Es un antagonista no peptídico derivado de la tirosina, evitando que el fibrinógeno se una a los receptores GP IIb/IIIa. Su grado de inhibición es paralelo a la concentración plasmática del tirofiban.

Incompatible con diazepam. NUNCA deben administrarse por la misma vía intravenosa. No extraer la solución directamente del recipiente con una jeringa, consultar las instrucciones que acompañan al equipo. Proteger de la luz.

Peso de paciente (kg)	Mayoría de pacientes		Insuficiencia renal severa	
	Rata de infusión del bolo de carga 30 minutos (mL/hr)	Rata de infusión mantenimiento (mL/hr)	Rata de infusión del bolo de carga 30 minutos (mL/hr)	Rata de infusión mantenimiento (mL/hr)
30-37	16	4	8	2
38-45	20	5	10	3
46-54	24	6	12	3
55-62	28	7	14	4
63-70	32	8	16	4
71-79	36	9	18	5
80-87	40	10	20	5
88-95	44	11	22	6
96-104	48	12	24	6
105-112	52	13	26	7
113-120	56	14	28	7
121-128	60	15	30	8
129-137	64	16	32	8
138-145	68	17	34	9
146-153	72	18	36	9

**EPTIFIBATIDE/INTEGRILIN<sup>11,12</sup>:** Es una secuencia de aminoácidos incluidos en el fibrinógeno. Con la misma acción que el anterior. Con efecto rápido y dosisdependiente. Primer prototipo, el menos utilizado.

Fármaco	Tipo	Dosis IV	Semivida
<i>Abciximab</i>	Anticuerpo monoclonal	0.25 mcg/kg 1.25 mcg/kg/min x 12 horas	10 minutos en plasma
<i>Eptifibatide</i>	Péptido	135 – 180 mcg/kg/min 0.5 – 0.2 mcg/kg/min	2.5 horas
<i>Tirofiban</i>	No péptido	0.4 mcg/Kg/min x 30 minutos	2 horas

**59.6. Indicaciones**<sup>2,4,10,11,12,13</sup>.

Indicados como tratamiento en asociación con heparina no fraccionada y ácido acetilsalicílico en:

- *Intervención coronaria percutánea (ICP)*. Previendo complicaciones cardíacas isquémicas en pacientes que son sometidos a ICP (angioplastia con balón, con stent, aterectomía).
- *Angina inestable*. Reduciendo a corto plazo (un mes) el riesgo de infarto de miocardio en pacientes con angina inestable sin respuesta a tratamiento médico convencional.

**59.7. Contraindicaciones**<sup>2,4,11,12,13</sup>.

*Absolutas:*

- ACV isquémico < 2 años.
- ACV hemorrágico o con secuelas (sin límite de tiempo).
- Neoplasia o malformación intracraneal.
- Hemorragia interna activa (se excluye la menstruación).
- Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria < 6 semanas.
- Urgencia/emergencia hipertensiva.
- Cirugía mayor o trauma importante < 6 semanas.
- Trombocitopenia < 100000.
- Diátesis hemorrágica conocida.
- Toma de anticoagulantes orales, a excepción de INR < 1,2.
- Alteración de la coagulación basal INR > 2, TTPA > 1,2.
- Insuficiencia renal o hepática grave.
- Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.
- Vasculitis.

*Relativas:*

- RCP prolongada/traumática.
- Biopsia de órgano sólido < 2 semanas.
- Cirugía mayor entre 6 y 12 semanas.
- Úlcera péptica activa con sangrado < 3 meses.
- Retinopatía hemorrágica.
- Hematuria franca.
- Pericarditis aguda con derrame.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Tratamiento fibrinolítico < 48 horas.
- Tratamiento previo con sintrom.
- Embarazo (sólo usar si es claramente necesario, no existen estudios de seguridad, debe suspenderse la lactancia).

**59.8. Efectos adversos**<sup>2,4,7,8,9,11,12,13</sup>.

- *Hemorragias*, mayor (descenso de hemoglobina > 5 g/dl) y menor (hematuria o hematemesis macroscópica espontánea o descenso de hemoglobina >3 g/dl con pérdida de sangre o de 4 g/dl sin pérdidas de sangre observadas. Incidencia de un 1,1% en el estudio EPILOG y un 3,8% en el estudio CAPTURE).
- *Trombocitopenia*, recuentos de plaquetas inferiores a 100000 células/μl. Incidencia en los estudios EPILOG y EPISTENT del 2,8%, si bien se ha observado trombocitopenia a frecuencias más altas (5%) después de la readministración.
- *Inmunogenicidad*. Formación de anticuerpos antiquméricos humanos (AACH), un 6% en estudios clínicos de fase III.
- *Transtornos gastrointestinales*. Náusea, vómito.
- *Transtornos generales*: Pirexia, dolor torácico, dolor en zona de punción, dolor lumbar y cefalea.

- *Trastornos vasculares*: Edema periférico e hipotensión.

### 59.9. Referencias Bibliográficas.

1. Antiagregantes plaquetarios en atención primaria. Boletín terapéutico andaluz. 2000. N° 17. 9–26.
2. Freek WA Verheugt. Tratamiento de reperfusión coronaria en la práctica clínica. J&C. 2006. 77-93
3. Impact II. Lancet 1997; 349-1422.
4. Revista Cubana de cardiología y Cirugía Cardiovascular 2001;15 (1): 40-51.
5. Epic. New england journal med. 1994; 330-956.
6. Rapport. Circulation 1998; 734-741.
7. Epiog. New England journal med. 1997; 336-1689.
8. Capture. New England journal med 1997; 349-1429.
9. Epistent. Mew England journal med. 1998; 352-87
10. Restore. Circulation 1997; 96-1445.
11. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [www.aemps.es](http://www.aemps.es)
12. Principios de farmacología. Instituto químico biológico; 2010. Farmacodinamia: Acción de los fármacos sobre el organismo. [www.iqb.es/cbasicas/farma.htm](http://www.iqb.es/cbasicas/farma.htm)
13. Opiel, L. Gersh, B. Fármacos para el corazón. Harcourt 2005.

## TEMA 60. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS.

*García Fernández, María Isabel; Calvo de Orador, José Carlos; Címbora Delgado, José Miguel; Hernández Gómez, Rafael.  
Unidad de Hemodinámica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

### 60.1. Introducción.

Las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis, tales como los síntomas coronarios agudos, los eventos cerebrovasculares y la enfermedad arterial periférica, son las principales causas de morbimortalidad en el mundo. La activación y la agregación plaquetarias son, en última instancia, la causa de la progresión y las presentaciones clínicas de la enfermedad. Por ello, los antiagregantes plaquetarios son un pilar fundamental del tratamiento farmacológico de estos pacientes. Una amplia variedad de receptores de superficie tipo integrinas, familia rica en leucina, receptores acoplados a proteínas G y receptores de tirosinasa, así como moléculas intraplaquetarias, desencadenan y regulan el proceso de activación/agregación plaquetaria. Todas estas moléculas son dianas potenciales de fármacos antiplaquetarios destinados a prevenir y tratar la trombosis arterial. A pesar del beneficio clínico obtenido con el ácido acetilsalicílico (inhibidor de la ciclooxigenasa), el clopidogrel (antagonista del receptor del ADP P2Y) y los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (abciximab, eptifibatida, tirofiban, lamifiban) al disminuir significativamente el riesgo de episodios aterotrombóticos, la morbimortalidad residual sigue elevada. Por ello los esfuerzos se centran en la búsqueda de nuevos tratamientos antiplaquetarios a fin de mejorar su efectividad y su seguridad. De hecho, nuevos fármacos están en fase de desarrollo y varios han llegado ya a su uso clínico. Entre ellos están los nuevos inhibidores de los receptores P2Y (prasugrel, ticagrelor, cangrelor y elinogrel), antagonistas del receptor PAR1 de la trombina (vorapaxar, atopaxar) y moléculas de señalización intraplaquetaria. Esta revisión profundiza en los mecanismos de acción del arsenal antiplaquetario actualmente en uso y las nuevas aproximaciones terapéuticas<sup>6</sup>.

### 60.2. Definición.

La rotura o erosión de una placa aterosclerótica desencadena una serie de mecanismos que determina la formación de un trombo intracoronario y producen la aparición de un síndrome coronario agudo (SCA). En su génesis, las plaquetas desempeñan un papel fundamental y su membrana congrega a todos los factores procoagulantes, dos de los cuales, los factores V y VIII, son liberados por su activación. El agregado de plaquetas forma el núcleo alrededor del cual crece el trombo, a través de la superposición de fibrina, hematíes y leucocitos, que origina la oclusión coronaria. La fragmentación del trombo, ya sea espontánea o provocada durante el intento de revascularización percutánea, puede producir una embolización distal con el riesgo de un nuevo infarto. Asimismo, durante y después de la agregación plaquetaria son liberados múltiples sustancias que inducen su reactivación, la generación de trombina, vasoconstricción, mitogénesis, etc<sup>1</sup>.

Un antiagregante plaquetario es una sustancia o fármaco cuyo principal efecto es inhibir la agregación de las plaquetas y por lo tanto la formación de trombos o coágulos en el interior de las arterias y venas.

El fármaco antiagregante plaquetario ideal será aquel que inhibe las vías de activación plaquetaria, estimula la inhibición o, lo más aproximado a lo ideal, ambas cosas a la vez<sup>2</sup>.

### 60.3. Tipos.

Existe una amplia variedad de fármacos antiagregantes plaquetarios, pero atendiendo a consideraciones de eficacia clínica y difusión de uso podrían resumirse en tres grupos:

**60.3.1 Fármacos bloqueadores de la ciclooxigenasa(COX).** Inhiben la síntesis del tromboxano, cuyo prototipo es el ácido acetilsalicílico (AAS).

**60.3.2 Inhibidores de receptores de Adenosin Difosfato (ADP)**, es un nucleótido difosfato almacenado en los densos gránulos de las plaquetas, y es movilizado por la activación plaquetaria. El ADP interactúa con la familia de los receptores ADP que se encuentran en las plaquetas (P2Y1, P2Y12, P2X1) dirigiendo más activación de plaquetas. Son inhibidores de ADP los fármacos Clopidogrel, Prasugrel y Ticagrelor.

**60.3.3 Antagonistas del receptor glicoproteína IIa/IIIb Abciximab, tirofiban...** que representa el escalón final de todas las interacciones que conducen a la unión del fibrinógeno con las plaquetas para formar el trombo.

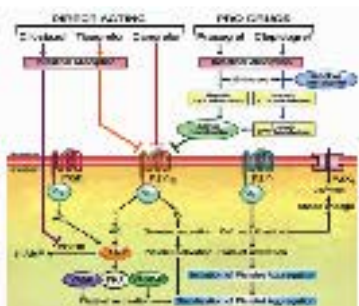
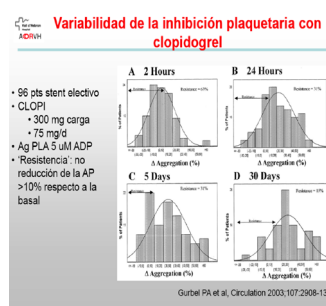


Imagen 60.1



Dada la participación de las plaquetas, tanto en las etapas precoces de la formación de placas de ateromas (aterogénesis) como en la trombosis arterial, el uso de antiagregantes plaquetarios, es muy relevante en la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares, como en las trombosis arteriales especialmente en el síndrome coronario agudo e infarto de miocardio<sup>3</sup>.

Partiendo de esta base, vamos a limitarnos al estudio de los más habituales en nuestro medio: **ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO (Aspirina)**

Fue sintetizada por primera vez por el químico francés Charles Frédéric Gerhardt en 1853. Hubo que esperar hasta 1897 para que el farmacéutico alemán Félix Hoffman, de la casa Bayer, consiguiera sintetizar el ácido acetilsalicílico con gran pureza, acuñando el nombre comercial Aspirina para este fármaco.

Posteriormente en 1971, el farmacólogo británico John Robert Vane, del Colegio Real de Cirujanos, demostró que el AAS suprime la producción de prostaglandinas y tromboxanos, lo que abrió la posibilidad de su uso en bajas dosis como antiagregante plaquetario.

**Presentación.** Comprimidos de 100mg, 300mg y 500mg.

**Mecanismo de acción.** Suprime la producción de prostaglandinas y tromboxanos por la inactivación irreversible de la enzima ciclooxigenasa (COX), mediante la acetilación selectiva de un residuo de serina en la posición 529 (Ser529), inhibiendo la formación de tromboxano, un mediador potente de la fase de activación plaquetaria. Ensayos a gran escala han demostrado la eficacia con AAS en el seno del síndrome coronario agudo (SCA).

**Indicaciones.** Síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio, antes de intervencionismo percutáneo (ICP), en pacientes con endoprótesis coronarias, etc...

Actualmente ninguno de los fármacos inhibidores del TxA estudiados han demostrado una eficacia superior a la del AAS, que por lo tanto aun no tiene alternativa en la doble terapia antiagregante empleada en el SCA o ICP.

En el año 2008 un ensayo demostró que la AAS no reduce el riesgo de aparición de un primer ataque cardíaco, sino que reduce el riesgo de un segundo evento para quienes ya han sufrido un ataque cardíaco.

**Posología.** Aunque la dosis óptima de AAS ha sido objeto de debate, se recomienda generalmente el uso de dosis bajas (< 150mg/día) debido al incremento, dependiente de la dosis, del riesgo de sangrado, especialmente gastrointestinales, mientras que no se han evidenciado aumentos en

la eficacia con el aumento de dosis..Habitualmente en los pacientes coronarios es suficiente con 100mg/día, ya que se absorbe rápidamente en el tracto digestivo (duodeno e intestino delgado) alcanzando la concentración máxima en el plasma al cabo de 1-2 horas.

**Modo de administración.** Se administra principalmente por vía oral, con alimentos, aunque también existe como terapia intravenosa.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a salicilatos, ulcera gastroduodenal aguda, crónica, o recurrente, molestias gástricas de repetición, antecedentes de hemorragia, trastornos de coagulación, embarazos en dosis más altas de 100mg/día...etc

Reacciones adversas.- Aumento del riesgo de hemorragias, hematomas, epistaxis, molestias gastrointestinales, náuseas, dispepsias etc<sup>4</sup>.

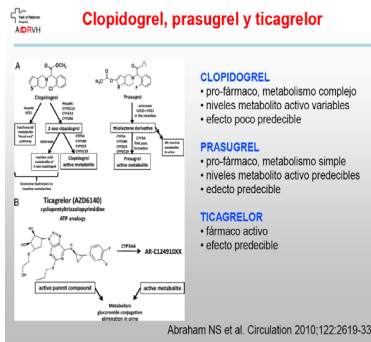


Imagen 60.3



Imagen 60.4

## **CLOPIDOGREL**

**Presentación.** Comprimidos de 75 mg y 300 mg.

**Mecanismo de acción.** Agente antiplaquetario derivado de las tienopiridinas. Inhiben la agregación plaquetaria inhibiendo la unión del ADP a su receptor plaquetario y la activación subsiguiente del complejo GPIIb-IIIa mediada por ADP. El clopidogrel ha sido hasta ahora la tienopiridina de uso más extendido. El receptor de ADP P2Y<sub>1</sub> es el mayor de este tipo en la superficie de la plaqueta; el clopidogrel lo inhibe en cuantía variable y muchos pacientes son resistentes o responden escasamente. Sin embargo, sigue siendo un pilar fundamental en el tratamiento antiagregante del SCA..

### **Indicaciones terapéuticas y Posología.**

Dosis 75mg/día.

- Prevención de eventos aterotrombóticos.
- Pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio(desde días antes hasta 35 días).
- Infarto cerebral.
- Enfermedad arterial periférica.

Dosis de carga de 600mg, seguir con 75mg/24 horas más AAS durante 12 meses.

- Pacientes que presentan SCA.
- SCA sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto sin onda Q) incluyendo pacientes sometidos a la colocación de un stent después de IPC, combinado con AAS.
- IAM con elevación del segmento ST que son candidatos a terapia trombolítica en combinación con AAS.

Pasadas dos horas tras una administración de carga de 600mg se observa una reducción significativa de la agregación plaquetaria que es máxima pasadas 6 horas. Dosis mayores se demostró que no se asociaba a mayor velocidad de actuación del fármaco, pero sí a mayor tendencia de hemorragia.

**Modo de administración.** Vía oral. Dosis única diaria con o sin alimentos.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad, insuficiencia hepática grave, hemorragia patológica activa (por ejemplo úlcera péptica o hemorragia intracranial).

**Advertencias.** Otra importante limitación del clopidogrel es la gran variabilidad interindividual detectada en cuanto a su capacidad antiagregante, la llamada “resistencia al clopidogrel”. Se han detectado un número no despreciable de pacientes que son no respondedores al clopidogrel, que presentan un incremento en la incidencia de trombosis subaguda tras la implantación de un stent. El concepto de variabilidad de respuestas al clopidogrel” relacionados con múltiples factores que causan un deterioro del metabolismo del clopidogrel y en su absorción, todo ello se traduce en niveles bajos de inhibición de las plaquetas en ciertos individuos ( los llamados no respondedores) y resulta de un aumento de riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores.

**Reacciones adversas.** Hemorragia ,epistaxis, hemorragia gastrointestinal, dispepsias, diarrea etc...<sup>5</sup>

### **PRASUGREL.**

**Presentación.** Comprimidos de 5 mg y 10 mg.

### **Mecanismo de acción.**

El prasugrel, es una tienopiridina y por ello es un profármaco de administración oral que requiere transformación hepática para dar lugar a un metabolito activo, que es el que ejerce un bloqueo irreversible del receptor P2Y12. La principal diferencia farmacológica con el clopidogrel estriba en que la conversión en metabolito activo del prasugrel es más eficiente, por lo que dada la equipotencia de los metabolitos activos del prasugrel y del clopidogrel, produce mayor inhibición plaquetaria que este, además de ser más rápida y con menos variabilidad, incluso cuando se compara con dosis altas de clopidogrel. La absorción y el metabolismo del prasugrel son rápidos, presentando un pico de concentración plasmática (máximo del metabolito activo que aparece aproximadamente en 30 minutos)

### **Indicaciones y Posología.**

- Síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) , en pacientes sin alto riesgo de sangrado no pretratados con clopidogrel a los que se va a practicar ICP tras conocer la anatomía coronaria. Dosis de carga de 60 mg seguida de 10 mg/24horas.
- Síndrome coronario agudo con elevación de ST (SCACEST).- El beneficio del uso de prasugrel fue particularmente llamativo, con una reducción del riesgo del 30% sin aumento del riesgo de sangrado mayor.

**Advertencias.** Diferentes análisis demostraron que tres subgrupos mostraron especial predisposición al sangrado, pacientes > de 75 años, de bajo peso <60kg o los que habían tenido previamente un ictus o un accidente isquémico transitorio.

Los datos de farmacocinéticas indican que en estos pacientes reducir la dosis de 10 mg a 5mg/24horas de mantenimiento limitaría el riesgo de sangrado. Además en los ancianos se recomienda no utilizar el prasugrel, salvo que sean diabéticos, o ya hayan tenido un IAM, en cuyo caso se empleará la mitad de la dosis.

Forma de administración.- Vía oral, puede administrarse independientemente de las comidas, sin embargo la administración de una dosis de carga de prasugrel en situación de ayunas, puede producir un comienzo de la acción mucho más rápido.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes. Hemorragia patológica activa. Historia de ictus o accidentes isquémicos transitorios(AIT). Insuficiencia hepática grave.

Reacciones adversas.- Hematoma. Epistaxis. Hemorragia gastrointestinal. Equimosis. Hematuria. Hematoma en lugar de punción...

### **TICAGRELOR.**

**Presentación.** Comprimidos de 90mg.

**Mecanismo de acción.** Antagonista selectivo de los receptores del ADP que actúa sobre el receptor P2Y12 del ADP, que impide la activación y agregación de las plaquetas mediada por ADP. No es un profármaco, por lo que no requiere metabolización previa. Se absorbe rápidamente, alcanza

concentraciones plasmáticas máximas en 1.5 horas y la desaparición de la acción es rápida puesto que tiene una semivida de 12 horas.

**Indicaciones terapéuticas.** Coadministrado con AAS, para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en ads. Con síndrome coronario agudo( angina inestable),infarto de miocardio con/ sin elevación del ST, incluidos pacientes controlados o sometidos IPC.

Las diferentes propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas proporcionan al ticagrelor posibles ventajas ante las tienopiridinas, como un efecto antiplaquetario más rápido y potente y con menos variabilidad que el clopidogrel. Otra ventaja es que su excreción es mayoritariamente a través de la bilis y las heces, por lo que no hay que reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Posología.** Iniciar con dosis única de carga de 180mg , continuar con 90 mg/12 horas y durante 12 meses.

**Modo de administración.** Vía oral, con o sin alimentos.

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad. Hemorragia patológica activa. Historial de hemorragia intracraneal. Insuficiencia hepática moderada o grave. Asociado a inhibidores potentes de CYP3A4 (ketoconazol, claritromicina, ritonavir).

Precaución en insuficiencia renal moderada/grave, se recomienda controlar los niveles de creatinina. No recomendada en embarazos.

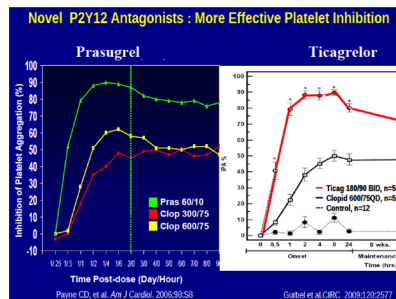
**Reacciones adversas.** Disnea, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia subcutánea o dérmica.

**Advertencias y precauciones.**

Ante una cirugía programada suspender el tratamiento mínimo siete días antes

Control de función renal después de un mes de tratamiento y luego de forma habitual

No se recomienda el uso concomitante con dosis altas de AAS (>de 300mg).



.Imagen 60.5

#### 60.4. Referencias Bibliográficas.

1. Cardiomecum 2013 Antiagregantes plaquetarios.V.Valentín.Segura
2. San Pedro Cejas JM. Capitulo 6.5.Inhibidores de la función plaquetaria. Principios de urgencia, emergencia y cuidados críticos. Barranco Ruiz Fernando et al editores edición impresa Cebrian, J Gil.
3. Ruiz Mori, Enrique. Antiagregantes plaquetarios. Revista peruana de Cardiología Vol. XXXII n°1, enero-abril 2006
4. Palomo G. Ivan F et al. Antiagregantes plaquetarios: mecanismo de acción y riesgos asociados al uso, VITAE revista de la facultad de química farmacéutica. ISSN 0121-4004 volumen 16 n° 1 2009
5. Sergio Raposéiras Roubín, Rosa María Agra Bermejo y José Ramón González-Juanatey.Síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST ¿Cómo darles igualdad de oportunidades? Rev Esp Cardiol Supl.2013;13(b);24-28.
6. Lina Badimon, Gemma Vilahur. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. Revista Sociedad Española de Cardiología febrero 2013.;13(B)8-15.
7. Medline:A. Randomised, bindend, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Caprie, Sterling Committee lanet 1996;348.1329.39
8. Jose L Ferreiro, Gerard Roera, Joan Antoni Gómez-Hospital, Angel Cequier. Antiagregacion oral en el intervencionismo coronario percutáneo: fármacos disponibles y duración de la terapia oral. Revista Sociedad Española de Cardiología febrero 2013.;13(B)16-23



## TEMA 61. ADENOSINA.

*Vicente Rubio Alcañiz, Joaquín Suárez Cerpa, Margarita Martel González,  
Unidad de Hemodinámica. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.*

### 61.1. Descripción.

La adenosina es un nucleósido purínico endógeno con importante función en procesos bioquímicos de transferencia de energía<sup>1</sup>. La adenosina se identificó en el miocardio en 1929. Se sintetiza por degradación de algunos aminoácidos y está presente en todas las células del organismo. En el corazón aumenta su concentración en respuesta a la isquemia y a la demanda de oxígeno<sup>2</sup>. Tiene un efecto dromotrópico negativo (disminuye la velocidad de conducción) en el nodo aurículo-ventricular (AV). La adenosina es un importante regulador endógeno del flujo coronario, al activar los receptores purínicos produce relajación de la musculatura lisa y vasodilatación<sup>3</sup>.

### 61.2. Farmacodinámica.

Como fármaco, la adenosina pertenece a la familia de los antiarrítmicos y administrada de forma rápida por vía intravenosa (i.v.), disminuye la conducción del nodo AV y puede recuperar el ritmo sinusal en pacientes con taquicardia supraventricular paroxística (TSVP). En la fibrilación y flutter auricular, la disminución transitoria de la conducción AV, permite evaluar más fácilmente la actividad auricular y ayuda a diagnosticar las taquicardias supraventriculares con complejos QRS anchos o estrechos<sup>4</sup>.

### 61.3. Otras aplicaciones clínicas (hemodinámica).

1. Durante el cateterismo cardiaco, la administración de adenosina mediante perfusión por una vía venosa central, o mediante bolo intracoronario (i.c.), produce una potente vasodilatación de la microcirculación coronaria. La vasodilatación o hiperemia incrementa el flujo de sangre a nivel coronario entre cuatro y seis veces, y en estas condiciones, cuando una estenosis coronaria no resulta tan obvia por angiografía, la medición de la presión distal a la lesión mediante guía de presión (índice FFR) nos da información adicional necesaria para determinar si es susceptible de tratar o no<sup>5-7</sup>.

2. En la angioplastia primaria o en el tratamiento de lesiones agudas, la administración de adenosina i.c. previene y/o mejora el fenómeno de “no reflow” y mejora, por tanto, la perfusión miocárdica con su potente efecto vasodilatador<sup>8-10</sup>.

3. En el cateterismo diagnóstico, la administración de adenosina i.c. en la coronaria izquierda permite visualizar el retorno venoso e identificar las venas coronarias del ventrículo izquierdo (VI), por lo que es útil en pacientes susceptibles de ser portadores de dispositivos de resincronización cardiaca y que van a necesitar un electrodo que estimule el VI.

En la Tabla I están las Indicaciones y en la Tabla II las Contraindicaciones.

**Tabla I. Indicaciones**

- Revierte a ritmo sinusal las TSVP, incluyendo aquellas en las que el nodo AV participa en el circuito de reentrada.
- Permite evaluar la actividad auricular y por tanto, ayuda al diagnóstico de las taquicardias.
- Para calcular la reserva fraccional de flujo coronario y miocárdico (FFR). Ayuda en la valoración de lesiones coronarias dudosas por angiografía.
- Mejora el flujo coronario en el “no reflow”.
- Ayuda a identificar las venas coronarias.

**Tabla II. Contraindicaciones.**

- Hipersensibilidad conocida a la adenosina.
- Pacientes con enfermedad del nodo sinusal, bradicardia sintomática o pacientes con bloqueo AV de segundo o tercer grado (excepto si son portadores de marcapasos).
- Asma bronquial.

**61.4. Farmocinética.**

La adenosina administrada por vía i.v. o i.c. desaparece rápidamente de la circulación mediante la captación celular, principalmente por los eritrocitos y las células endoteliales vasculares. La acción de la adenosina administrada por vía i.v. periférica en bolo se produce antes de 20 segundos y dura su efecto entre 3 y 7 segundos<sup>4</sup>.

Si se inyecta la adenosina en bolo i.c. se establece la hiperemia antes de 10 segundos y dura entre 5 y 10 segundos. Por otro lado, si se trata de una perfusión de adenosina por una vía venosa central, se establece la hiperemia antes de un minuto y esta desaparece al parar la infusión. En cualquier caso, su efectividad es independiente de la función hepática y renal.

**61.5. Interacciones.**

En cuanto a las interacciones con otros medicamentos, la adenosina es inhibida competitivamente por las metilxantinas como la cafeína y la teofilina y su efecto es potenciado por los fármacos que bloquean el transporte de nucleósidos como el dipiridamol. La adenosina puede interactuar con otros medicamentos que alteren la conducción cardíaca. La atropina no bloquea la acción de la adenosina.

**61.6. Reacciones adversas.**

Las reacciones adversas pueden ocurrir en el 40% de los pacientes. Debido a que los efectos de la adenosina desaparecen en pocos segundos, las reacciones adversas son de corta duración y generalmente son bien toleradas<sup>11</sup>.

- Tras su inyección i.c. puede producir bloqueo AV y asistolia que por lo general dura menos de 5 segundos<sup>1,3,12</sup>.
- Durante la perfusión intravenosa, de mayor a menor frecuencia, las reacciones más comunes son rubor facial, disnea, dolor torácico y garganta, náuseas, cefalea, mareo, hipotensión arterial y aumento de la frecuencia cardíaca.

**61.7. Posología (Tabla III).**

En el tratamiento de la TSVP la administración se realiza por vía i.v. periférica en forma de bolo rápido. Se recomienda una dosis inicial de 6 mg y, si en 2 minutos no se elimina la taquicardia, se puede administrar un bolo i.v. con 12 mg de adenosina que se pueden repetir una segunda vez si fuera necesario<sup>13</sup>.

Para conseguir la máxima hiperemia en el cálculo del FFR, la recomendación habitual es la

administración de adenosina por una vía venosa central a una dosis de 140 mcg/kg/min ya que permite una máxima hiperemia tanto durante la medición del FFR como durante la retirada lenta de la guía de presión (pull back)<sup>14</sup>. Sin embargo, los efectos secundarios que puede producir (dolor precordial no anginoso, rubor facial e hipotensión arterial)<sup>12</sup> junto con la necesidad de mayor tiempo para la preparación de la infusión y mayor coste económico al precisar mayor cantidad de adenosina, hacen que se utilice cada vez más la adenosina i.c. en bolo a dosis altas<sup>15</sup>.

Hay estudios cuyos resultados muestran una equivalencia entre la infusión de adenosina i.v. en perfusión y en bolo i.c.<sup>5,6,16,17,18,19</sup>. Se recomiendan bolos mayores a 100 mcg en la mayoría de los pacientes, aunque pueden administrarse incluso 300 y 500 mcg en algunos pacientes para conseguir una mayor vasodilatación microvascular<sup>6</sup>.

En la prevención o mejora del “no reflow”, varios estudios clínicos han documentado que la administración de adenosina i.c. durante la angioplastia primaria es segura, reduciendo la incidencia de “no reflow” y mejorando la perfusión miocárdica por su potente efecto vasodilatador<sup>8,9</sup>, sin embargo no hay reducción del área del infarto<sup>10</sup>.

Para visualizar las venas coronarias son suficientes bolos en la coronaria izquierda de 60 – 100 mcg de adenosina.

Tabla III. Dosis de Adenosina y vía de administración según indicación.			
Indicación	Dosis	Vía	Forma administración
Revertir TSVP	6 – 12 mgr	i.v. periférica	Bolo rápido, lavar vía con SF
Índice FFR	140 mcg/kg/min	i.v. central	Bomba perfusión
Índice FFR	20 – 40 mcg (CD)	i.c.	Bolo y flush de contraste o lavado con SF
No reflow	Hasta 300 mcg (CI)		
Retorno venoso	60 – 100 mcg (CI)	i.c.	Bolo y flush de contraste

TSVP: Taquicardia Supraventricular Paroxística, i.v.: Intravenosa, i.c.: intacoronaria,

FFR: Reserva Fraccional de Flujo, CI: Coronaria Izquierda

### 61.8. Consideraciones de enfermería.

El nombre comercial de la adenosina es adenocor y se presenta en viales de 2 ml con 6 mgr (3 mgr/ml). Se debe conservar a temperatura ambiente.

Cuando se administra la adenosina hay que tener en cuenta si el paciente ha ingerido caféina o teofilina en las últimas 12 horas ya que vería su efecto disminuido.

La infusión de adenosina por una vía venosa central a altas dosis (140-180 mcr/kg/min) puede tener efectos secundarios que debemos tener en cuenta:

- Puede producir hipotensión arterial e incremento de la frecuencia cardiaca durante la infusión.
- Puede provocar disconfort torácico con sensación de quemazón en pecho y garganta que no hay que confundir con angina de pecho. Esta sensación desaparece rápidamente al parar la perfusión. Habrá que advertir por tanto al paciente de la posibilidad de este hecho.

Cuando se usa la adenosina vía i.c. deben evitarse los catéteres guía con agujero lateral para que el fármaco se introduzca por completo en la arteria coronaria. Por otro lado, tras la inyección i.c. se aconseja realizar un “flush” con contraste (lavado del catéter) para prolongar la hiperemia. En algunos pacientes la dosis de adenosina i.c. puede provocar bloqueo AV y asistolia de forma transitoria. Aunque son cortos períodos de tiempo (pocos segundos), son momentos de cierta tensión y debemos tener a mano las medidas de reanimación (marcapasos transitorio incluido).

### 61.9. Preparación de la adenosina (Tabla IV).

La dosis de adenosina i.v. periférica en bolo de 6 mgr (1 vial) o 12 mg (2 viales) se inyecta de forma rápida y sin diluir lavando después la vía venosa con suero fisiológico (SF).

Para la preparación de la adenosina administrada en perfusión continua por una vía venosa central se extraen 40 ml de una bolsa de SF de 100 ml y se añaden 30 ml (90 mgr = 15 viales) de adenosina con lo que la dilución queda 90 mg /90 ml. La dosis a administrar es de 140 mcg/kg/min que equivale a 8,4 ml/kg/hr. Como las bombas de infusión que utilizamos funcionan en ml/h, solo tendremos que multiplicar el peso del paciente por 8,4 y tendremos la velocidad a la que debe ir la perfusión de adenosina. Por ejemplo si el paciente pesa 70 kg, multiplicamos 70 kg x 8,4 ml/kg/hr. = 588 ml/hr es la velocidad a la que debe ir la bomba. El tiempo de infusión para hallar el FFR con la guía de presión es de 6 minutos por lo que siempre que el paciente no pese más de 100 kg será suficiente con la bolsa de dilución preparada inicialmente.

Para la preparación de la adenosina administrada en bolo i.c., del vial de 2 ml, se cogen 1,7 ml que equivalen a 5 mg y se diluyen en un SF de 500 ml. La dilución resultante será de 10 mcr/ ml. Por lo que si se inyectan hasta 200 mcg nos puede servir esta dilución. Sin embargo si se pretende inyectar cantidades mayores de adenosina i.c., hasta 500 mcr por ejemplo, puede ser más útil diluir 1,7 ml (5 mgr) en 250 ml de SF con lo que tenemos una solución de 20 mcr/ml.

Tabla IV. Preparación de Adenosina según indicación.	
Indicación	Preparación
Revertir TSVP	No diluir
Índice FFR (perfusión i.v.)	Adenosina 90 mgr/90 ml. 8,4 x peso = velocidad bomba
Índice FFR (bolo i.c.)	Extraer 1,7 ml del vial de 2 ml (5 mg):
No reflow	en 500 ml SF → 10 mcg/ml,
Retorno venoso	en 250 ml SF → 20 mcg/ml

TSVP: Taquicardia Supraventricular Paroxística, FFR: Reserva Fraccional de Flujo,  
SF: suero fisiológico.

### 60.10. Referencias Bibliográficas.

1. Fundación Wikimedia, Inc. Adenosina. 2013 Mar. (Consultado el 15-04-2013) Disponible en : <http://es.wikipedia.org/wiki/Adenosina>
2. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation *Circulation* 1990, 82:1595-1606
3. Equipo de redacción de IQB. Adenosina. Medciclopedia. Instituto químico biológico. 2012 Feb. (Consultado el 19-04-2013) Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a108.htm>
4. Soliveres J, Onrubia X, Solaz C, Sifre C, Balaguer J, Barberá M. Guía de fármacos en anestesiología y reanimación 1ªed. Hospital Universitari Doctor Peset. 2008 Nov. (Consultado el 15-04-2013) Disponible en: <http://www.librosdeanestesia.com/guiafarmacos/Adenosina.htm>
5. Lopez-Palop R, Saura D, Pinar E, Lozano I, Perez-Lorente F, Picó F, Valdez M. Adequate intracoronary adenosine doses to achieve maximum hyperaemia in coronary functional studies by pressure derived fractional flow reserve: a dose response study *Heart* 2004;90:95-96
6. López-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Castillo J, Cordero A, Toroy M, Bertomeu-Martínez V. Utilidad de la reserva fraccional de flujo obtenida mediante guía intracoronaria de presión en la valoración de lesiones angiográficamente moderadas en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(6):686-94
7. Nothorn GW. Understanding the pressure-sensor guidewire. *Cathet Cardio Diag* 1994;33:262-263
8. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1775-1780.

9. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, Ross AM, Alexander RW, Stone GW. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J*. 2006;27:2400–2405.
10. Fokkema ML, Vlaar PJ, Vogelzang M, Gu YL, Kampinga MA, de Smet BJ, Jessurun GA, Anthonio RL, van den Heuvel AF, Tan E, Zijlstra F. Effect of High-Dose Intracoronary Adenosine Administration During Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction A Randomized Controlled Trial. *Circ Cardiovasc Intervent*. 2009;2:323-329
11. Miller JM, Zipes DP. Therapy for cardiac arrhythmias. En: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 9<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p727.
12. Kern MJ, Lerman A, Bech J, De Bruyne B, Eeckhout E, Fearon WF, Higano ST, Lim MJ, Meuwissen M, Piek JJ, Pijls N, Siebes M, Spaan J. Physiological Assessment of Coronary Artery Disease in the Cardiac Catheterization Laboratory : A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006, 114:1321-1341.
13. Mitrani PD, Myeburg RJ, Castellanos A. Rhythm and conduction disorders. Chapter 27: Antiarrhythmic drugs. En: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. *Hurst's The Heart*. 10<sup>ed</sup>. McGraw-Hill Companies, Inc. 2001. p. 917-918.
14. Koo B et al. Intracoronary continuous adenosine infusion. A novel and effective way of inducing maximal hyperemia for fractional flow reserve measurement. *Circ J* 2005;69:908-912.
15. Hau WK. Routine Pressure-Derived Fractional Flow Reserve Guidance: From Diagnostic to Everyday Practice. *J Invasive Cardiol*. 2006;18(5):240-245.
16. Jeremias A, Whitbourn RJ, Filardo SD, Fitzgerald PJ, Cohen DJ, Tuzcu EM, Anderson WD, Abizaid AA, Mintz GS; Yeung AC, Kem MJ, Yock PG. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J* 2000;140:651-7.
17. Jeremias A, Filardo SD, Whitbourn RJ, Kemoff RS, Yeung AC, Fitzgerald PJ, Yock PG. Effects of Intravenous and Intracoronary Adenosine 5'-Triphosphate as Compared With Adenosine on Coronary Flow and Pressure Dynamics. *Circulation*. 2000;101:318-323
18. Murtagh B, Higano S, Lennon R, Mathew V, Holmes DR, Lerman A. Role of incremental doses of intracoronary adenosine for fractional flow reserve assessment. *Am Heart J* 2003;146:99-105.
19. De Luca G, Venegoni L, Iorio S, Giuliani L, Marino P. Effects of Increasing Doses of Intracoronary Adenosine on the Assessment of Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4:1079–84.