



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

NITROGLICERINA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Vasodilatadores usados en enfermedades cardíacas.
Código ATC: C01DA02.

3.1. Farmacodinamia

En el sistema vascular, la nitroglicerina actúa principalmente sobre las venas sistémicas y secundariamente sobre las grandes arterias coronarias relajando el músculo liso. A dosis bajas, la nitroglicerina se activa gracias a la aldehído deshidrogenasa mitocondrial y se transforma en nitritos y metabolitos denitrados (dinitrato de 1,2-diglicerilo, dinitrato de 1,3-diglicerilo) mediante una nitrato reductasa orgánica dependiente de glutatión. Los nitritos se activan gracias a la citocromo oxidasa o por desequilibrio ácido en el espacio intermembrana (H⁺), dando finalmente óxido nítrico (ON) o compuestos relacionados, que activan la guanilil ciclasa soluble y desencadenan el sistema de señales monofosfato guanosina cíclica (cGMP) mediante la proteína quinasa cGMP-dependiente, que provoca relajación. Los dinitratos de glicerilo, mononitratos y nitroglicerina a dosis altas se activan a través del citocromo P450 del retículo endoplasmático liso, liberando ON directamente y provocando relajación de la musculatura lisa.

El mecanismo de acción fundamental de la nitroglicerina en la angina de pecho es un aumento de la capacitancia venosa que conduce a una disminución del retorno venoso. Esto disminuye la presión telediastólica ventricular izquierda (precarga) y, consecuentemente, el volumen de llenado ventricular izquierdo, dando como resultado una disminución de la demanda de oxígeno miocárdico en reposo y, especialmente, en ejercicio, con una mejora en la capacidad de ejercicio.

Por otra parte, los nitratos son potentes vasodilatadores de las arterias coronarias extramurales y de los vasos coronarios colaterales. El fármaco produce una redistribución del flujo sanguíneo coronario hacia el subendocardio isquémico mediante una dilatación selectiva de los grandes vasos epicárdicos. También es capaz de dilatar las estenosis causadas por ateroma excéntrico. Además, la nitroglicerina produce relajación del vasoespasma, tanto espontáneo como inducido por ergonovina.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La nitroglicerina dilata el lecho vascular arteriolar de forma dosis-dependiente, de ese modo disminuye la resistencia vascular sistémica (postcarga) y la tensión sistólica ventricular izquierda, reduciendo así el consumo de oxígeno miocárdico.

3.2. Farmacocinética

Después de la administración I.V., la biodisponibilidad alcanzada es de alrededor del 70%.

Distribución

La fracción de nitroglicerina que se une a las proteínas plasmáticas es del 61-64 % para nitroglicerina, y 23 % y 11 % para dinitrato de 1,2-glicerilo y dinitrato de 1,3-glicerilo, respectivamente.

Metabolismo

Nitroglicerina se metaboliza rápidamente en el hígado en dinitratos de glicerilo y mononitratos mediante una nitrato reductasa orgánica, glutation dependiente. Además, y probablemente más importante, estudios *in vitro* han demostrado que el eritrocito humano es también un lugar de biotransformación, mediante un proceso enzimático sulfhidrilo-dependiente y mediante una interacción con la hemoglobina reducida. En eritrocitos humanos, el reducido nivel de hemoglobina, parece jugar un importante papel en la actividad metabólica y se deberá, por tanto, actuar con cautela en pacientes con anemia. En estudios con animales, se ha observado que los tejidos vasculares extrahepáticos (vena femoral, vena cava inferior, aorta) juegan asimismo un importante papel en el metabolismo de la nitroglicerina, hallazgo que concuerda con el elevado aclaramiento sistémico observado con los nitratos. También se ha evidenciado *in vitro* que la biotransformación de la nitroglicerina tiene lugar al mismo tiempo que la relajación de la musculatura lisa vascular; esta observación está de acuerdo con la hipótesis de que la biotransformación de la nitroglicerina está implicada en el mecanismo de vasodilatación inducido por la nitroglicerina.

Excreción

La nitroglicerina se excreta por vía renal en forma de dinitratos y mononitratos, conjugados glucurónidos y glicerina. Las vidas medias de eliminación de la nitroglicerina, dinitrato de 1,2-glicerilo y mononitratos de glicerilo son 10, 30-60 minutos y 5-6 horas, respectivamente.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Estudios realizados *in vitro* e *in vivo* no han revelado actividad mutagénica aparente de la nitroglicerina.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En ratas a las que se les administró nitroglicerina vía oral, 363 mg/kg/día a los machos y 434 mg/kg/día a las hembras durante dos años, se observó desarrollo de carcinomas hepatocelulares y tumores testiculares de células intersticiales. Ratonés que recibieron el compuesto durante el mismo periodo de tiempo no presentaron tumores relacionados con el tratamiento. Se desconocen las exposiciones sistémicas equivalentes en humanos y, por lo tanto, no puede descartarse riesgo carcinogénico para el hombre.

Se han realizado estudios de reproducción convencionales en ratas y conejos utilizando distintas vías de administración tales como la vía oral, intravenosa, intraperitoneal y cutánea (en forma de pomada), donde la nitroglicerina no evidenció potencial teratogénico en dosis similares a las previstas en humanos.

4. INDICACIONES

- Tratamiento de la angina de pecho inestable.
- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva asociada a infarto agudo del miocardio.
- Manejo de la crisis hipertensiva durante y después de la intervención quirúrgica.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos:

Dosis inicial: 5 µg - 10 µg/minuto, dosis respuesta, I.V., en bomba de infusión. Ajustar la dosis de acuerdo a la respuesta hemodinámica del paciente.

5.2. Dosis Máxima:

20 µg/minuto.

5.3. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay evidencia que se requiera ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Población pediátrica

La Nitroglicerina no está recomendada para uso en niños debido a la ausencia de datos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Este medicamento debe administrarse por bomba de infusión, no debe mezclarse con otras drogas y deberá ser diluido luego de haber analizado los requerimientos hídricos del paciente tomando en cuenta la duración esperada de la infusión.





6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos cardiovasculares

Raras: Taquicardia, hipotensión ortostática, rubor.

Frecuencia no conocida: Palpitación.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náusea, vómitos.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea, vértigo.

Muy raras: Mareo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: Dermatitis de contacto, reacciones cutáneas de tipo alérgico.

Frecuencia no conocida: Erupción generalizada

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Eritema en el lugar de aplicación, prurito, quemazón.

Trastornos oftálmicos

Poco frecuentes: Aumento de la presión intraocular.

Exploraciones complementarias

Raras: Aumento de la frecuencia

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El tratamiento concomitante con otros vasodilatadores, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) como sildenafil, vardenafil o tadalafil, potencian el efecto hipotensor de nitroglicerina.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El uso de Nitritos y nitratos junto con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) puede causar complicaciones cardiovasculares que ponen en riesgo la vida del paciente. Interrumpir el tratamiento con nitroglicerina por la toma de medicamentos que contienen inhibidores de la PDE5 incrementa el riesgo de un episodio de angina de pecho. Los pacientes que están en tratamiento con nitroglicerina no deben usar los inhibidores de PDE5 antes mencionados.

El tratamiento concomitante con antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), betabloqueantes, diuréticos, antihipertensivos, antidepressivos tricíclicos y neurolépticos, así como el consumo de alcohol, puede potenciar el efecto hipotensor de Nitroglicerina.

La administración simultánea de Nitroglicerina con dihidroergotamina puede aumentar la biodisponibilidad de la dihidroergotamina y por lo tanto, incrementar sus niveles plasmáticos. Ello es especialmente importante en pacientes con enfermedad arterial coronaria, dado que la dihidroergotamina antagoniza el efecto de la nitroglicerina y puede conducir a una vasoconstricción coronaria.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a excepción del ácido acetil salicílico, puede disminuir la respuesta terapéutica a Nitroglicerina.

La administración concomitante de Nitroglicerina con amifostina y ácido acetil salicílico puede potenciar los efectos hipotensores de Nitroglicerina.

Se debe evitar la ingesta de alcohol durante el tratamiento con nitroglicerina.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Durante la administración de este producto debe controlarse la presión capilar pulmonar cuando sea posible, o por lo menos es necesario controlar continuamente la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal. Ancianos. En infarto del miocardio.

Al igual que con otros medicamentos nitrados, cuando se sustituya un tratamiento crónico con nitratos por otra forma de medicación, la nitroglicerina se retirará gradualmente, y se debe solapar con el nuevo tratamiento, para evitar una posible reacción de retirada de nitratos

El medicamento puede generar hipotensión postural y es, por tanto, aconsejable avisar al paciente de esta posibilidad, para que evite cambios repentinos de postura, al iniciar el tratamiento.

Debe tenerse precaución en pacientes con hipoxemia arterial debida a anemia grave (incluido las formas inducidas de deficiencia G6PD), ya que en estos pacientes la biotransformación de la nitroglicerina está reducida.

El tratamiento con nitratos puede empeorar una angina secundaria a una cardiomiopatía hipertrófica.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8.2. Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios potenciales para la madre compensan claramente los posibles riesgos para el feto.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo/beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción del principio activo en leche materna o animal. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con nitroglicerina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la nitroglicerina, a nitratos orgánicos o a alguno de los excipientes de la fórmula.
- Hipersensibilidad a los nitroderivados.
- Estados de hipotensión acentuada.
- Glaucoma.
- Anemia grave.
- Pacientes con taponamiento cardíaco, insuficiencia cardíaca debida a obstrucción, como en caso de estenosis aórtica o mitral, o pericarditis constrictiva.
- Insuficiencia circulatoria aguda asociada a marcada hipotensión (shock).
- Situaciones asociadas a presión intracraneal elevada.
- Hipovolemia grave
- Uso concomitante de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) como sildenafil, vadalafilo o tadalafilo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Dosis elevadas de nitroglicerina pueden producir los siguientes síntomas:

- Hipotensión grave ≤ 90 mm Hg
- Palidez
- Sudoración
- Pulso débil
- Taquicardia refleja





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Mareo postural
- Cefalea
- Astenia
- Vértigo
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Se ha notificado metahemoglobinemia tras sobredosis accidentales. Durante la biotransformación de la nitroglicerina, se liberan iones nitrito, los cuales provocan metahemoglobinemia y cianosis con la consiguiente taquipnea, ansiedad, pérdida de consciencia y síndrome coronario agudo.
- La presión intracraneal puede aumentar. Esto podría conducir a síntomas cerebrales.
- Puede producirse colapso y síncope.

10.2. Tratamiento

En caso de sobredosis de nitroglicerina o nitratos orgánicos, se debe seguir el protocolo siguiente:

Procedimiento general:

- Suspender la administración del medicamento
- Para contrarrestar la hipotensión relacionada con nitratos se debe colocar al paciente en posición horizontal con las piernas elevadas o si es necesario un vendaje de compresión en las piernas del paciente.
- Aporte de oxígeno
- Expansores del volumen plasmático (líquidos intravenosos)
- Tratamiento específico para el shock (ingresar al paciente en una unidad de cuidados intensivos)

Procedimientos especiales:

- Aumentar la presión sanguínea si esta es muy baja
- Administración adicional de un vasoconstrictor, p. ej. clorhidrato de norepinefrina
- Tratamiento de la metahemoglobinemia (tratamiento de elección con vitamina C, azul de metileno, o azul toluidina).
- Administración de oxígeno (si es necesario) o Iniciar la respiración artificial
- Hemodiálisis (si es necesario).
- En casos de paro respiratorio y circulatorio, iniciar las medidas de reanimación inmediatamente.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA.

USO HOSPITALARIO

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Infusión intravenosa.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado a pacientes hospitalizados, preferiblemente en unidades de cuidados intensivos y bajo estricta y continua supervisión médica.

No debe inyectarse la solución directamente en la vena. Se administra mediante perfusión adecuadamente diluida. Descartar la porción que no se use.

Antes de usar este producto, leer el prospecto interno.

VENTA CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA.



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

