

Revisión

# Cefaleas asociadas a nitratos y recomendaciones para el uso seguro de los medicamentos que los contienen

Por Farm. María Laura Seguro, Farm. Roxana Elizabeth Badesso, Farm. Carolina Bustos-Fierro, Mag. Carolina Romañuk, Mag. Sonia Uema y Dra. María Eugenia Olivera.

meoliver@fcq.unc.edu.ar

Integrantes del Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

**Resumen:**

Los nitratos, en sus diversas formas farmacéuticas, son fármacos ampliamente utilizados en urgencias hospitalarias para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y las emergencias hipertensivas. El objetivo de esta revisión es brindar información para el uso seguro de los nitratos y sobre las cefaleas, una de sus reacciones adversas más frecuentes. Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en fuentes farmacoterapéuticas relevantes. Las palabras claves fueron: nitratos, cefalea y efectos adversos. Se describe el mecanismo por el que ocurren las cefaleas, su incidencia y su tratamiento farmacológico y no farmacológico. Se detallan las formas farmacéuticas que contienen nitratos comercializadas en Argentina, sus vías de administración y pautas para su uso seguro.

**Abstract:**

Nitrates, in all their dosage forms, are drugs frequently

used in hospital urgencies to treat ischemic cardiopathy, cardiac insufficiency and hypertensive emergencies. The goal of this review is to give information for the safe use of nitrates and about headaches, one of their most frequent side effects. A systematic search was performed in relevant pharmacotherapeutic sources. Keywords included nitrates, headaches and side effects. Headaches mechanism, its incidence and the pharmacologic and non-pharmacologic treatments are described. Dosage forms containing nitrates and with marketing authorization in Argentina are described as well as their administration routes and recommendations for their safe use.

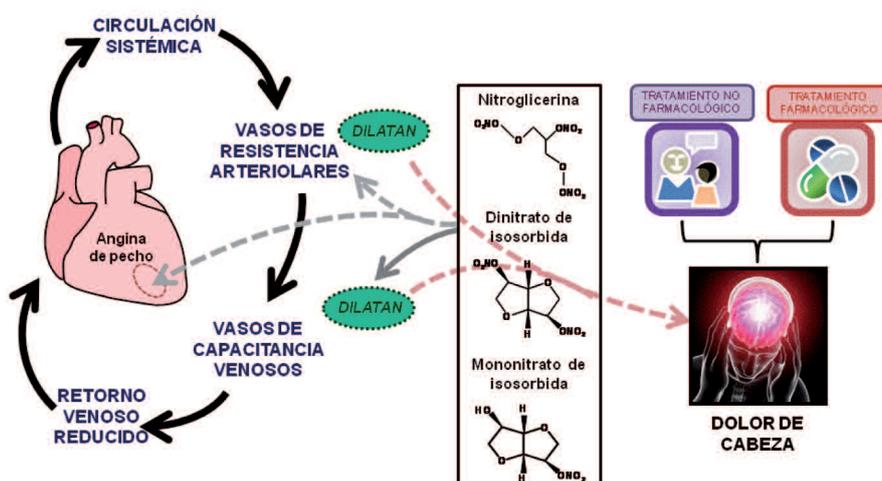
**Palabras clave:**

nitratos \*cefaleas \*efectos adversos \*uso de medicamentos \*farmacia hospitalaria.

**Keywords:**

nitrates \*headaches \*side effects \*drug use \*hospital pharmacy

**Resumen gráfico:**



Los nitratos orgánicos son ésteres del ácido nítrico, entre los que se encuentran trinitrato de glicerilo (nitroglicerina), dinitrato de isosorbida, y 5-mononitrato de isosorbida (1). En sus diversas formas farmacéuticas, son ampliamente utilizados en urgencias hospitalarias.

Los nitratos están principalmente indicados para la angina de pecho, aunque también son utilizados para el tratamiento de crisis hipertensivas e insuficiencia cardíaca congestiva. El principal mecanismo de acción, la vasodilatación, es consecuencia de la acción directa e inmediata sobre el territorio vascular y es fácilmente evidenciable a las dosis terapéuticas. Los nitratos dilatan venas, arterias y arteriolas de un modo desigual, activan la guanilciclasa y aumentan la síntesis de guanosin monofosfato cíclico (GMPc) en músculo liso y otros tejidos (2). Entre las reacciones adversas más frecuentes asociadas a la terapia con nitratos están las cefaleas. Sin embargo, los prospectos de los medicamentos que los contienen no dan información detallada de este evento (3). El objetivo de este trabajo es brindar información para el uso seguro de los nitratos y sobre las cefaleas asociadas a la terapia.

### Cefalea y otros efectos adversos producidos por nitratos

En nuestra población los problemas cardiovasculares son muy frecuentes y, en consecuencia, muchos pacientes reciben nitratos. La mayoría de los efectos adversos asociados se deben a su capacidad vasodilatadora, siendo la cefalea el más común (4-7). En los pacientes tratados con nitratos, la cefalea tiene una incidencia del 20 al 80 % (4). Este efecto dosis-dependiente es independiente de la vía de administración. Aproximadamente, el 10 % de los pacientes no pueden tolerar el tratamiento con nitratos debido a la cefalea, lo que lleva a su suspensión. Se han descrito dos clases diferentes de cefaleas inducidas por terapias con nitratos (4):

(i) Cefalea inmediata: Dolor de mediana intensidad que aparece durante la primera hora posterior a la administración del fármaco. No posee los síntomas característicos de la migraña y cede espontáneamente. Este dolor está relacionado con la dilatación arteriolar en cara y cuello, lo cual da como resultado rubor o dilatación de los vasos arteriales meníngeos, generando la cefalalgia.

(ii) Cefalea moderada a severa: Con características típicas de la migraña, aparece luego de 3-6 horas de administración del fármaco. Éste tipo de dolor ocurre en pacientes con antecedentes personales o familiares de migrañas. En este caso, las migrañas son desencadenadas por acciones tales como la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina o el glutamato, o los cambios que tienen lugar en los canales iónicos mediados por GMPc.

También es frecuente la hipotensión ortostática, que puede ocasionar debilidad, mareos, taquicardia compensadora y reacciones sincopales de intensidad variable. La aparición de náuseas, vómitos, erupciones cutáneas, rubor facial y bradicardia se han descrito con menos frecuencia (1). Los pacientes que utilizan preparaciones tópicas de nitroglicerina pueden presentar dermatitis de contacto, irritación local y eritema (8). Las formulaciones que se aplican en la mucosa oral pueden producir sensación de quemazón (8, 9).

### Tratamiento farmacológico de las cefaleas asociadas a nitratos

El tratamiento de elección son los AINEs, en las dosis usuales, por vía per oral (PO) o inyectable. Dependiendo de los síntomas, muchas veces es necesario el uso de antieméticos como metoclopramida y, en casos de cefaleas más severas o sin respuesta a los AINEs, se requiere la suspensión del tratamiento con nitratos (4). Cuando la cefalea se presenta con síntomas de migraña no deben usarse triptanos (naratriptán, sumatriptán, zolmitriptán) ya que éstos están contraindicados en pacientes con antecedentes de patología vascular coronaria o con riesgo de enfermedades coronarias (4).

### Tratamiento no farmacológico de las cefaleas asociadas a nitratos

Se recomienda a los profesionales de la salud establecer una propuesta de intervención que incluya los siguientes aspectos (9):

- Detectar factores de riesgo.
- Valorar específicamente la aparición de cefalea hasta la retirada del fármaco (especialmente las primeras 24 horas).
- Informar al paciente sobre los efectos adversos.
- Educar sobre la necesidad de permanecer libre de dolor e insistir en que el paciente lo comunique precozmente.
- Asegurar pauta analgésica a todo paciente tratado con nitratos, desde el inicio del tratamiento (ajustando según respuesta).
- Disminuir o eliminar los factores que precipiten o aumenten las experiencias de dolor.
- Ajustar el ambiente (luz, ruidos, temperatura, cama).

Se ha informado que la administración continuada de nitratos produce tolerancia a los efectos hemodinámicos en todas sus dosis y formas farmacéuticas (10), con la consiguiente pérdida de eficacia. Los distintos nitratos presentan tolerancia cruzada, la que se desarrolla con rapidez (24-48 horas) y se reduce o desaparece tras un corto período libre de tratamiento (8-12 horas) (10). En los preparados sublinguales, este efecto es inusual, pero puede ser importante con el empleo a intervalos frecuentes de las

preparaciones orales de liberación sostenida y, en particular, con las formas de administración transdérmica que liberan el fármaco durante las 24 horas del día (1). Por esta razón han sido recientemente objeto de controversia (3).

En Argentina, las formulaciones que contienen nitratos se comercializan como medicamentos de venta bajo receta. La tabla 1 describe las formas farmacéuticas disponibles y sus principales características (1,11).

### Algunas consideraciones para la administración de nitratos

- **Nitroglicerina intravenosa (IV)**. La dosis habitual recomendada es de 20-100 µg/min. Dada la baja solubilidad acuosa de la nitroglicerina (12), las soluciones para administración IV pueden contener una cantidad importante de etanol u otros cosolventes. Por esta razón, estas formulaciones no deben ser administradas sin diluir. Se han informado casos de intoxicación con etanol en pacientes con dosis elevadas de una infusión IV de nitroglicerina (8).

La solución de nitroglicerina en dextrosa al 5% o en solución salina 0,9% es estable por 48 horas (10). Se recomienda el uso de sets de administración de polietileno y poliolefina dado que se ha observado la pérdida de 40-80% de nitroglicerina por adsorción al PVC, tanto de los envases de soluciones parenterales como de los equipos de infusión. La solución de nitroglicerina es incompatible con fenitoína, levofloxacina y sulfametoxazol-trimetoprima (cotrimoxazol) por lo que no se recomienda su administración conjunta (4, 8, 10,13).

- **Nitroglicerina transdérmica (TD)**. Los parches TD están diseñados para liberar 2,5-15 mg/24 h. Los mismos deben colocarse en una zona de piel fina y libre de vello, evitando la zona distal de las extremidades o en áreas con cortes, durezas o cicatrices. Aplicar una firme presión sobre el parche para asegurar el contacto con la piel. Los parches no deben cortarse para asegurar la dosificación correcta del fármaco. Son a prueba de agua y no deberían afectarse por el baño (10). Como todo sistema TD, es recomendable mantener la piel hidratada para un mejor Rendimiento.

- **Dinitrato de isosorbida**. La dosis oral recomendada es de 10-60 mg/8-12 h. Los fármacos que causan sequedad bucal pueden retardar la disolución de los comprimidos sublinguales (SL) reduciendo la efectividad.

- **5-mononitrato de isosorbida**. La dosis recomendada es de 20-40 mg/8-12 h para los comprimidos de liberación inmediata y de 40-120 mg/24 h para las cápsulas de liberación prolongada. La formulación de 100 mg corresponde a microgránulos comprimidos. Por esta razón, la misma puede partirse pero no debe masticarse (11).

### Agradecimientos

A la Comisión de Trabajo de Farmacéuticos de Hospital.

A los Dres. R. H. Manzo y M. C. Briñón por sus opiniones. Al CIME, especialmente a la Farm. M. Caffaratti por su colaboración en la búsqueda de información.

### Referencias bibliográficas

1. Florez J, Armijo JA, Mendiavilla A. Farmacología Humana. 4ta. ed. Barcelona: Masson; 2004.
2. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11<sup>o</sup> ed. USA: McGraw-Hill; 2006.
3. Bagdy G, Riba P, Kesckemeti V, Chase D, Juhasz G. Headache type adverse effects of NO donors: vasodilatation and beyond. Br. J. Pharmacol. (2010) 160: 20-35.
4. Velasco Guillén MC, Roca Biosca A, Alamillo Pérez-Grueso P, Anguera Saperas L, García Grau N, Rubio Rico L. Manejo de la cefalea en los pacientes coronarios tratados con Nitroglicerina. Enfermería en Cardiología. (2009) 46:47:26-30.
5. Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. Pharmacol. Ther. (2008) 120:157-171.
6. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia. (2004) 24 (Suppl 1): 9-160.
7. Thadani U, Ripley TL. Side effects of using nitrates to treat heart failure and the acute coronary syndromes, unstable angina and acute myocardial infarction. Expert. Opin. Drug Saf. (2007) 6:385-96.
8. Sweetman SC, editor. Martindale, The Complete Drug Reference. 36th Ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
9. Dukes MNG, editor. Meyler's Side Effects of Drugs. 15<sup>o</sup> Ed. The Netherlands: Elsevier; 2006.
10. Clinical Pharmacology [Internet]. Tampa (FL): Elsevier / Gold Standard. Nitrates; [consulta agosto de 2012]. Disponible en: <http://www.clinicalpharmacology.com/Forms/Monograph/monograph.aspx?cpnum=245&sec=moncontr>
11. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC) [Internet]. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); [consulta septiembre de 2012]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/aplicaciones/consultas/lomac/](http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/aplicaciones/consultas/lomac/)
12. United States Pharmacopeia Convention. United States Pharmacopeia & National Formulary, USP-33 NF-28. Rockville (USA): The Convention; 2010.
13. Trissel L A. Handbook on Injectable Drugs. 16 Editions. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.

**Tabla 1. Principales características de los medicamentos conteniendo nitratos con autorización de comercialización en Argentina.<sup>a</sup>**

Fármaco	Forma farmacéutica (vía de administración)	Presentación	BD (%)	t <sub>1/2</sub>	Inicio y máximo de la acción (min)	Duración de la acción
<b>Nitroglicerina</b> <sup>b</sup>	Solución inyectable (IV)	Ampollas de 25 mg/ 5 ml, 5 mg/ 10 ml, 50 mg /10 ml	100	2-3 min	menor a 1	3-5 min
	Solución inyectable (IV <sup>c</sup> )	Solución para infusión en dextrosa 5% de 50 mg/250 ml				
	Sistema TD (TD)	Parches 5 y 10 cm <sup>2</sup> , dosis total: 40 y 80 mg, respectivamente				
<b>Dinitrato de isosorbida</b>	Comprimidos (SL)	Comprimidos de 5 mg	30-60	30-50 min	5-20 y 15-60	0,75-2h
	Comprimido de liberación prolongada (PO)	Comprimidos de 10, 30 y 40 mg	20-25	hasta 10 h	15-45 y 45-120	2-8h
<b>5-mononitrato de isosorbida</b>	Comprimido (PO)	Comprimidos de 20 y 40 mg	90-100	4-5 h	15-45 y 60-120	4-10 h
	Cápsula de liberación prolongada (PO)	Cápsulas de 60 mg	90-100	4-10 h	60-90 y 180-240	10-14 h
	Comprimido de liberación prolongada (PO)	Comprimidos de 100 mg	90-100			

<sup>a</sup> Adaptada de las referencias 1, 11 y 12.

<sup>b</sup> ANMAT registra jeringas prellenadas de 25 mg/5 ml, 5 mg, 10 mg y 50 mg/10 ml (Nitrogray<sup>®</sup>) que al presente no están disponibles para su comercialización (5)

<sup>c</sup> En envase de vidrio.