

**Pregunta 4. En pacientes adultos con síndrome coronario crónico, ¿se debería brindar nitratos de acción corta para el manejo de síntomas de angina?**

**Introducción**

Los pacientes con síndrome coronario crónico experimentan episodios agudos de dolor torácico, los cuales suelen desencadenarse tras esfuerzos físicos o situaciones de estrés emocional. Para el manejo de estos síntomas, se indica el uso de nitratos de acción corta como el dinitrato de isosorbide o nitroglicerina (80). Estos fármacos comparten mecanismos de acción similares, cuyo objetivo es inducir la relajación de la fibra muscular lisa de los vasos sanguíneos. Esto resulta en una vasodilatación intensa, tanto venosa como arterial central, y en menor grado, periférica. Como consecuencia, se aumenta el diámetro de las arterias coronarias obstruidas por placas ateromatosas estables, lo que mejora el flujo sanguíneo y alivia el dolor torácico (35). Es necesario evaluar la eficacia y seguridad de los nitratos de acción corta para el tratamiento de síndrome coronario crónico.

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
4	Pacientes con síntomas agudos de síndrome coronario crónico (anteriormente denominado angina estable)	Dinitrato de isosorbide o nitroglicerina/ No dinitrato de isosorbide o nitroglicerina	<p><b>Críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Intensidad del dolor torácico</li> </ul> <p><b>Importante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Media de duración de ejercicio antes del inicio de angina.</li> <li>Número de episodios post tratamiento que reinicia angina.</li> <li>Tiempo para retorno de angina.</li> </ul>

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda sistemática novo de ECA y RS (**Anexo N° 1**) publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), como se detalla en la sección de métodos.

Se encontraron dos ECA publicadas como artículos científicos: Kattus et al (1979) (81) y Wilbert et al (1970)(82). A continuación, se resumen las características de los ECA encontrados:

ECA	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
Kattus et al 1979 Wilbert et al 1970	Abril 2018	2 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intensidad del dolor torácico</li> <li>Media de duración de ejercicio antes del inicio de angina.</li> </ul>

ECA	Fecha de la búsqueda (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por la RS
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de episodios post tratamiento que reinicia angina.</li> <li>• Tiempo para retorno de angina.</li> </ul>

### Resumen de la evidencia:

#### PICO 4: Dinitrato de isosorbide vs placebo:

No se encontró evidencia para los desenlaces de intensidad de dolor. Se obtuvo evidencia para los desenlaces de duración del ejercicio antes del inicio de angina, número de episodios post tratamiento y tiempo para retorno de la angina.

- Tiempo de duración del ejercicio antes del inicio de angina:
  - Para este desenlace se contó con un ECA Wilbert et al 1970.
  - El ECA de Wilbert 1970 (82) (n=40) encontró que el tiempo de duración del ejercicio antes del inicio de angina fue similar en el grupo que recibió dinitrato de isosorbide en comparación con el grupo que recibió placebo (MD: -6.17 segundos, IC 95%: -31.21 a +18.86).
- Número de episodios post tratamiento que reinicia angina:
  - Para este desenlace se contó con un ECA Wilbert et al 1970.
  - El ECA de Wilbert 1970 (82) (n=40) encontró que la media del número de episodios post tratamiento que reinicia angina fue mayor en el grupo que recibió dinitrato de isosorbide en comparación con el grupo que recibió placebo (MD: +1.03 episodios, IC 95%: +0.66 a +1.41).
- Tiempo para el retorno de la angina:
  - Para este desenlace se contó con un ECA Wilbert et al 1970.
  - El ECA de Wilbert 1970 (82) (n=40) encontró que la media del tiempo para retorno angina fue mayor en el grupo que recibió dinitrato de isosorbide en comparación con el grupo que recibió placebo (MD: +106 minutos, IC 95%: +79.11 a +132.82).

#### PICO 4: Nitroglicerina sublingual vs placebo:

No se encontró evidencia para los desenlaces de intensidad de dolor. Se obtuvo evidencia para los desenlaces: número de episodios post tratamiento y tiempo para retorno de la angina.

- Número de episodios post tratamiento que reinicia angina:
  - Para este desenlace se contó con un ECA Kattus et al 1979.

- El ECA de Kattus 1979 (81) (n=25) encontró que la media del número de episodios post tratamiento que reinicia angina fue menor en el grupo que recibió nitroglicerina sublingual en comparación con el grupo que recibió placebo (MD: -0.35 episodios, IC 95%: -0.71 a +0.01).
- Tiempo para el retorno de la angina:
  - Para este desenlace se contó con un ECA Kattus et al 1979.
  - El ECA de Kattus 1979 (81) (n=25) encontró que el tiempo para el retorno de angina fue menor en el grupo que recibió nitroglicerina sublingual en comparación con el grupo que recibió placebo (MD: -16.81 minutos, IC 95%: -31.86 a -1.78).

En agosto del 2023, se realizó una actualización de la búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), sin encontrar ninguna nueva RS. Tras discutirlo con el GEG, se concluyó que la evidencia que sustenta la recomendación en la primera versión de la guía se mantiene vigente, por lo que no se modificaría.

### Evaluación de la certeza de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N° 4**).

#### Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision*, EtD):

##### 1. Balance beneficios/riesgos y calidad de la evidencia:

- En comparación con el placebo, el tratamiento con dinitrato de isosorbide presentó:
  - Similar duración del tiempo del ejercicio (certeza de la evidencia: **baja**).
  - Mayor número de episodios post tratamiento que reinicia angina (certeza de la evidencia: **baja**).
  - Mayor tiempo de retorno de angina (certeza de la evidencia: **baja**).
- En comparación con el placebo, el tratamiento con nitroglicerina presentó:
  - Menor número de episodios post tratamiento que reinicia angina (certeza de la evidencia: **baja**).
  - Menor tiempo de retorno de angina (certeza de la evidencia: **baja**).
- **Conclusión:** El dinitrato de isosorbide es más beneficioso que el placebo (certeza de la evidencia: **baja**). La nitroglicerina es más beneficiosa que el placebo. (certeza de la evidencia: **baja**).

2. **Valoración de los desenlaces por los pacientes:** El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes.

3. **Preferencias de los pacientes/familiares:** El GEG consideró que:

- **Nitratos de acción corta:** Un importante grupo de pacientes/familiares estaría de acuerdo en recibir el medicamento porque al experimentar un episodio de

angina la administración de un medicamento asume un rol de ansiolítico al bajar los niveles de estrés por el que atraviesa el paciente ante el episodio agudo.

- **Conclusión:** Los pacientes/familiares preferirían el tratamiento con medicamentos de acción corta.

4. **Aceptabilidad de los profesionales de la salud:** El GEG consideró que:

- Nitratos de acción corta: Los médicos especialistas suelen usar medicamentos de acción corta como dinitrato de isosorbide y nitroglicerina.
- **Conclusión:** Los médicos especialistas aceptarían el uso de tratamientos con medicamentos de acción corta.

5. **Uso de recursos:** El GEG consideró que:

- Los nitratos de acción corta se encuentran disponibles en el petitorio de EsSalud como dinitrato de isosorbide sublingual.
- **Conclusión:** Los nitratos de acción corta se encuentran disponibles en los establecimientos de salud de EsSalud.

**Recomendaciones y justificación:**

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p><b>Dirección:</b> En adultos síndrome coronario crónico, los beneficios de brindar nitratos de acción corta en lugar de no brindarlos superaban a los potenciales daños. Además, la intervención es generalmente bien aceptada tanto por los médicos como por los pacientes.</p> <p>Por ello, se emitió una recomendación <b>a favor</b> del uso de la intervención.</p> <p><b>Fuerza:</b> Debido a que la certeza general de la evidencia fue baja, esta recomendación fue <b>condicional</b>.</p>	<p>En pacientes adultos con síndrome coronario crónico, sugerimos brindar nitratos de acción corta para el alivio inmediato de la angina y antes de realizar ejercicio físico.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor</b>  <b>Certeza de la evidencia: baja</b>            ⊕⊕○○</p>

**Buenas Prácticas Clínicas (BPC):**

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
<p>El GEG indicó precisar el riesgo o fenómeno de tolerancia que se refiere a la pérdida progresiva de la eficacia del fármaco durante su uso continuo, lo cual es un fenómeno común en los nitratos debido a la adaptación del organismo a la sustancia (83). Esto puede resultar en la necesidad de aumentar la dosis para lograr el mismo efecto terapéutico, lo</p>	<p>Para el uso de nitratos por vía oral, considere la administración en dosis excéntricas (es decir, con un periodo libre del fármaco de 10 horas) con el objetivo de reducir el riesgo de taquifilaxia o fenómeno de tolerancia.</p>

Justificación	BPC
<p>que incrementa el riesgo de efectos adversos, como hipotensión excesiva. El intervalo libre de nitratos, de al menos 10 horas, permitiría que el sistema endotelial recupere parcialmente su capacidad de respuesta a la vasodilatación mediada por nitratos, mejorando así la eficacia del tratamiento a largo plazo (83).</p>	
<p>El GEG consideró adecuado mencionar alcances adicionales sobre el manejo adecuado de los nitratos de acción corta durante los episodios de dolor torácico. Esto es precisado por la guía NICE 2016 (29) que destacan la importancia de un manejo adecuado y seguro de estos medicamentos durante episodios anginosos.</p>	<p>Aconseje al paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reposo físico ante un episodio de dolor anginoso. Si el dolor no calma con el reposo, administrar nitrato.</li> <li>• Sentarse antes de usar un nitrato de acción corta vía sublingual.</li> <li>• Repetir la dosis luego de 5 minutos si el dolor no cede.</li> <li>• Acudir a emergencia si el dolor persiste luego de 5 minutos de tomar la segunda dosis.</li> <li>• Acudir a cita con cardiología, si nota que los episodios de dolor precordial se presentan a menor esfuerzo o en reposo.</li> <li>• Cómo administrar el nitrato.</li> <li>• Los efectos secundarios como el rubor (flushing), cefalea y mareos.</li> <li>• Sentarse o encontrar algo a qué aferrarse cuando sienta mareos.</li> </ul>