

**Farmacología y Terapéutica
en Medicina Interna.**

**Escandar Mema – Mario Sánchez Quintana
Cecilia Mema Marsolie – Edgardo Redolfi**

***Farmacología y Terapéutica
en Medicina Interna.***

Capítulo: Cardiología y Angiología.



**Editorial de la
Universidad del Aconcagua**

Escandar Mema. [et.al.].

Farmacología y terapéutica en medicina interna : capítulo : cardiología y angiología -
1a ed. - Mendoza : Universidad del Aconcagua, 2010.

311 p. ; 21x16 cm.

ISBN 978-987-1511-14-3

1. Medicina Interna. 2. Farmacología. I. Mema, Escandar

CDD 615.1

Diagramación y Diseño de tapa: Arq. Gustavo Cadile.

Copyright by Editorial de la Universidad del Aconcagua

Catamarca 147 (M5500CKC) Mendoza

Teléfono (0261) 5201681

Correo electrónico: editorial@uda.edu.ar

Queda hecho el depósito que marca la ley 11723.

Impreso en Argentina

Primera Edición: Abril de 2010

ISBN: 978-987-1511-14-3

Reservados todos los derechos. No está permitido reproducir, almacenar en sistemas de recuperación de la información ni transmitir ninguna parte de esta publicación, cualquiera sea el medio empleado -electrónico, mecánico, fotocopia, grabación, etc.-, sin el permiso previo de los titulares de los derechos de propiedad intelectual.

A los estudiantes de Medicina de nuestra Universidad.

ÍNDICE

ÍNDICE	7
PRESENTACIÓN	19
PRÓLOGO	21
FÁRMACOS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA	25
Factores que influyen sobre la eficacia cardíaca	26
Precarga	26
Contractilidad miocárdica	27
Postcarga	27
Frecuencia cardíaca	28
Adaptación del organismo ante el fallo cardíaco	28
Fármacos de naturaleza adrenérgica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca:	30
Dopamina	31
Dobutamina	32
Beta bloqueantes en el tratamiento de insuficiencia cardíaca.	33
Farmacología de los medicamentos adrenérgicos.	34
Química.	35
Mecanismo de acción.	36
Adrenalina.	39
Noradrenalina (norepinefrina, levarterenol).	43

Isopropilnoradrenalina (isoprenalina, isoproterenol).....	44
Dopamina.	45
Dobutamina.	47
Drogas adrenérgicas no catecolaminas.....	47
Bomba de amina y transmisores falsos.	49
Absorción.	49
Estimulantes selectivos β_2 adrenérgicos.....	50
Farmacología de las drogas bloqueadoras adrenérgicas.	50
Bloqueadores de receptores α	52
Prazosina.....	52
Doxazocina, terazosina, tamsulosina.....	53
Bloqueadores Betaadrenérgicos.	53
Química.	54
Distribución tisular de receptores β_1 y β_2 adrenérgicos.....	54
Propiedades farmacológicas.	55
Cambios hemodinámicos provocados por los bloqueantes β adrenérgicos.....	56
Acciones Farmacológicas.	57
Efectos adversos.	59
Contraindicaciones.	59
Usos clínicos.....	60
Fármacos alfa 1 y beta bloqueantes: Labetalol, Carvedilol.	60
Fármacos beta bloqueantes de vida media corta.....	60
Esmolol.	60
Otros fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.	61
Inhibidores de la fosfodiesterasa III.	61
No modifican en el ECG el PR, QT o QRS.....	61
Glucósidos cardíacos.	61
Mecanismo de acción.....	63
Efectos adversos.	65
Factores que predisponen a intoxicación digitalica.	66
Interacciones farmacológicas.	67
Usos terapéuticos.....	67
Nitratos.	68
Nitroprusiato.....	69
Inhibidores de la enzima convertidora.	70
Farmacología del sistema renina-angiotensina.	70

Renina.	70
Enzima de Conversión de Angiotensina (ECA).	71
Receptores de angiotensina.	71
Angiotensina II.	72
Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA).	73
Interacciones medicamentosas.	75
Antagonistas de la angiotensina II (Bloqueadores AT1).	76
Diuréticos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.	77
Farmacología.	78
Diuréticos que actúan en el asa de Henle.	78
Furosemida.	79
Reacciones adversas.	80
Diuréticos tiazídicos y similares.	81
Diuréticos tiazídicos y no tiazídicos; con acciones farmacológicas similares.	81
<i>Reacciones adversas.</i>	82
Diuréticos ahorradores de potasio.	82
Inhibidores de la aldosterona.	83

INSUFICIENCIA CARDÍACA 85

Etapas de la insuficiencia cardíaca.	89
---	----

ALTERACIONES DEL RITMO CARDÍACO DROGAS

ANTIARRITMICAS..... 91

Arritmias por trastornos en la formación del impulso.	92
Arritmias por trastornos en la conducción del impulso.	92
Fármacos antiarrítmicos.	93
Clase I: bloqueantes de los canales de sodio.	94
Clase II: betabloqueantes.	95
Clase III: bloqueantes de los canales de potasio.	95
Clase IV: bloqueantes de los canales de calcio.	95
Efectos secundarios de los fármacos antiarrítmicos.	96
Fármacos de clase I.	97
Quinidina.	100
Efectos hemodinámicas.	102
Efectos adversos.	102

Procainamida.....	103
Disopiramida.....	104
Lidocaína.....	105
Indicaciones.....	106
Efectos adversos.....	107
Mexiletina.....	107
Flecainida.....	108
Propafenona.....	109
Reacciones adversas.....	112
Fármacos clase II.....	112
Bloqueantes beta adrenérgicos.....	112
Fármacos clase III.....	114
Amiodarona.....	114
Farmacocinética.....	115
Efectos adversos.....	116
Interacciones farmacológicas.....	116
Aplicaciones terapéuticas.....	117
Sotalol.....	118
Fármacos clase IV.....	118
Verapamilo.....	119
Diltiazem.....	120
Otras drogas antiarrítmicas no pertenecientes a las clases descriptas.....	122
Adenosina.....	122

TERAPÉUTICA DE LAS ALTERACIONES DEL RITMO CARDÍACO..... 123

Bradicardia Sinusal.....	123
Disfunción del Nódulo Sinusal.....	123
Alteraciones de la Conducción Aurículo-Ventricular.....	124
Extrasístoles auriculares.....	125
Extrasístole de la unión auriculoventricular.....	125
Extrasístoles ventriculares.....	126
Taquicardia sinusal.....	126
Fibrilación auricular.....	126
Aleteo auricular.....	127
Taquicardias paroxísticas supraventriculares.....	128

Taquicardia ventricular.	128
Lectura recomendada.	129

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA..... 131

Electrocardiograma en reposo.	132
Electrocardiograma de esfuerzo.	133
Prueba de esfuerzo con isótopos radioactivos.	134
Prueba farmacológica de esfuerzo.	134
Ecocardiografía.....	134
Arteriografía coronaria.	134
Tratamiento quirúrgico.	135
Angina inestable.	135
Angina variante.....	136
Isquemia silente.	137
Dolor precordial con coronariografía normal.	137
Infarto de miocardio.	138
Diagnóstico.....	138
Historia clínica.	138
Clasificación clínica.	139
Complicaciones del infarto de miocardio.....	139
Rehabilitación.....	140
Prevención secundaria.	140
Estratificación del riesgo.	141
Concusión e hibernación miocárdica.	141
Observaciones.	142
Reperusión.	142
Fármacos utilizados en el tratamiento de la cardiopatía coronaria.	143
Nitratos.	143
Absorción, metabolismo y eliminación.	144
Vías de administración.....	145
Tolerancia.	145
Aplicaciones terapéuticas.....	146
Infarto agudo de miocardio.....	146
Angina estable.	146
Angina inestable.	147
Insuficiencia cardíaca.	147

Reacciones adversas.	147
Bloqueantes beta adrenérgicos.	148
Antagonistas de los canales de calcio.	149
Farmacología de los antagonistas cálcicos.	151
Usos clínicos.	153
Hipertensión arterial.	153
Cardiopatía isquémica.	153
Arritmias.	154

**FARMACOLOGÍA DE LAS DROGAS ANTICOAGULANTES.
ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS, FIBRINOLÍTICOS,
FÁRMACOS EN TRASTORNOS HEMORRÁGICOS. 155**

Heparina.	155
Absorción, destino y excreción.	157
Efectos secundarios.	157
Antagonistas de la heparina: Sulfato de Protamina.	158
Heparina de peso molecular bajo (HBPM).	158
Anticoagulantes orales.	159
Toxicidad.	161
Índice Internacional Normalizado (RIN).	161
Farmacología de los Inhibidores Plaquetarios.	162
Aspirina.	162
Dipiridamol.	164
Ticlopidina.	164
Clopidogrel.	165
Antagonistas de receptor IIb/IIIa de la glucoproteína.	166
Anticuerpos monoclonales (7E3).	166
Inhibidores sintéticos de GP IIb/IIIa.	167
Inhibidores de trombina.	167
Dabigatran Etxilato.	167
Fármacos trombolíticos (fibrinolíticos).	168
Fibrinólisis.	168
Regulación del sistema fibrinolítico.	169
Plasminógeno.	169
Activadores del Plasminógeno.	169
Degradación de fibrina (fibrinógeno) por la plasmina.	170
Drogas Trombolíticas.	171

Estreptoquinasa.....	171
Indicaciones en el infarto agudo de miocardio.....	172
Criterios de inclusión.....	172
Contraindicaciones.....	172
Absolutas.....	172
Técnica de Administración.....	173
Monitoreo del paciente.....	173
Urocinasa.....	174
Activador tisular de plasminógeno (activador de plasminógeno de tipo hístico).....	174
Activadores tisulares del plasminógeno recombinantes.....	174
Fármacos útiles en trastornos hemorrágicos.....	175
Factores plasmáticos.....	176
Factor VIII.....	176
Factor antihemofílico humano.....	177
Factor antihemofílico porcino.....	178
Indicaciones.....	178
Reacciones adversas.....	178
Precauciones y advertencias.....	179
Contraindicaciones.....	179
Factor IX.....	179
Indicaciones.....	180
Fibrinógeno.....	180
Inhibidores fibrinolíticos del ácido aminocaproico.....	181
Inhibidores de la serina proteasa: aprotinina.....	181
Indicaciones.....	182
Antitrombina III.....	183
Indicaciones.....	184
Reacciones adversas.....	184
Lectura recomendada.....	184

HIPERTENSIÓN ARTERIAL..... 185

Definición y clasificación de los niveles de presión arterial.....	186
Diuréticos.....	188
Tiazidas y compuestos relacionados.....	188
Efectos adversos.....	188
Bloqueadores beta-adrenérgicos.....	190

Inhibidores de la enzima de conversión (IECA).....	190
Antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II.....	192
Antagonistas cálcicos.	193
Bloqueantes alfa-1–adrenérgicos.	195
Otros agentes antihipertensivos.	196
Alfa-metildopa.....	196
Efectos adversos.	197
Clonidina.	197
Fármacos antihipertensivos por vía parenteral.....	198
Crisis hipertensiva.....	199
Lectura recomendada.	200

FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS 201

Quilomicrones (Qm).....	203
Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL).....	203
Lipoproteína de baja densidad (LDL).	203
Lipoproteína de alta densidad (HDL).....	204
Metabolismo de las lipoproteínas.	204
Dislipidemias primarias.	206
Dislipidemias secundarias.....	209
Farmacoterapia de la dislipidemia.	209
Estatinas.	209
Fibratos.....	210
Reacciones adversas.....	211
Acido nicotínico (niacina).....	211
Ezetimibe.....	212
Lectura recomendada.	212

TERAPÉUTICA DE LAS CARDIOPATÍAS VALVULARES..... 213

Estenosis mitral.....	213
Insuficiencia mitral.	214
Prolapso válvula mitral.	215
Estenosis aórtica.	215
Insuficiencia aórtica.....	216

Estenosis tricuspídea.....	217
Insuficiencia tricuspídea.....	217
Valvulopatía pulmonar.....	217
Lectura recomendada.....	217
MIOCARDIOPATIAS. MIOCARDITIS ENFERMEDADES DEL PERICARDIO.....	219
Miocardiopatía dilatada.....	219
Miocardiopatía hipertrófica.....	220
Miocardiopatía restrictiva.....	220
Miocarditis.....	221
Enfermedades del pericardio.....	221
Lectura recomendada.....	222
HIPERTENSIÓN PULMONAR.....	223
Lectura recomendada.....	224
CIRCULACIÓN DE LA SANGRE.....	225
Hemodinámica.....	226
Ley de Poiseuille.....	226
Impedancia vascular.....	228
Viscosidad.....	228
Velocidad de flujo y turbulencia.....	230
Teorema de Laplace.....	231
Hemodinámica de las estenosis arteriales.....	232
HEMODINÁMICA VENOSA.....	233
Bomba muscular esquelética.....	235
Válvulas venosas.....	236
Tono venomotor.....	237
Bomba pulmonar.....	237
Efecto de succión cardíaco.....	238
Presiones venosas.....	238
Presión venosa ambulatoria.....	239

Reflejo venoarteriolar cutáneo.....	239
Volumen venoso.....	240
Circulación cutánea.....	241
Circulación en el músculo esquelético.....	242
FISIOLOGÍA LINFÁTICO-VASCULAR.....	245
Ley básica de linfología.....	246
Lectura recomendada.....	247
MICROCIRCULACIÓN.....	249
Capilares sanguíneos.....	249
Regulación de la microcirculación.....	251
Intercambio transcápilar.....	252
ENFERMEDADES DE LA AORTA.....	255
Aneurisma aórtico.....	256
Exámenes auxiliares.....	257
Tratamiento.....	258
Estrategia terapéutica.....	258
Medios terapéuticos.....	258
Diseccción aórtica.....	259
Lecturas recomendadas.....	259
ENFERMEDADES VASCULARES DE LAS EXTREMIDADES.....	261
Síndrome de isquemia aguda.....	262
Causas intrínsecas.....	262
Causas extrínsecas.....	265
Exámenes auxiliares.....	266
Comentario.....	267
SÍNDROME DE ISQUEMIA CRÓNICA DE LOS MIEMBROS INFERIORES.....	269

Consideraciones Específicas.....	269
Claudicación intermitente.....	271
Prevención.....	273
Tratamiento.....	273
Oclusión aórtica crónica.....	274
Fisiopatología de la isquemia crítica (ic).....	275
Tratamiento.....	276
INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA.....	279
Consideraciones específicas.....	279
Fisiopatología de la IVC.....	280
Contraindicaciones de la elastocompresión.....	286
Tratamiento farmacológico.....	286
Lectura recomendada.....	288
TROMBOSIS VENOSAS.....	289
Trombosis Venosa Profunda (TVP).....	290
Exámenes auxiliares.....	292
Prevención.....	292
Tratamiento.....	294
Medios terapéuticos.....	295
Síndrome Postrombótico.....	296
Clasificación de Formas Clínicas del Síndrome Postrombótico.....	296
Forma edematosa.....	296
Forma edematoesclerosa.....	297
Forma ulcerosa.....	297
Lectura recomendada.....	298
LINFEDEMA.....	299
Consideraciones específicas.....	300
Linfedema temporario.....	301
Linfedema crónico.....	302
Clasificación etiopatogénica del linfedema crónico.....	303
Linfedema secundario.....	304
Linfedema de miembro superior.....	306

Linfedema genital.	307
Exámenes complementarios.....	307
Tratamiento.	308
Medios terapéuticos.	308
Tratamiento preventivo.....	309
Perspectivas terapéuticas.	310
Lectura recomendada.	311

PRESENTACIÓN

Los progresos permanentes en medicina interna y la explosión masiva de información que hay sobre la misma, exigen de parte de los estudiantes un esfuerzo constante. A pesar de la enorme cantidad de conocimientos enseñados durante la carrera, los mismos, con frecuencia, presentan dificultades en recordar información importante y aplicarla en la solución de problemas clínicos relevantes.

En el nuevo curriculum médico se hace énfasis en comprender los principios más que en asimilar un conocimiento tras otro. La idea que ha inspirado el nacimiento de estas guías es ofrecer una síntesis para el aprendizaje terapéutico en medicina interna; las mismas son sólo un camino práctico que debe ser complementado con la consulta en los textos correspondientes.

Escandar Mema.

PRÓLOGO

“El médico que se mantuviese cinco años sin leer una revista, se quedaría en la edad de piedra”.

Noel Fiessinger

Seguidores de **Temison de Laodicea** en Roma comenzaron a desarrollar un método sencillo, que ofreciese al médico prácticos conceptos e ideas fijas y seguras. Convirtieron a la medicina en una fórmula simple. Creaban una base, un método fácil de aprender y los adeptos de esta escuela, que tuvo mucha resonancia, se llamaban “**metódicos**”. Más precisamente su simplicidad hizo que muchos acabaran en curanderos.

Un metódico de este tipo, que vivía en los tiempos de Nerón, **Tesalos de Tralles**, presumía de formar médicos en un plazo de seis meses. Era hijo de un tejedor de Lidia, y frecuentaba en Roma principalmente las casas de los artesanos pobres, zapateros y tintoreros. A la horda por él creada se la designó con el nombre de “los asnos de Tesalos”. Vanidoso y presumido, para él, todo lo que se había escrito anteriormente era una perfecta tontería, e Hipócrates un embustero. Sus obras sobre dietética y

cirugía las dedicó al emperador Nerón. En su lápida sepulcral hizo colocar el siguiente epitafio: “Vencedor de los médicos”.

Frente a esta liviandad, veamos la actitud y solidez intelectual del **Ramban**:

He tenido noticia de que hay algunos maestros que intentan ganarse el beneplácito de sus discípulos insistiendo en que la adquisición de conocimiento puede resultar divertida. Ignoro de dónde han podido sacar tan peregrina y errónea idea. La verdad es que sólo puedo atribuirla o a la ignorancia de lo que significa realmente enseñar o al deseo de congraciarse con los alumnos para seguir cobrando los emolumentos de sus padres.

Aprender es una de las actividades más nobles que pueden experimentar los hijos de Adán. Los ángeles no cuentan con esa posibilidad y tampoco los animales a los que, como mucho, se puede amaestrar para que realicen labores sencillas o trucos espectaculares. Precisamente por su carácter exclusivamente humano y por los beneficios que reporta, el aprendizaje exige disciplina y esfuerzo. Porque si el aprendizaje de un juego o la condimentación de un plato exigen cuidado, atención, memoria y constancia, ¿cómo no iba a requerir al menos lo mismo el conocer un oficio o el dominar un arte? Por todo eso, hace ya tiempo que llegué a una conclusión tajante sobre la educación, la de que nadie que no esté dispuesto a pagar ese tributo debería acercarse nunca a la mesa de la sabiduría”.

Moisés ibn Maymun o Abu ‘Imsam Musa ibn Ubayd Allah

Moisés Maimónides
(1135-1204)

Siempre he admirado la constancia y perseverancia de los “formadores de médicos” en su tarea eternamente incompleta e inconclusa que exige plena entrega y permanente reformulación de conceptos, de conclusiones que nunca son imperecederas, con permanente renovación de metas u objetivos, de acuerdo a la marcha imparable de la actualización de lo conocido con certidumbre.

Tal es el testimonio que nos brindan los autores, Escandar Mema, Mario Sánchez Quintana, Cecilia Mema Marsolie y Edgardo Redolfi con el presente texto atinente a la Medicina Interna. Ellos lo han designado como Guías Médicas. Veamos las acepciones correspondientes de esta obra dedicada a los estudiantes de medicina de nuestra Universidad del Aconcagua

GUÍA, que encamina, conduce y enseña a otro el camino. Que enseña y dirige a otro para hacer o lograr lo que se propone.

Que en los ejercicios de a caballo conduce una cuadrilla.

En los tiros de mulas o caballos, los que van adelante.

Libro en que se dan reglas y preceptos para encaminar o dirigir en algo.

Sarmiento o vara que se deja en las cepas y en los árboles para dirigirlo.

GUIAR, ir delante, mostrar, enseñar el camino.

Creo que el contenido de esta obra cumple acabadamente con los objetivos propuestos.

En la actualidad, nuestra Facultad de Medicina está inmersa en el proceso de acreditación regulada por la Comisión Nacional de Evaluación y Acreditación Universitaria, procedimiento instaurado por la Ley de Educación Superior N° 24.521, en su artículo 43, que establece que los planes de estudio de carreras correspondientes a profesiones reguladas por el Estado, cuyo ejercicio pudiera comprometer el interés público, poniendo en riesgo de modo directo la salud de los habitantes, deben tener en cuenta contenidos curriculares básicos e intensidad en la formación.

Con textos como éste, nuestros docentes están al día con la rigurosidad exigida en las normas de procedimiento, garantizando la probidad en la formación de nuestros estudiantes.

Valiera más informarse de quien es el que sabe mejor, no del que sabe más.

Montaigne.

Ricardo Joaquín Sardi
Marzo 2010

FÁRMACOS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Cecilia Mema Marsolie.

El síndrome de insuficiencia cardíaca no es un simple proceso de falla mecánica progresiva, sino un complejo síndrome, en el que sucesivamente participan todos los sistemas de regulación de la homeostasis. Aunque se manifieste siempre con los mismos síntomas y signos que le dan su identidad, es el final común de factores muy diversos. Conocer los mismos es imprescindible. Los frondosos métodos de estudio, invasivos y no invasivos, para cuantificar volúmenes, presiones, cortocircuitos y establecer pautas y pronósticos, deben ser indicados en forma ordenada y coherente. En base a todo esto se realiza el plan terapéutico, en el que hoy no sólo participan las drogas clásicas sino que se han sumado otras de variada acción farmacológica que tienden a corregir en parte los factores determinantes de la falla cardíaca.

Factores que influyen sobre la eficacia cardíaca.

Son fundamentalmente cuatro: precarga, contractilidad, postcarga y frecuencia cardíaca.

Precarga.

Corresponde al volumen de llenado telediastólico ventricular, equivalente a su vez, al estado de tensión, más o menos marcado, a que se halla sometida la fibra miocárdica inmediatamente antes de la contracción sistólica.

Dentro de ciertos límites, a medida que se aumenta la precarga hay aumento del funcionamiento cardíaco, lo que se manifiesta por incremento del volumen que se expulsa (Ley de Frank – Starling).

Factores que influyen sobre la precarga:

- Volemia total.
- Distribución de la sangre: Posición corporal, presión intratorácica, presión intrapericárdica, tono venoso, acción de bomba del músculo esquelético.
- Contracción auricular.

Contractilidad miocárdica.

Diversas circunstancias fisiológicas o patológicas, así como influencias farmacológicas, pueden actuar aumentando o disminuyendo la capacidad contráctil del miocardio:

Aumentan la contractilidad:

- Impulsos simpático – adrenérgicos.
- Fármacos inotrópicos positivos.

Deprimen la contractilidad:

- Hipoxia, hipercapnia, acidosis.
- Fármacos como quinidina y otros antiarritmicos.
- Pérdida de masa ventricular, como en el infarto de miocardio.
- En la insuficiencia cardíaca.

Postcarga.

Este concepto se refiere a la resistencia contra la que ha de contraerse el ventrículo. La postcarga se halla en muy cercana relación con la presión arterial o la impedancia contra la cual ha de trabajar el ventrículo, esto es, con las resistencias periféricas.

A medida que aumenta la presión arterial, el volumen sistólico disminuye, pues el ventrículo tiene más dificultad para expulsar sangre al vencer una carga mayor, A la inversa, si se puede reducir la resistencia vascular general y la presión arterial con vasodilatadores, se puede

incrementar el volumen sistólico de expulsión y el gasto cardíaco. En efecto, la actuación sobre las resistencias periféricas, constituye uno de los métodos de tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Hay una estrecha relación entre los cambios de la precarga y postcarga. A medida que aumenta la presión arterial, el ventrículo tiene mayor dificultad para expulsar sangre y tiende a conservar un volumen mayor al final de la diástole, lo que incrementa la precarga. Un mecanismo defensivo contra los aumentos de la postcarga lo constituye la hipertrofia miocárdica, lo que lo hace capaz de soportar considerables aumentos de la postcarga.

Frecuencia cardíaca.

El incremento del número de latidos por minuto aumenta el gasto cardíaco, siempre que, por supuesto, se mantenga el gasto sistólico. En condiciones fisiológicas, con el ejercicio, se pueden conseguir elevaciones muy considerables del gasto cardíaco, con taquicardias que alcancen hasta 150 – 180 latidos por minuto.

Adaptación del organismo ante el fallo cardíaco.

En presencia de un déficit de contracción miocárdica o de una excesiva sobrecarga hemodinámica, o de ambas cosas, el corazón depende de varios mecanismos adaptativos para el mantenimiento de la función de bomba. Los más importantes son:

- *Mecanismo de Frank–Starling*, en el que un incremento de la precarga, causado en parte por la retención de agua y sodio, ayuda a sostener el trabajo cardíaco, de forma que pequeñas modificaciones de ésta producen importantes variaciones del volumen minuto.

Por el contrario en la insuficiencia cardíaca la curva de función ventricular es plana y cambios importantes de la precarga apenas si modifican el volumen minuto. En estas condiciones, las variaciones del volumen minuto dependen de la postcarga. Ello explica la importancia de disminuir esta última en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

- *Hipertrofia miocárdica*, con o sin dilatación de las cavidades cardíacas, en la cual la masa de tejido contráctil aumenta.
- *Mayor liberación de catecolaminas* por los nervios cardíacos adrenérgicos y la médula suprarrenal, con incremento en la contractilidad miocárdica, activación del sistema renina – angiotensina – aldosterona y otros ajustes neurohumorales que actúan al mantener la presión arterial y la perfusión de órganos vitales.

En estado de gasto cardíaco bajo hay una activación del sistema renina–angiotensina–aldosterona y del sistema nervioso adrenérgico. La alteración conjunta de estos dos sistemas trata de mantener la presión arterial. Estos dos sistemas compensadores están claramente acoplados. La estimulación de los receptores adrenérgicos B1 en el aparato yuxtglomerular como consecuencia de la mayor estimulación adrenérgica estimula liberación de renina cuando hay insuficiencia.

La angiotensina II puede actuar sobre:

- La corteza suprarrenal para liberar aldosterona.
- La hipófisis posterior para liberar arginina–vasopresina (AVP).
- Las arteriolas de resistencia para producir vasoconstricción.
- El tejido mesangial renal para reducir el coeficiente de filtración.
- La arteriola glomerular eferente para incrementar la filtración y la presión intraglomerular.
- Promueve retención de sodio por acción directa sobre los túbulos renales.
- Es una poderosa amina dipsogénica cuando se aplica experimentalmente en el SNC.

La AVP es un poderoso vasoconstrictor endógeno y también contribuye a que sea inadecuada la capacidad de excretar agua libre y, por lo tanto explica a la hiposmolaridad en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca.

Fármacos de naturaleza adrenérgica en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

El proceso rítmico de contracción y relajación del corazón está asociado a un aumento o disminución de la concentración de calcio libre en la célula cardíaca.

Durante la fase dos del potencial de acción cardíaco se produce la activación de los canales voltaje – dependiente de calcio tipo L de la membrana y se genera una corriente lenta de entrada de calcio, ésta es

insuficiente por sí misma para generar la respuesta contráctil pero, es además, capaz de liberar el calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico y aumentar la concentración de calcio libre en las proteínas contráctiles, lo que conduce a un incremento de la fuerza contráctil (efecto inotrópico positivo).

La relajación implica la reducción de la concentración de calcio libre, bien por reincorporación del calcio en el retículo sarcoplásmico o por mecanismos que facilitan la salida del calcio de la célula.

El **receptor beta** es un receptor relacionado con la proteína G asociada al sistema de la adenilciclase, situado en la membrana celular. Cuando un agonista beta ocupa el sitio de reconocimiento, inicia un proceso que termina en la activación de la adenilciclase, enzima que estimula la formación de AMP cíclico.

La función esencial del AMP cíclico es estimular a la proteincinasa AMP cíclico dependiente, la cual se encargará de fosforilar otras proteínas intracelulares. De acuerdo con la función de dichas proteínas, variará el efecto resultante de la activación betaadrenérgica. Algunas de ellas son enzimas relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado o lipídico, otras forman parte de canales iónicos de la membrana celular.

A nivel vascular el aumento de AMP cíclico reduce la concentración de calcio libre produciendo una vasodilatación arteriovenosa que disminuye las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial.

Dopamina.

Es el precursor natural de la noradrenalina. Sus acciones hemodinámicas dependen de su capacidad para:

- Estimular los receptores dopaminérgicos DA1 y DA2 y los receptores beta y alfaadrenérgicos.

La dopamina se administra en infusión intravenosa continua dependiendo los efectos de la dosis utilizada como se expondrá más adelante.

Reacciones adversas: Taquicardia, arritmias, náuseas, cefalea. Como la semivida es muy corta, sólo basta disminuir la velocidad de infusión. La extravasación produce necrosis tisular. Tolerancia si se prolonga la administración por alteración del número de receptores y de la concentración del AMP cíclico.

Dobutamina.

Es un derivado sintético de la isopropilnoradrenalina que estimula preferentemente los receptores beta1, muy poco los beta2 y alfa1. No activa los receptores dopaminérgicos.

Se administra en infusión intravenosa. Los efectos aparecen en uno o dos minutos y su semivida es de unos dos minutos. A las dosis habituales (2.5 – 7.5 ug / kg / min.), aumenta la contractilidad, el volumen minuto y la excreción urinaria de sodio, pero apenas modifica la frecuencia cardíaca y la presión arterial, disminuye la presión capilar pulmonar y la resistencia vascular sistémica. No modifica el flujo sanguíneo renal.

Reacciones adversas: Similares a la dopamina, pero menos taquiarritmias. Taquifilaxia entre dos y tres días.

Beta bloqueantes en el tratamiento de insuficiencia cardíaca.

La activación del sistema nervioso simpático es una de las principales respuestas del organismo a la insuficiencia cardíaca. Esta respuesta se creía favorecedora del corazón insuficiente dado que la estimulación beta miocárdica es la vía más eficaz para aumentar la contractilidad. Asimismo, el efecto cronotrópico positivo ayuda a mantener el volumen minuto en presencia de un volumen sistólico disminuido.

Esta respuesta inicial compensadora de los sistemas neurohormonales, perpetuados en el tiempo, producen a nivel cardíaco y vascular anomalías clínicas y hemodinámicas.

La activación neurohormonal a través de la sobreestimulación simpática y del sistema renina–angiotensina afecta desfavorablemente las condiciones hemodinámicas de los pacientes, ya que ambos sistemas aumentan la vasoconstricción y la retención de sodio y agua. Además, producen un efecto deletéreo directo sobre el corazón, con independencia de su acción hemodinámica. Concentraciones elevadas de noradrenalina y angiotensina provocan daño directo sobre la célula miocárdica.

El uso de bloqueantes beta durante años estuvo contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca debido a que el sistema nervioso simpático era un sostén importante en el corto plazo del corazón insuficiente. Varios estudios bien controlados han mostrado que los bloqueantes beta pueden aliviar síntomas, mejorar la función ventricular y la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada de diferente origen.

El mecanismo a través del cual los bloqueantes beta ejercen su efecto beneficioso en el paciente con insuficiencia cardíaca se puede deber a

que la disminución de la frecuencia cardíaca, particularmente en pacientes con sobreestimulación adrenérgica, puede mejorar la función ventricular y el trabajo del corazón. Podría intervenir un efecto protector directo sobre el miocito contra el exceso de catecolaminas; además, contribuye en forma eficaz a reducir el grado de activación neurohormonal. Actualmente está ampliamente demostrado que reducen la mortalidad y morbilidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca ya tratados con inhibidores de la enzima de conversión.

Se debe comenzar el tratamiento con dosis bajas, aumentos graduales y supervisión cuidadosa.

Farmacología de los medicamentos adrenérgicos.

Son drogas que actuando sobre las células efectoras producen los mismos efectos que la estimulación de las fibras adrenérgicas postganglionares.

Desde el punto de vista químico, todas las drogas simpaticomiméticas son aminas, por ello también se les llama aminas simpaticomiméticas. La mayor parte de los nervios simpáticos ejercen sus efectos mediante la noradrenalina, mientras que la adrenalina, la hormona de urgencia del sistema nervioso simpático, es liberada por la médula suprarrenal.

Estos compuestos producen las siguientes acciones principales:

- Acción excitatoria periférica sobre algunos músculos lisos, ej. vasos sanguíneos de la piel y mucosas.

- Acción inhibitoria periférica sobre otros tipos de músculo liso, ej. pared del intestino, árbol bronquial, vasos sanguíneos del músculo esquelético.
- Acción excitatoria cardíaca, ej. aumento de frecuencia y fuerza de contracción.
- Acciones metabólicas, ej. aumento glucogenólisis en hígado y músculo, liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo.
- Acciones endocrinas, ej. modulación de la secreción de insulina, renina y hormonas hipofisarias.
- Acciones sobre el SNC.

Química.

Pueden dividirse en dos grupos principales: catecolaminas y no catecolaminas.

Las catecolaminas pueden ser naturales (noradrenalina, adrenalina y dopamina) y diversas drogas sintéticas (ej. isoproterenol y otras).

El término catecolamina proviene de la estructura de la molécula, consistente en un grupo catecol (o-dihidroxibenceno) y una cadena lateral de dos carbonos con un grupo amino terminal (etilamina). Los átomos de carbono de la cadena lateral se denominan carbonos α y β a partir del grupo amina. El hidroxilo substitutivo en el carbono β de la cadena lateral permite la existencia de estereoisómeros de adrenalina, nordrenalina e isopropilnoradrenalina. Los isómeros levógiros son las formas

biológicamente activas, poseyendo acción farmacodinámica considerablemente mayor que la de los isómeros dextrógiros. En Estados Unidos a la adrenalina se le conoce como epinefrina, y a la noradrenalina como levarterenol. Las no catecolaminas pueden diferir ligera o netamente de la estructura básica de la catecolamina. Las diferencias estructurales se deben a sustituciones a nivel del anillo bencénico, los carbonos α y β de la cadena lateral, y el grupo aminoterminal.

Mecanismo de acción.

La presencia de noradrenalina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas fue demostrada por Von Euler en 1946.

La resíntesis de la noradrenalina es rápida, y la estimulación continua del nervio durante 10 minutos no suprime la concentración del neurotransmisor en las terminaciones nerviosas a pesar de que el mediador es liberado continuamente durante la estimulación, esto se debe a que la mayor parte de la noradrenalina liberada es *bombeada* rápidamente de nuevo hacia el interior del nervio.

La adrenalina está muy concentrada en los gránulos de la médula suprarrenal. También en la misma hay hasta un 20% de noradrenalina.

La principal función de la noradrenalina parece ser la conservación del tono simpático normal y el ajuste de la dinámica circulatoria.

La adrenalina es la hormona de las grandes urgencias, que estimula el metabolismo y el riego sanguíneo en los músculos esqueléticos, preparando al individuo para luchar.

Las sustancias adrenérgicas actúan sobre receptores que no son homogéneos. Ahlquist en 1948 observó que la noradrenalina, la adrenalina y la isopropilnoradrenalina provocaban diversos efectos sobre tejidos efectores, y llamó a los receptores adrenérgicos: *alfa* y *beta*. También precisó algunos aspectos generales, como ser:

- Los receptores alfa producen respuestas excitatorias en los músculos lisos. La interacción de una catecolamina con un receptor alfa en un músculo liso produce contracción.

Receptor α + catecolamina = *músculo liso* = contracción

- Los receptores beta producen relajación en los músculos lisos, y también aumento de la frecuencia y fuerza de contracción cardíaca.

Receptor β + catecolamina = *músculo liso* = relajación

= *músculo cardíaco* = aumento frecuencia y fuerza contracción

La intensidad con que actúan las diversas catecolaminas sobre los dos receptores puede variar considerablemente. La *adrenalina* tiene gran efecto sobre ambos receptores α y β . La *noradrenalina* suele ser más activa sobre los receptores α que sobre los β . La *isopropilnoradrenalina* tiene más actividad sobre los receptores β .

Lands y colaboradores, en 1967 dividieron los *betareceptores* en β_1 y β_2 . Los receptores β_1 predominan en corazón, y los receptores β_2

predominan en músculos lisos y células glandulares. Los diferentes tejidos pueden poseer ambos tipos de receptores en proporciones variables.

Langer en 1977 diferenció los *receptores alfa* en α_1 y α_2 . Los α_1 predominan en los sitios efectores postsinápticos del músculo liso y de las células glandulares. Los receptores α_2 predominan en las terminaciones nerviosas a nivel presináptico, provocando una inhibición presináptica por retroalimentación de la liberación de noradrenalina.

Los receptores α_2 también están presentes en sitios postsinápticos de diversos tejidos: cerebro, útero, parótida y ciertas regiones del músculo liso vascular.

Las catecolaminas inhiben las contracciones propulsivas y reducen el tono de casi todo el músculo liso intestinal; estos efectos están mediados por receptores α y β .

La respuesta de un órgano a las aminas simpaticomiméticas depende fundamentalmente de la proporción y densidad de receptores α y β en el tejido.

Receptores alfa	Receptores beta
Vasoconstricción en el territorio abdominal (riñón, mesenterio, intestino, etc.), en piel y en mucosas con elevación de la presión arterial. Contracción del músculo dilatador del iris (midriasis). Contracción piloromotora.	Vasodilatación en algunos territorios (músculos esqueléticos y otros) con ligera disminución de la presión arterial. Aumento de la frecuencia y de la fuerza de contracción del corazón. Relajación bronquial. Glicogenólisis y otros efectos metabólicos.

De acuerdo a la estructura química es posible clasificar las drogas adrenérgicas en:

- Catecolamina: adrenalina, noradrenalina, dopamina, isopropilnoradrenalina, etc.
- Fenilaminas: efedrina, anfetamina, etc.
- Fenolaminas: fenilefrina, etiladrianol, metaraminol, isoxuprina, etc.
- Aminas heterocíclicas: (núcleo imidazolina): nafazolina, xilometazolina, oximetazolina, etc.

Adrenalina.

La adrenalina estimula los receptores alfa y beta. Los efectos cardiovasculares dependen de la dosis, vía y rapidez de administración. Si se administra por vía intravenosa en forma rápida la *presión arterial*, sube hasta un nivel proporcional a la dosis. Sube más la presión sistólica que la diastólica. El aumento de la presión es debido:

- Aumento de la fuerza de contracción del miocardio.
- Aumento de la frecuencia cardíaca.
- Vasoconstricción en diversos lechos vasculares, especialmente en los vasos de resistencia precapilares de piel, mucosas y riñón, junto con marcada constricción de las venas.

La frecuencia cardíaca al principio acelerada puede luego disminuir por reflejos compensatorios y descarga vagal (esto se puede bloquear con atropina).

Los efectos son diferentes cuando la droga se administra por infusión intravenosa lenta o por inyección subcutánea (de esta última vía la absorción es lenta debido a la acción vasoconstrictora local de la droga). En estos casos la presión sistólica aumenta moderadamente debido a un aumento del volumen minuto por mayor fuerza de contracción del corazón. La resistencia periférica disminuye debido a que predomina la acción sobre receptores β_2 de los vasos de los músculos esqueléticos, con vasodilatación. Esto es debido a que dosis bajas tienen mayor sensibilidad los receptores vasodilatadores β_2 que los receptores α . Como la presión sanguínea media no está en general muy elevada no se establecen reflejos compensatorios apreciables de las acciones cardíacas directas.

Efectos vasculares de la adrenalina: actúa principalmente sobre arteriolas pequeñas y esfínteres precapilares (las arterias grandes y venas también responden a la droga). Los diferentes lechos vasculares tienen reacciones distintas: los vasos de la piel son contraídos si se inyecta adrenalina; los vasos de las mucosas son contraídos; los vasos de los músculos esqueléticos se dilatan con dosis terapéuticas por acción sobre los receptores β_2 .

En dosis terapéuticas la circulación cerebral no se afecta mayormente.

La circulación hepática aumenta. También aumenta la producción de glucosa.

La resistencia vascular renal aumenta y se reduce el flujo sanguíneo renal. La secreción de renina aumenta por acción directa de la adrenalina sobre los receptores β_1 en el aparato yuxtaglomerular.

Las presiones pulmonares arteriales y venosas aumentan.

Efectos cardíacos: la adrenalina es un estimulante cardíaco. Actúa en los receptores β_1 del miocardio, en los marcapasos y tejidos de conducción. La frecuencia cardíaca aumenta, puede haber arritmias. La sístole cardíaca es más corta y más poderosa. El volumen minuto cardíaco aumenta. El trabajo del corazón y el consumo de oxígeno aumentan marcadamente.

Efectos sobre el músculo liso no vascular: el músculo liso bronquial se relaja por acción de la adrenalina y la isopropilnoradrenalina debido a su interacción con los receptores β_2 , son poderosos broncodilatadores, mientras que la noradrenalina tiene una acción relativamente débil al respecto. Los efectos broncodilatadores son más intensos cuando el músculo liso bronquial ya está contraído, como ocurre en pacientes con asma bronquial.

El músculo liso de estómago e intestinos, que contiene receptores de ambos tipos, α y β , generalmente se relaja, la motilidad disminuye por acción de catecolaminas, mientras que los esfínteres gastrointestinales se contraen. En el hombre estos efectos son muy pasajeros y carecen de valor terapéutico.

El músculo uterino contiene receptores de ambos tipos, α y β . La respuesta del útero humano a las catecolaminas es variable, depende del equilibrio endocrino en el momento de administrar las aminas. El músculo detrusor (que contiene receptores β) localizado en el cuerpo de la vejiga urinaria se relaja por acción de la adrenalina y de la isopropilnoradrenalina. Por otra parte, el trígono y el esfínter (que contiene receptores α) son contraídos por la noradrenalina y la adrenalina. Estas acciones pueden provocar dificultades para vaciar la orina.

Efectos sobre Sistema nervioso central: la adrenalina en dosis terapéuticas estimula ligeramente el SNC, que se manifiesta por temblor, inquietud, aprensión y aumento de la respiración. La noradrenalina y la isopropilnoradrenalina también producen estos efectos.

Efectos metabólicos: las catecolaminas, sobre todo adrenalina e isopropilnoradrenalina, ejercen efectos importantes sobre procesos metabólicos mediados por interacción con receptores β . La noradrenalina produce estos efectos sólo en dosis elevadas. La adrenalina e isopropilnoradrenalina aumentan el consumo de oxígeno en 20 - 30%. La adrenalina endógena segregada por la médula suprarrenal en respuesta a situaciones de alarma, como el ejercicio, aumenta la glucemia y la concentración sanguínea de ácido láctico debido al aumento del metabolismo muscular.

La adrenalina e isopropilnoradrenalina estimulan la glucogenólisis hepática y la del músculo esquelético. La adrenalina es el estimulante más potente de la glucogenólisis hepática.

La isopropilnoradrenalina provoca una hiperglucemia relativamente débil.

En las acciones metabólicas intervienen fundamentalmente los receptores beta pero también los receptores alfa.

La estimulación de la glucogenólisis en el músculo esquelético provocará aumento de las concentraciones sanguíneas de ácido láctico, en lugar de glucosa, porque el tejido carece de la enzima 6-fosfatasa de glucosa que cataliza la conversión de glucosa 6-fosfato en glucosa.

La liberación de ácidos grasos libres a partir del tejido adiposo está mediada por receptores beta 3.

Usos clínicos de la adrenalina: su empleo en clínica se basa en sus acciones sobre músculo liso bronquial, vasos sanguíneos y corazón. En reanimación cardíaca en caso de asistolia.

También es útil para tratar las reacciones alérgicas dependientes de liberación de histamina en el cuerpo, porque produce efectos fisiológicos opuestos a los causados por la histamina. Por este motivo es muy útil en el choque anafiláctico.

Las acciones vasoconstrictoras se utilizan para prolongar la acción de anestésicos locales.

Presentación: ampollas de 1 ml de solución estéril 1:1000. La dosis subcutánea y la intramuscular para el adulto es de 0.1 - 1.0 ml (0,1 - 1mg).

Reacciones adversas: palpitaciones, taquicardia, cefalea, temblor, ansiedad, miedo, nerviosismo. Los mayores peligros de una dosis accidental excesiva de adrenalina son las arritmias cardíacas, hipertensión y edema agudo de pulmón.

Noradrenalina (norepinefrina, levarterenol).

Es el neurotransmisor de las fibras adrenérgicas. La médula suprarrenal humana contiene 10 - 20% de la misma. Algunos feocromocitomas pueden contener hasta un 97% de noradrenalina.

La adrenalina y la noradrenalina tienen aproximadamente la misma potencia para estimular los receptores β_1 (cardíacos). La noradrenalina es un poderoso agonista de los receptores α y tiene poca

acción en los receptores β_2 . La noradrenalina aumenta las presiones sistólicas y diastólicas, también la resistencia periférica total. Está indicada en enfermos con hipotensión arterial grave y resistencias vasculares periféricas disminuidas.

Isopropilnoradrenalina (isoprenalina, isoproterenol).

Actúa casi exclusivamente sobre los β receptores, por lo tanto sus acciones se ejercen principalmente sobre corazón, músculo liso bronquial y vasos del músculo esquelético. También ejerce efectos metabólicos en tejido adiposo, músculo e hígado.

Disminuye la resistencia vascular periférica, principalmente debido a su acción sobre los vasos del músculo esquelético, pero también actúa en los lechos vasculares renales y mesentéricos, con caída de la presión diastólica. Aumenta el gasto cardíaco debido a su acción inotrópica y cronotrópica positiva. Puede exacerbar arritmias e isquemia en pacientes con insuficiencia coronaria. Su única aplicación es en bradicardias importantes que aparecen en corazones desnervados, como en el trasplante cardíaco.

Alivia la broncoconstricción, siendo útil en el asma bronquial, pero puede desarrollarse tolerancia a este efecto con el uso excesivo de la droga. Se han sintetizado numerosos estimulantes selectivos de los receptores β_2 que se usan en el tratamiento del asma.

Se absorbe por vía parenteral o en aerosol. Se metaboliza en hígado y otros tejidos por acción de la COMT. Su acción es más durable que la de la adrenalina, pero es breve.

La toxicidad aguda es menor que con adrenalina, sin embargo, provoca diversas manifestaciones similares a las de esta última. La sobredosis por inhalación puede ser fatal por inducir arritmias ventriculares.

Dopamina.

La dopamina es una catecolamina natural, es el precursor bioquímico inmediato de la noradrenalina. También es un neurotransmisor en el SNC, donde se libera a nivel de neuronas dopaminérgicas para actuar sobre receptores específicos para dopamina.

Tiene características muy particulares en sus acciones cardiovasculares debido a:

- Interactúa con receptores α y β_1 .
- Libera noradrenalina de las vesículas de almacenamiento en neuronas adrenérgicas.
- Interactúa con receptores específicos de dopamina.

Las respuestas cardiovasculares a la dopamina en el hombre dependen de la concentración del líquido que se inyecta lentamente. La venoclisis con dosis bajas (0.5 μg / Kg / minuto) puede producir vasodilatación en las redes vasculares renal, mesentérica, coronaria e intracerebral, con poco efecto sobre otros vasos sanguíneos o sobre corazón, la acción vasodilatadora de la dopamina sobre estas redes vasculares está mediada por receptores específicos de dopamina.

La inyección continua de concentraciones moderada (2 - 4 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$) de dopamina aumenta la frecuencia y la fuerza contractil del

corazón, e incrementa el gasto cardíaco. Esta acción es mediada por receptores β_1 . La presión arterial sistólica aumenta, mientras que la diastólica aumenta poco o nada. La resistencia periférica total disminuye debido al efecto vasodilatador de la dopamina.

Concentraciones más elevadas todavía (4 - 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$), provoca vasoconstricción mediada por receptor α en la mayor parte de las redes vasculares, así como estimulación del corazón. La resistencia periférica está aumentada. También hay vasoconstricción en redes vasculares renales y mesentéricas.

En dosis bajas la infusión de dopamina se asocia a un aumento de la filtración glomerular, circulación sanguínea renal y excreción de sodio, siendo por ello útil en el tratamiento del shock cardiogénico, traumático o hipovolémico, debiendo vigilarse cuidadosamente el paciente, y evitar elevación excesiva de la presión sanguínea o disminución de la función renal como consecuencia de vasoconstricción renal por dosificación elevada.

La dopamina inyectada no produce efectos centrales, porque no cruza la barrera hematoencefálica.

En el comercio está el clorhidrato de dopamina en ampollas de 5 ml. que contienen 40 mg / ml. se emplea diluida en 250 o 500 ml de solución estéril. La dosis puede oscilar entre 5 - 20 μg / minuto. Deben corregirse previamente los trastornos hipovolémicos.

Dobutamina.

Es una catecolamina sintética, que actúa en forma directa sobre los receptores β_1 (sus acciones indirectas son leves). Posee potente acción inotrópica, pero con menor efecto cronotrópico. En este sentido aumenta el automatismo del nódulo sinusal en mucho menor medida que la isopropilnoradrenalina. No actúa sobre los receptores dopaminérgicos de los vasos renales y por ello no produce vasodilatación renal.

Está en el comercio en viales de 250 mg. de droga liofilizada. La vida media plasmática es de 2 minutos y se administra en infusión continua.

La toxicidad y precauciones son similares a las otras catecolaminas, puede provocar arritmias serias, pero la incidencia parece ser menor.

Se puede utilizar en insuficiencia cardíaca congestiva por disminución de la contractilidad miocárdica como consecuencia de una cardiopatía orgánica o intervención quirúrgica cardiovascular. La medicación se usa por corto plazo. En casos aislados se ha prolongado el uso hasta 3 días.

Drogas adrenérgicas no catecolaminas.

Hay un gran número de drogas simpaticomiméticas que no son catecolaminas.

Algunas actúan por acción directa sobre el receptor, entre ellas la fenilefrina que activa casi exclusivamente los receptores α , mientras que

hay otros que son agonistas casi puros de receptor β . Otras actúan en forma indirecta, liberando noradrenalina de las terminaciones nerviosas, por ello, provocan efectos similares a los de la noradrenalina, estimulando los receptores α y algunos β .

Teniendo en cuenta estas consideraciones, las aminas simpaticomiméticas pueden clasificarse según su modo de acción en tres grupos:

- Las que poseen efectos directos.
- Las que ejercen acción indirecta liberando catecolaminas endógenas.
- Las que poseen efectos mixtos actuando por ambos mecanismos.

De acuerdo al uso clínico es posible separar tres grupos:

- vasoconstrictores.
- broncodilatadores.
- estimulantes del SNC.

Esta selección se hace con fines terapéuticos fundamentándose en su acción principal a pesar de que puede haber superposiciones en sus actividades farmacológicas. Los ejemplos son muchos: Vasoconstrictores: fenilefrina, metoxamina, metaraminol, mefentermina, y diversos vasoconstrictores nasales: fenilpropanolamina, ciclopentamina, nafazolina, tetrahidrozolina, oximetazolina, etc.

Broncodilatadores: isoproterenol, salbutamol, terbutalina, fenoterol, salmeterol, formoterol, etc.

Estimulantes del SNC: anfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, fenmetrazina, dietilpropión, etc.

Bomba de amina y transmisores falsos.

El mecanismo captador y fijador de las fibras adrenérgicas, denominado bomba de amina, solo es de especificidad moderada. Las fibras adrenérgicas captan y fijan no solo noradrenalina, sino también adrenalina y aminas de acción indirecta. Estas aminas son captadas por las terminaciones adrenérgicas y las vesículas de almacenamiento, donde reemplazan a la noradrenalina. Son liberadas por estimulación simpática y en consecuencia se conducen como transmisores falsos. Sin embargo, hay importantes diferencias entre tales transmisores falsos y la noradrenalina. La potencia de algunos de ellos, como por ejemplo el metaraminol, es considerablemente menor que la que tiene la noradrenalina, y este fenómeno explica las reacciones hipotensoras después de administración prolongada de metaraminol.

Absorción.

A diferencia de las catecolaminas, casi todas las aminas no catecolamínicas son eficaces en forma oral y algunas actúan durante largo tiempo. Ello se debe en parte a que son resistentes a las enzimas hepáticas y de otros tejidos, y además a que se dan en dosis elevadas.

Estimulantes selectivos β_2 adrenérgicos.

Debido a la intensidad e incidencia de efectos secundarios posteriores a la administración de isopropilnoradrenalina, se han sintetizado numerosos agonistas adrenérgicos β_2 selectivos. Son usados fundamentalmente en el tratamiento de la broncoconstricción. Debido a que actúan más específicamente sobre los receptores β_2 , estas drogas relajan el músculo liso de los bronquios, el útero y los vasos del músculo esquelético, pero en general tienen menos acción estimulante sobre corazón que la isopropilnoradrenalina.

A este grupo pertenecen diversas drogas: salbutamol, fenoterol, salmeterol, fenoterol y algunos agonistas adrenérgicos creados específicamente para usar como relajantes uterinos.

Estas drogas producen menos estimulación cardíaca que el isoproterenol. Sin embargo, esto no significa que no puedan estimular el corazón si se administran en dosis altas.

Los efectos secundarios incluyen nerviosidad, temblor, taquicardia, palpitaciones, cefaleas, náuseas, vómitos, sudor. En general estos efectos son leves y disminuyen al continuar la terapéutica.

Farmacología de las drogas bloqueadoras adrenérgicas.

Los fármacos bloqueadores adrenérgicos son medicamentos que bloquean los efectos de la noradrenalina y compuestos similares sobre receptores adrenérgicos en diversas células efectoras.

Los agentes bloqueadores adrenérgicos, debido a su similitud estructural con los agonistas adrenérgicos, poseen afinidad por los receptores adrenérgicos. Sin embargo, los bloqueadores sólo poseen capacidad limitada o nula de activar los receptores, o sea una actividad intrínseca mínima o sin importancia. Las drogas bloqueadoras establecen competencia con los agentes simpaticomiméticos en cuanto lograr acceso a los receptores.

La competencia por receptores, y por lo tanto el antagonismo del receptor, depende de la ley de acción de masa; es decir, la interacción entre droga y receptor depende de la concentración de droga en la vecindad del receptor. La fijación del agente bloqueador al receptor adrenérgico tiene lugar por fuerzas relativamente débiles, ejemplo: de hidrógeno o enlaces de Van der Waals. Como la droga se disocia fácilmente del receptor, el efecto es reversible cuando se suprime el fármaco de la biofase. Este tipo de antagonismo se denomina competitivo reversible o competitivo de equilibrio. Sin embargo, hay algunos antagonistas, como las haloalquilaminas, que pueden formar enlaces covalentes con diversos grupos químicos a nivel del receptor, y la acción es mucho más prolongada, a veces de días.

Los agentes bloqueadores adrenérgicos pueden interactuar con los diversos tipos de receptores, alfa y beta, y aún más específicamente con sus correspondientes subtipos α_1 α_2 y β_1 β_2 .

Hay que tener en cuenta que la selectividad a veces es relativa, pues un bloqueador o un agonista en concentraciones elevadas, puede estimular o bloquear con menos especificidad.

Bloqueadores de receptores α

Los receptores α se clasifican en α_1 y α_2 . Los receptores α_1 son aquellos cuya estimulación causa respuestas asociadas con los receptores α postsinápticos del músculo liso vascular, mientras que los receptores α_2 son aquellos cuya estimulación causa respuestas asociadas con receptores α presinápticos de nervios periféricos. La clasificación de receptores se basa fundamentalmente en las características de drogas que reaccionan de manera específica con cada tipo de receptor. La clasificación de receptores como α_1 y α_2 no puede categorizarse estrictamente por localización anatómica (presináptica o postsináptica). Los receptores α_2 también pueden estar localizados en zonas postsinápticas de algunos tejidos efectores.

Prazosina.

Este medicamento se utilizaba en el tratamiento de la hipertensión arterial. Produce vasodilatación por bloqueo de los receptores α_1 postsinápticos. Tiene poco efecto sobre los receptores α_2 por ello no aumenta la liberación neural de noradrenalina, y esto explica la poca taquicardia que provoca.

La prazosina reduce el tono vascular de los vasos de resistencia y de capacitancia, y ello provoca reducción del retorno venoso y del gasto cardíaco.

La hipotensión postural puede ser muy intensa en la primera dosis, sobre todo en pacientes de edad avanzada.

Doxazocina, terazosina, tamsulosina.

Son similares en su estructura al prazosin, pero tienen vida media más larga. También se debe comenzar con dosis muy bajas para evitar el efecto de las primeras dosis.

Estas drogas tienen cierta selectividad sobre el tracto urinario inferior, inhibiendo la contracción de la cápsula prostática, del triángulo vesical y el músculo liso de la uretra proximal. Por ello se utilizan para reducir los síntomas de la hipertrofia prostática benigna.

Bloqueadores beta-adrenérgicos.

Numerosas drogas son capaces de bloquear los receptores beta-adrenérgicos. Sus usos terapéuticos se han extendido a diversas afecciones (arritmias, cardiopatía coronaria, hipertensión arterial, tirotoxicosis, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, prevención de la muerte después del infarto de miocardio agudo, etc.).

Los bloqueadores beta-adrenérgicos tienen mayor similitud estructural con sus correspondientes agonistas que los bloqueadores alfa. Esta similitud estructural también explica la mayor especificidad de acción que muestran las drogas bloqueadoras de receptores beta en comparación con los bloqueadores alfa que antagonizan las respuestas mediadas por varios receptores (histamina, serotonina, acetilcolina).

La similitud de estructura con agonistas beta adrenérgicos probablemente sea la causa de que algunos bloqueadores betaadrenérgicos activen receptores beta, o sea que posean actividad agonista intrínseca. La actividad intrínseca de estos compuestos suele ser modesta.

Desde que Lands en 1967 sostuvo la existencia de dos clases de receptores beta-adrenérgicos (β_1 y β_2) las investigaciones farmacológicas se orientaron en la búsqueda de antagonistas más específicos.

El receptor beta-adrenérgico se halla en la membrana celular y se combina químicamente con la droga. La población de receptores adrenérgicos no es estática y la administración de fármacos beta bloqueadores en forma prolongada aumenta el número de receptores. La densidad de receptores disminuye con la edad. La combinación del bloqueante beta adrenérgico con el receptor es reversible, por lo que el antagonismo con los agonistas se efectúa por un mecanismo competitivo.

Química.

Los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos constituyen un grupo heterogéneo de fármacos, que difieren entre sí en las siguientes propiedades:

- Selectividad tisular (cardioselectividad).
- Actividad agonista parcial (simpaticomimética intrínseca).
- Biodisponibilidad.
- Actividad estabilizante de membrana.

Distribución tisular de receptores β_1 y β_2 adrenérgicos.

β_1	β_2
Corazón Riñón (actividad renina plasmática) Ojos (producción humor acuoso)	Bronquios Vasos sanguíneos periféricos Útero Páncreas (producción insulina)

Propiedades farmacológicas.

Es necesario tener presente que la cardioselectividad no es absoluta, está comprobado que todos los bloqueantes beta adrenérgicos son capaces de provocar crisis asmáticas y deterioro de la función respiratoria dependiendo de la dosis empleada. Los fármacos que a dosis convencionales poseen cardioselectividad son el metoprolol, bisoprolol y el atenolol. El propranolol es no selectivo.

La actividad simpaticomimética intrínseca o actividad agonista parcial la comparten algunos betabloqueantes: pindolol, penbutolol, acebutolol, prácticamente en desuso.

La actividad estabilizante de membrana es una propiedad de algunos betabloqueantes sobre las membranas celulares, que tiene como consecuencia una disminución en el ingreso de iones de sodio. A este efecto también se le conoce como efecto quinidínico o efecto anestésico local. La importancia global de este efecto sobre las acciones farmacológicas de los betabloqueantes no es muy importante. Esta propiedad sólo se aprecia con dosis mayores que las usadas en terapéutica.

La biodisponibilidad de los bloqueantes beta adrenérgicos varía según su mayor o menor lipofilia o hidrofilia. Los bloqueantes lipofílicos tienden a ser metabolizados en el hígado y pasan con relativa facilidad a

todos los compartimentos orgánicos. Los hidrofílicos tienden a no ser metabolizados excretándose por riñón e ingresan al SNC con dificultad. Los fármacos lipofílicos (propranolol, metoprolol, timolol) son bien absorbidos por vía oral, pero tienen grandes variaciones en sus niveles hemáticos; esto último se debería a que son metabolizados en el hígado, los hidrofílicos se absorben en menor proporción por vía oral, pero tienen una vida plasmática más prolongada (ej. nadolol: 17-23 hs., atenolol: 6-9 hs.). Los lipofílicos tienen una vida media corta porque son más intensamente metabolizados por las enzimas microsomaes hepáticas, teniendo un efecto de primer pasaje. Los hidrofílicos son pobremente metabolizados y se excretan casi inalterados por riñón.

Cambios hemodinámicos provocados por los bloqueantes β adrenérgicos.

- Disminución de la contractilidad miocárdica.
- Reducción del volumen minuto cardíaco en reposo.
- Disminución de la frecuencia cardíaca en reposo y durante el ejercicio.
- Reducción de la presión arterial en reposo y durante el ejercicio.
- Disminución en el flujo sanguíneo al músculo esquelético y coronario.

Acciones farmacológicas.

El conocimiento de las acciones fisiológicas mediadas por receptores β es esencial para apreciar la farmacología de los bloqueadores β . Las acciones más importantes se producen en el sistema cardiovascular. Estas drogas disminuyen la frecuencia cardíaca, la contractilidad del miocardio, el gasto cardíaco y la velocidad de conducción dentro del corazón. Estos efectos son más manifiestos cuando la actividad simpática es alta, ej. durante el ejercicio.

Las acciones de los bloqueadores β sobre la presión arterial son complejas. Después de la administración aguda, la presión arterial sólo se modifica ligeramente. Esto ocurre por el aumento reflejo compensador de la resistencia periférica, resultante de la disminución del gasto cardíaco provocado por el bloqueo beta. Recuérdese que la vasoconstricción está mediada por receptores α , y que estos no son antagonizados por agentes bloqueadores de receptores β . Sin embargo, la administración crónica de bloqueadores β disminuye la presión arterial.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la acción hipotensora y es posible que más de uno contribuya a este efecto.

Los betabloqueantes reducen la frecuencia sinusal, la frecuencia espontánea de despolarización de los marcapasos ectópicos, y aminora la conducción en las aurículas y en el nódulo A-V.

Las acciones glucogenolíticas y lipolíticas de las catecolaminas endógenas están mediadas por receptores β , y sometidas a bloqueo por drogas betabloqueantes como el propranolol. Este antagonismo metabólico ejercido por bloqueadores beta, es particularmente intenso si las concentraciones de catecolaminas circulantes han aumentado por vía refleja

en respuesta a la hipoglucemia. Además otros cambios fisiológicos de la hipoglucemia, como la taquicardia, puede estar disminuida por acción de los bloqueadores beta. Por lo tanto, estos fármacos deben utilizarse con precaución en pacientes susceptibles de sufrir hipoglucemia (ej. diabéticos tratados con insulina). Como las respuestas metabólicas de las catecolaminas están mediadas por receptores β_2 , bloqueadores cardioselectivos beta 1 (metoprolol, atenolol) pueden resultar preferibles cuando está indicada la terapéutica de bloqueo beta en un paciente diabético en tratamiento y con riesgo de hipoglucemias por el tratamiento.

El propranolol y otros bloqueadores beta aumentan la resistencia de la vía aérea antagonizando la broncodilatación mediada por receptor beta-2. Aunque la broncoconstricción resultante no debe preocupar mayormente en pacientes con función pulmonar normal, puede ser muy grave en el asmático. Los bloqueadores beta selectivos (β_1) producen menos broncoconstricción que los antagonistas no selectivos, pero igualmente no son convenientes en pacientes con broncoconstricción.

Otro efecto farmacológico de bloqueadores beta es la capacidad de disminuir la presión intraocular. El maleato de timolol se usa en solución oftálmica al 0.25 - 0.50% para el tratamiento del glaucoma crónico de ángulo abierto, glaucoma afáquico y glaucoma secundario.

Disminuyen la presión presumiblemente reduciendo la producción de humor acuoso, sin embargo el mecanismo exacto de este efecto no se conoce con certeza. El efecto del timolol puede extenderse en el ojo hasta 7 hs., puede absorberse y tener efectos sistémicos, por ello se debe tener cuidado en pacientes con asma, bloqueo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Efectos adversos.

El broncoespasmo es peligroso en los pacientes asmáticos. Pueden provocar hipotensión arterial, se debe comenzar con dosis bajas sobre todo en personas de edad avanzada. Otros efectos secundarios son: fatiga, debilidad muscular, frialdad en las extremidades y fenómeno de Raynaud. A veces la claudicación intermitente es agravada por el uso de betabloqueantes.

Efectos mentales como sueños, pesadillas, alucinaciones, insomnio, cansancio, mareos, depresión, pueden ocurrir con bloqueantes lipofílicos. Puede provocar disfunción sexual.

Alteraciones metabólicas: los betabloqueantes, en especial los no selectivos, dificultan el retorno de la glucemia a valores normales en caso de hipoglucemia. Aunque la secreción basal de insulina no es alterada por los bloqueantes beta adrenérgicos, la estimulada es marcadamente reducida. El metabolismo de los lípidos también es alterado por los beta-bloqueantes. Aumentan los triglicéridos totales y los unidos a la VLDL y una ligera disminución en el colesterol de las HDL. Síndrome de retiro: la suspensión brusca de los betabloqueantes, en el curso de tratamientos prolongados, puede desarrollar síntomas graves, tales como empeoramiento de la angina de pecho, aparición de arritmias y aún la muerte súbita. En pacientes hipertensos se puede agravar la hipertensión con valores superiores a los previos al tratamiento.

Contraindicaciones.

Asma bronquial, bloqueo A-V, bradicardia sinusal marcada e hipotensión arterial.

Usos clínicos.

Hipertensión arterial, algunos tipos de arritmias cardíacas, angina de pecho, para reducir la frecuencia de nuevo infarto y muerte después de un infarto de miocardio, cardiopatías obstructivas hipertróficas, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, glaucoma, profilaxis de la jaqueca, temblor esencial.

Fármacos alfa 1 y beta bloqueantes: Labetalol, Carvedilol.

Estos fármacos evitan el incremento reflejo de las resistencias periféricas permitiendo su uso en pacientes con vasculopatías periféricas y en insuficiencia cardíaca congestiva ya que bloquearían la hiperactividad adrenérgica disminuyendo la resistencia periférica. El más estudiado al respecto ha sido el carvedilol.

Fármacos beta bloqueantes de vida media corta.

Esmolol.

Fármaco beta bloqueante cuya vida media es de pocos minutos (8 minutos o menos), resulta de utilidad en sala de unidad coronaria, en situaciones de inestabilidad hemodinámica que justifiquen el inicio inmediato del bloqueo de los receptores beta.

Otros fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Inhibidores de la fosfodiesterasa III.

Estos fármacos incrementan los niveles celulares de AMP cíclico. En la célula cardíaca un aumento en los niveles de AMP cíclico incrementa la contractilidad cardíaca, mientras que a nivel vascular produce vasodilatación arteriovenosa y reduce las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial. Por lo tanto estos fármacos son inotrópicos y vasodilatadores. Los mejores estudiados son dos biperidinas: *amrinona* – *milrinona*.

No modifican en el ECG el PR, QT o QRS.

La amrinona por vía endovenosa provoca efectos inmediatos y persiste por dos horas. Pierde efectividad si se expone a la luz o en soluciones con glucosa. Puede provocar **reacciones adversas**: hipotensión, náuseas, aumento de transaminasas, cefaleas, erupciones cutáneas, fiebre, trombocitopenia en dos semanas más o menos. En tratamientos crónicos: arritmias, deterioro de la función diastólica, tolerancia. Aumento de la mortalidad. Se usa sólo como urgencia en situaciones agudas de insuficiencia cardíaca.

Glucósidos cardíacos.

Tienen:

- Efecto inotrópico positivo.
- Efectos electrofisiológicos específicos sobre el corazón.

Son glucósidos esteroideos, el más usado en la actualidad es la *digoxina* y se obtiene de las hojas de la *digitalis lanata*. Los **principios activos** de las plantas son glucósidos, es decir sustancias que por hidrólisis dan origen a una porción azúcar (una o varias moléculas de monosacáridos), y otra que no es azúcar, y que se denomina aglucona o genina. La aglucona o genina digitálica es la que encierra la actividad farmacológica, mientras que el azúcar, inactivo de por sí, rige la solubilidad, la penetrabilidad celular, la persistencia de la acción cardíaca (fijación), y sobre todo la potencia farmacológica de los glucósidos cardíacos. La aglucona o genina pertenece al grupo químico de los esteroides, es decir derivan del ciclo pentanoperhidrofenantreno, sistema anular común a gran número de sustancias con importancia farmacológica (hormonas sexuales, ácidos biliares, corticoesteroides).

La digoxina aumenta la contractilidad miocárdica mediante inhibición reversible de la enzima sodio-potasio ATPasa del sarcolema. Dosis terapéuticas de digoxina aumenta la acción vagal sobre el corazón por acción entre otras, a nivel de los barorreceptores carotídeos, esto disminuye la frecuencia sinusal y prolonga el período refractario a nivel del nódulo A–V. Dosis terapéuticas como tóxicas de glucósidos digitálicos afectan también directamente la conducción a nivel del nódulo A–V aumentando su estado refractario. Por lo tanto, el paso de impulsos desde las aurículas a los ventrículos se reduce en presencia de glucósidos cardíacos, con la consiguiente disminución de la frecuencia ventricular.

Mecanismo de acción.

El canal lento de calcio es un complejo proteico sensible al voltaje, lleva la corriente lenta de calcio al interior de la fibra durante la fase 2 del potencial de acción cardíaco, y proporciona el pulso del calcio intracelular que desencadena la liberación inducida por calcio de una mayor cantidad de calcio desde los depósitos en el retículo sarcoplásmico.

Hay un intercambiador de sodio – calcio en la membrana que media el intercambio bidireccional facilitado de sodio por calcio a través de la membrana sarcolémica (3 iones de sodio por 1 de calcio).

La despolarización de la membrana favorece el movimiento hacia adentro del calcio en intercambio por el movimiento hacia fuera del sodio.

La *bomba de sodio* (ATPasa sodio-potasio), es la encargada de mantener la distribución normal de sodio y potasio a través de la membrana sarcolémica (3 iones de sodio hacia fuera, 2 iones de potasio hacia adentro).

Los glucósidos cardíacos se fijan en la superficie extracelular de la subunidad alfa de la ATPasa sodio-potasio, quedando ese sitio de la bomba inactivado aumentando el sodio libre intracelular. Esto da como resultado un aumento del calcio intracelular, mediado por reducción de la salida de calcio y por incremento de la entrada de calcio mediante el intercambiador sodio–calcio.

Este incremento del contenido intracelular de calcio se almacena en gran parte en el retículo sarcoplásmico y de esta manera está disponible para ser liberado a través de los canales de calcio en el momento del acoplamiento de excitación–contracción.

El enlace de glucósidos cardíacos produce inhibición completa de las funciones enzimáticas y de transporte, de cada sitio ocupado de la bomba.

La digitalización no es un estado de todo o nada y el grado de acción inotrópica (+) del fármaco aumenta de manera gradual al incrementar las dosis, al menos hasta un punto donde los niveles de digoxina en suero son uniformes y están en el rango terapéutico (concentraciones séricas de 1.5- 2 ng / ml).

La digital induce en las células marcapaso:

- Aumento de la excitabilidad (por disminución del potencial de reposo).
- Aumento del automatismo (por disminución del potencial de reposo, por elevación de la pendiente de despolarización diastólica y por acortamiento del período refractario absoluto).
- Disminución de la velocidad de conducción, sobre todo a nivel A-V.

El aumento del automatismo explica la aparición de ritmos ectópicos por alteración en la formación de impulsos. La alteración en la velocidad de conducción, el acortamiento del período refractario y la disminución del potencial de reposo, facilitan los ritmos de reentrada y explica las arritmias por trastornos de conducción generadas por la digital.

Las acciones de la digital en el corazón in situ, con dosis terapéuticas, dependen de acciones indirectas y directas del fármaco sobre el corazón y la circulación. El período refractario efectivo del nódulo aurículo-ventricular se prolonga por el aumento de los efectos vagales y el efecto directo de la digoxina, y quizá, el resultado neto de estas acciones consiste

en disminuir la frecuencia ventricular y muy a menudo en mejorar la función ventricular. Esto puede ser muy útil, entre otras, en la fibrilación auricular y aleteo auricular.

En cambio, en los pacientes con síndrome de Wolff–Parkinson–White, los efectos de la digital sobre la conducción y refractariedad de los fascículos anómalos de by-pass A-V son variables. La digital puede disminuir el período refractario efectivo del fascículo anómalo lo suficiente como para que los impulsos auriculares rápidos puedan causar fibrilación ventricular. Por ello está formalmente contraindicado el uso de la digital en el síndrome de WPW (por otra parte la disminución de la conducción A-V facilita la conducción a través del fascículo accesorio).

Después de la administración oral, la concentración plasmática de digoxina llega al máximo en 2 a 3 hs., el efecto máximo en 4 a 6 hs. Si no se administra una dosis de carga de digoxina puede transcurrir hasta una semana antes de alcanzar concentraciones plasmáticas de estado estable, porque la vida media de la droga en el organismo es de uno a dos días.

La digoxina se elimina principalmente por riñón.

Efectos adversos.

Pueden ser: cardíacos y extracardíacos.

- Manifestaciones gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Se deben a acción irritante directa sobre el tracto gastrointestinal y a un efecto central sobre la zona gatillo del vómito.

- Manifestaciones neurológicas: visión borrosa, centelleante o coloreada (amarilla). Cefalea, somnolencia, parestesias, cuadros psicóticos.
- Manifestaciones alérgicas: urticaria, eosinofilia, trombocitopenia.
- Manifestaciones endocrinas: ginecomastia, supresión de la secreción de hormona foliculoestimulante. Por su semejanza química con las hormonas sexuales puede ejercer una actividad estrogénica en ciertos casos.
- Manifestaciones cardíacas: induce diferentes tipos de arritmias, tanto por alteraciones en la conducción como por ritmos ectópicos (exaltación del automatismo o por reentrada).

Factores que predisponen a intoxicación digitálica.

Dosificación excesiva. Trastornos electrolíticos, ejemplo pérdida de potasio (causado por diuréticos, corticoesteroides, vómitos, diarreas), depleción de magnesio, hipercalcemia Acidosis e hipoxia. Edad avanzada. Hipotiroidismo. Insuficiencia renal. Drogas (quinidina, verapamilo, espironolactona, amiodarona). La causa más frecuente es la administración simultánea de diuréticos que disminuyen las reservas corporales de potasio.

Interacciones farmacológicas.

La espirolactona puede inhibir la secreción tubular de digoxina resultando un aumento significativo de la concentración plasmática y acumulación de la misma.

El empleo conjunto de digoxina y betabloqueantes puede ser útil en algunas circunstancias, pero sus efectos aditivos sobre el nódulo A-V, pueden producir bloqueo auriculoventricular.

La amiodarona aumenta las concentraciones de digoxina, su mecanismo es desconocido.

Usos terapéuticos

Insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular con frecuencia ventricular rápida, aleteo auricular.

La digoxina es útil en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, se utiliza asociada a diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión. No es útil en pacientes con insuficiencia diastólica (miocardiopatías hipertróficas). Tampoco mejora pacientes con fallo ventricular derecho (corazón pulmonar, estenosis pulmonar). No aumenta la sobrevida de pacientes con insuficiencia cardíaca. Se ha cuestionado la utilidad de la digital en la insuficiencia cardíaca del paciente con ritmo sinusal. Por ello ha quedado relegada al control de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular o bien en pacientes con insuficiencia sistólica y síntomas difíciles de controlar con inhibidores de la enzima de conversión, betabloqueantes y diuréticos.

Nitratos.

Los nitratos penetran en la célula muscular lisa y se convierten en óxido nítrico (ON), o factor de relajación del endotelio. El ON estimula a la guanidil-ciclasa produciendo GMP cíclico. Para llevar a cabo todo este proceso hace falta la presencia de grupos sulfhidrilo.

Se dispone de varios medicamentos de este tipo, entre ellos nitroglicerina, dinitrato de isosorbide, mononitrato de isosorbide.

La reducción en la precarga y en la poscarga que producen los ha tornado un grupo de drogas útiles en el manejo de la insuficiencia cardíaca.

La acción principal en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva es una reducción de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. Esta disminución de la precarga se debe a un aumento de la capacitancia venosa periférica. Estos medicamentos tienen un efecto vasodilatador selectivo en la vasculatura coronaria epicárdica.

La tolerancia al nitrato limita la eficacia a largo plazo de estos medicamentos.

La nitroglicerina intravenosa es relativamente selectiva para vasos de capacitancia venosa, en particular con ritmos de venoclisis bajos. Se utiliza con mayor frecuencia en el tratamiento de síndromes coronarios agudos, en especial en la insuficiencia cardíaca izquierda debida a isquemia aguda del miocardio. También se puede utilizar en la terapéutica de la insuficiencia cardíaca izquierda no isquémica cuando se desea una reducción rápida de las presiones de llenado ventriculares.

Más detalles sobre estos fármacos se encontrarán el capítulo sobre cardiopatía isquémica.

Nitroprusiato.

Es un vasodilatador similar a los nitratos por su mecanismo de acción ya que su efecto biológico se produce por la liberación del óxido nítrico. Es un potente vasodilatador arterial y venoso, y por lo tanto reduce la precarga y la poscarga.

Se emplea para el tratamiento de las urgencias hipertensivas, en la insuficiencia cardíaca descompensada de diferentes etiologías siempre que la tensión arterial sea adecuada para mantener la perfusión cerebral, coronaria y renal, en la disección aórtica y después de la cirugía cardíaca, donde suele observarse hipertensión reactiva luego de la hipotermia.

El efecto adverso más temible es la hipotensión y la consiguiente hipoperfusión de territorios vitales. La exposición prolongada (más de 72 horas), al nitroprusiato produce acumulación de sus metabolitos (ion tiocianato), en especial en pacientes con compromiso de la función renal. La toxicidad por tiocianatos se manifiesta clínicamente por disnea, náuseas, vómitos, convulsiones, rigidez, temblor, desorientación y comportamiento psicótico. Debido a la necesidad del monitoreo continuo de la tensión arterial y a su fotosensibilidad, el nitroprusiato se está reemplazando por los nitratos en la insuficiencia cardíaca descompensada.

Inhibidores de la enzima convertidora.

La angiotensina II es un vasoconstrictor arterial potente y mediador importante de la retención de sodio y agua por sus efectos en la presión glomerular de filtración y la secreción de aldosterona. Además la angiotensina II potencia la liberación neural de catecolaminas, favorece la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal, es arritmógena, promueve la hiperplasia vascular e hipertrofia patológica del miocardio y estimula la muerte de miocitos. En consecuencia, el antagonismo de la angiotensina II constituye uno de los aspectos fundamentales del tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Estas drogas disminuyen las resistencias vasculares periféricas, no afectan la frecuencia cardíaca e incrementan el volumen sistólico. Son dilatadores arteriales más potentes que venosos. Se comienza con dosis bajas que se incrementan gradualmente en una a dos semanas. Diversos estudios han demostrado aumento de la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca. En pacientes que no toleran inhibidores de la enzima de conversión, se puede utilizar un bloqueador del receptor de angiotensina II (tipo AT1) que al parecer son igualmente eficaces.

Farmacología del sistema renina-angiotensina.

Renina.

La renina es una enzima proteolítica segregada a la sangre por las células granulares del aparato yuxtaglomerular renal. Estas células se

localizan en el extremo distal de la arteriola aferente, en íntimo contacto con la porción inicial del túbulo distal, conocido como mácula densa.

Enzima de conversión de angiotensina (ECA).

La Ang I no tiene actividad biológica. Para su activación es necesaria la acción de otra enzima, la enzima de conversión, que separa los dos aminoácidos terminales de la Ang I para producir la Ang II (octapéptido activo). Diversos tejidos expresan ECA, pero los mayores niveles de actividad están en el endotelio de los vasos sanguíneos de los capilares pulmonares.

La ECA está involucrada en el catabolismo de la bradikinina, se ha postulado que algunos de los efectos beneficiosos, así como efectos colaterales, derivados del tratamiento con sus inhibidores podrían estar mediados por la prolongación de la vida media de las kininas.

Receptores de angiotensina.

Se han descrito una serie de receptores para Ang II, simbolizados con la sigla AT y un subíndice que permite su diferenciación. Los receptores AT₁ se caracterizan por su fuerte unión a los antagonistas selectivos no peptídicos, como losartan, valsartán, telmisartán y otros.

La mayor parte de los efectos fisiológicos cardiovasculares conocidos de Ang II, tales como vasoconstricción, liberación de aldosterona y estimulación alfa-adrenérgica, se ejercen a través de la activación de los

receptores AT₁. La función de los receptores AT₂ no está bien establecida aún.

Angiotensina II.

La AngII provoca vasoconstricción de las arteriolas precapilares y en grado menor en las vénulas poscapilares, en estos lugares actúa indirectamente a través del sistema nervioso simpático y en forma directa sobre el músculo liso vascular, por activación de receptores AT₁. Este efecto presor es condicionado por la carga salina: aumentos en la ingesta de Na⁺ lo potencian y la disminución de ingesta de sal lo limita. Provoca caída del flujo sanguíneo renal, hepático, cutáneo y del área esplácnica, mientras que mantiene una adecuada perfusión en el músculo esquelético, cerebro, corazón y útero. El resultado hemodinámico global es el aumento de la resistencia vascular periférica e hipertensión. También promueve el crecimiento de células musculares lisas vasculares y células miocárdicas, la producción de matriz extracelular, y está implicada en el remodelamiento (hipertrofia e hiperplasia) vascular y cardíaco asociado a varias patologías.

En el sistema nervioso autónomo facilita la transmisión simpática periférica, por aumentar la producción y liberación de noradrenalina.

A nivel de la corteza suprarrenal estimula la síntesis y secreción de aldosterona.

Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA).

Se han comprobado diversos efectos protectores de los inhibidores de la enzima de conversión. La hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión arterial suele ser el primer trastorno estructural cardiovascular clínicamente objetivable y establece el nexo patogénico con la disfunción cardíaca, la isquemia miocárdica y los trastornos del ritmo. Los IECA reducen la hipertrofia ventricular izquierda, en el tratamiento a largo plazo mejoran la disfunción diastólica leve del ventrículo izquierdo, la evolución de la cardiopatía isquémica y de la insuficiencia cardíaca.

La hipertensión determina cambios estructurales y funcionales en la totalidad del lecho vascular arterial. En las arteriolas de resistencia, además de disfunción endotelial, condiciona hipertrofia e hiperplasia de los componentes de su capa media responsables del aumento de su espesor y reducción de su luz. Este conjunto de alteraciones establecen un círculo vicioso entre hipertensión y remodelamiento vascular. Existen estudios que indican que los IECA, además de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y las alteraciones del funcionalismo miocárdico asociadas a la misma, logran revertir los cambios estructurales y funcionales de las arterias de resistencia asociados a la hipertensión.

Existe una clara relación entre hipertensión y diabetes; su asociación, además de incrementar de forma exponencial el riesgo cardiovascular global, ejerce un papel determinante en la progresión de la nefropatía diabética. Los IECA han demostrado reducir la velocidad de progresión del deterioro de la función renal en diabéticos.

La hipertensión arterial es uno de las principales causas de desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva. Los IECA mejoran los

síntomas, la capacidad funcional, la función ventricular y limitan la activación neurohumoral que acompañan al síndrome, y prolongan la vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva sintomática.

Hay muchos fármacos inhibidores de la IECA, entre ellos tenemos:

Maleato de enalapril: tiene una biodisponibilidad oral del 60%, un período de latencia de 3 a 4 horas y los niveles pico se alcanzan al cabo de 4 horas. El rango de dosificación diario oscila entre 10 y 40 mg, divididos en dos tomas. Si el paciente recibe tratamiento diurético debe comenzarse con 2,5 mg diarios

Lisinopril: se absorbe con lentitud, tiene una biodisponibilidad del 25%, un período de latencia de 1-2 horas y llega a niveles pico en suero al cabo de 6-10 horas. La dosis habitual es de 10-20 mg en una toma única.

Ramipril: se absorbe alrededor del 60% de la dosis oral. Tiene un período de latencia de 2 horas. La vida media efectiva es de 13-17 horas y puede ser más prolongada. Se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg una vez por día, la que se aumenta progresivamente hasta un máximo de 10 mg diarios.

Perindopril: se absorbe rápidamente, luego de 1 hora alcanza su pico de concentración. Su administración conjunta con alimentos disminuye su absorción, alcanza su máxima concentración a 3-4 horas de la ingestión, tiene una vida media efectiva de 25 horas y no se observa acumulación de la droga en administraciones repetidas, por lo que alcanza su equilibrio terapéutico en alrededor de 4 días. La dosis oscila desde 2 a 8 mg.

Interacciones medicamentosas.

Los antiinflamatorios no esteroideos disminuyen la acción de los IECA, probablemente por inhibir la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras inducidas por el IECA.

Los IECA pueden potenciar la acción de hipoglucemiantes orales, con la consecuente hipoglucemia.

La terapia conjunta de IECA-diuréticos ahorradores de potasio, no es aconsejable, debido a que aumentan el riesgo de hiperkalemia.

Efectos colaterales:

Los efectos colaterales más comunes son: tos seca y persistente, con una incidencia de alrededor del 5 al 15% de los pacientes tratados. Se sabe que la incidencia de este evento es baja inicialmente y alcanza su etapa de meseta a partir del sexto mes de tratamiento.

Un efecto previsible por su eficacia farmacológica es hipotensión de primera dosis en pacientes con niveles plasmáticos altos de renina. Puede observarse aumento de la kalemia, debido a una disminución de la secreción de aldosterona.

En pacientes con estenosis de ambas arterias renales, donde la Ang II es indispensable para mantener el flujo sanguíneo renal, la terapia con IECA conduce a insuficiencia renal.

El edema angioneurótico es raro, pero puede ser de gravedad cuando aparece.

No deben ser administrados durante el embarazo.

Antagonistas de la angiotensina II (Bloqueadores AT₁).

Estos fármacos son en general bien tolerados y presentan escasos efectos colaterales, que no difieren significativamente del placebo.

El bloqueo selectivo y competitivo del receptor AT₁ de la Angiotensina II constituye el principal determinante de las acciones antihipertensivas de estos fármacos.

Al igual que los IECA, están contraindicados en pacientes con hiperpotasemia, estenosis renal bilateral o estenosis de la arteria renal con riñón único y en embarazadas, como así también durante el amamantamiento. Se deberá evitar el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, por el riesgo de hiperkalemia.

Dentro de este grupo tenemos:

Losartan: es un antagonista específico del receptor AT₁ (con 10 veces más afinidad que la Ang II).

Es bien absorbido por vía oral. La biodisponibilidad sistémica al ser administrado por vía oral es de alrededor del 33%; el pico de concentración plasmática se alcanza en una hora. Tiene una vida media final de 2 a 9 horas. Se elimina por vía biliar y urinaria. La dosis habitual es de 50 a 100 mg/día. En ancianos y pacientes con depleción de sodio se recomienda comenzar con dosis menores (25 mg/día).

Valsartan: Su biodisponibilidad es del 25% y se reduce si se ingiere junto con alimentos. Su pico de concentración se produce a las 2-4 horas, la vida media es de 6-8 horas. Después de su administración oral es excretado en un 13% por orina y un 83% por heces en forma inalterada. El

efecto hipotensor se mantiene por 24 horas con una dosis. Las dosis sugeridas van de 80 a 320 mg.

Irbesartan: las dosis recomendadas son de 150-300 mg diarios, con efecto hipotensor máximo a las 3-6 horas. Su biodisponibilidad es de 60-80%, con pico de concentración plasmática alrededor de 1,5-2 horas. . Se metaboliza a nivel hepático. Se excreta por vía hepática (80% en heces) y renal (20%).

Candesartan: tiene una semivida plasmática de 9 horas, se elimina por riñón y bilis. Dosis recomendada de 4-32 mg.

Olmesartan: Tiene una semivida plasmática de 10-15 horas. Se elimina por vía renal y biliar. Dosis recomendada 20-40 mg., una vez al día.

Telmisartan: tiene una semivida plasmática de 24 horas. Se elimina por vía biliar. Dosis recomendada 40-80 mg.

Diuréticos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

La *furosemida* es el diurético de elección para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, tanto aguda como crónica. Se puede utilizar por vía bucal e inyectable.

Es muy útil en el tratamiento del edema agudo de pulmón por vía intravenosa. Ello es debido, además de su efecto diurético, con reducción de la precarga, a que posee un efecto dilatador venoso inicial, lo cual incrementa la capacitancia venosa y disminuye las presiones de llenado ventricular. La dosis en edema agudo de pulmón varía si el paciente está o no con tratamiento previo con furosemida. Si no está en tratamiento, 40 – 60

mg intravenosos; en cambio en los tratados crónicamente pueden requerir dosis más altas: 100 – 200 mg.

La *espironolactona* asociada a diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora, según el estudio RALES (Randomized aldactone evaluation study), ha demostrado que dicha asociación reduce la mortalidad total de los pacientes en insuficiencia cardíaca congestiva en un 30 %. La espironolactona al antagonizar la aldosterona y sus efectos, no sólo en el riñón sino también en el miocardio, donde disminuye la fibrosis, mejora el pronóstico a largo plazo de la insuficiencia cardíaca. La dosis es de 25 mg/día.

Es necesario vigilar electrolitos séricos función renal.

Farmacología.

Diuréticos que actúan en el asa de Henle.

Son drogas con potente acción diurética, que actúan principalmente en la rama ascendente del asa de Henle. La droga principal es la furosemida, también pertenecen a este grupo la bumetanida y la torasamida.

Furosemida.

Se trata de un diurético sulfonamídico, lo que lo asemeja a las tiazidas, pero se diferencia de ellas por presentar un sólo anillo bencénico unido al ácido antranílico.

Produce una diuresis copiosa y de corta duración.

Actúa en el epitelio del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. Su acción la ejerce desde la luz tubular sobre la membrana tubular hacia el tejido intersticial (reabsorción tubular), para lo cual es segregada previamente en el túbulo proximal por sistemas de transporte activo para ácidos orgánicos. Se fija a la proteína cotransportadora $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ situada en la membrana luminal del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle y la inhibe; en consecuencia impiden este importante transporte de iones. Esto provoca la llegada de más electrolitos a la parte distal de la nefrona y se reduce la reabsorción de agua como consecuencia del aumento de la presión osmótica de la orina. No afectan para nada la bomba $\text{ATPasa Na}^+\text{K}^+$ de la membrana basolateral.

La furosemida inhibe también la reabsorción de Ca^{+2} y Mg^{+2} en la rama gruesa ascendente, por lo que incrementa su eliminación.

Provoca un rápido e intenso incremento en la eliminación urinaria de Cl^- y Na^+ . Aumenta también la eliminación de K^+ , porque al aumentar la carga de Na^+ que llega al túbulo distal, se incrementa el intercambio con K^+ a ese nivel. La estimulación de la secreción de renina produce también aumento de la actividad de aldosterona, lo cual facilita la eliminación de K^+ .

En altas dosis produce dilatación venosa (reduce la precarga), efecto que aparece antes que la acción diurética y puede ser utilizado en el

tratamiento del edema agudo de pulmón. Se ignora el mecanismo de esta acción.

Puede aumentar los niveles de ácido úrico y glucosa en la sangre. Incrementa la reabsorción del ácido úrico en el túbulo proximal.

Se absorbe bien por vía bucal, con una biodisponibilidad del 50%, iniciando su acción luego de su administración por esta vía entre 10 y 30 minutos, alcanzando su efecto máximo entre los 20 y 40 minutos, con una duración aproximada de su efecto entre 4 y 6 hs. Por vía i.v. su acción comienza entre 2 y 5 minutos.

Se elimina por vía renal parcialmente en forma activa y en parte glucuronizada.

Reacciones adversas.

Hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica, hipovolemia, retracción del volumen extracelular, hiponatremia, hipomagnesemia. Esto más la hipopotasemia producen alteraciones del ritmo cardíaco y favorecen la toxicidad por digoxina.

Puede producir hiperuricemia generalmente asintomática. Hiperglucemia de menor intensidad que con las tiazidas. Ototoxicidad (en dosis elevadas) en especial por vía intravenosa o en enfermos con insuficiencia renal. Hay pérdida de audición y vértigos por lesión de las células ciliares. Es potenciada por los aminoglucósidos.

Los antiinflamatorios no esteroideos reducen su actividad diurética.

Diuréticos tiazídicos y similares.

Son compuestos sulfamídicos aromáticos. Se han sintetizado gran cantidad de compuestos tiazídicos, pero todos tienen una acción similar a dosis equivalentes, difieren sobre todo en la duración de su acción y dosis necesaria para lograr una acción natriurética máxima. Tenemos entre otros:

- Diuréticos tiazídicos: hidroclorotiazida.
- Ftalimidinas: clortalidona.
- Otros: indapamida.

Diuréticos tiazídicos y no tiazídicos; con acciones farmacológicas similares.

Las tiazidas y moléculas similares actúan desde la superficie luminal de la célula epitelial en la porción inicial del túbulo contorneado distal, donde se fijan selectivamente. En este lugar inhiben el cotransportador Na^+Cl^- de la membrana luminal interfiriendo en la corriente iónica de Na^+ y Cl^- .

El efecto natriurético de estos diuréticos alcanza entre el 5-10% de la carga filtrada de sodio. Es decir, tiene una potencia diurética moderada. Esto puede atribuirse al hecho de que aproximadamente el 90 % del sodio filtrado es reabsorbido antes de que el líquido tubular llegue al sitio de acción de las tiazidas.

Aumentan notablemente la eliminación de K^+ . A diferencia de la furosemida, reducen la eliminación urinaria de Ca^{+2} por un mecanismo no bien conocido. Facilitan la pérdida de Mg^{++} . Reducen la eliminación de ácido úrico al inhibir la secreción activa en el túbulo contorneado proximal.

Reducen la tolerancia a la glucosa, posiblemente por reducción de la secreción de insulina en el páncreas.

Se absorben bien por vía gastrointestinal con una biodisponibilidad del 60 al 95%. Son excretadas por transporte activo de ácidos orgánicos en el túbulo proximal.

La hidroclorotiazida tiene una duración de acción de 6-12 hs.; su dosis varía entre 25 y 100mg, o menos, según la enfermedad. La indapamida dura su efecto entre 24 y 36 hs. con una dosis entre 2,5 y 5mg. La clortalidona dura su efecto entre 24 y 72 hs. con una dosis entre 25 y 100mg.

Reacciones adversas.

Hiponatremia. Hipocloremia. Hipopotasemia. Alcalosis metabólica. Reacciones alérgicas: cutáneas, anemia hemolítica, pancreatitis, ictericia-colestática, trombocitopenia.

Diuréticos ahorradores de potasio.

Son diuréticos que, al inhibir la reabsorción de Na^+ por el túbulo contorneado distal y la porción inicial del tubo colector reducen su intercambio con el K^+ , y de este modo disminuyen la eliminación de K^+ .

La acción diurética es escasa, siendo la eliminación de Na^+ menor al 5%. Pertenecen a este grupo el triamtireno (prácticamente en deshuso) y la amilorida. Actúan en el túbulo contorneado distal y comienzo

del colector desde la superficie luminal. La amilorida bloquea los canales de Na^+ de las células de la membrana luminal, inhibe la reabsorción de Na^+ en aproximadamente el 2% de la carga filtrada y reducen la secreción de K^+ . La acción es independiente de la actividad de la aldosterona. La amilorida se elimina por orina sin metabolizar, dosis entre 5 y 10mg.

Reacciones adversas: hiperpotasemia, contraindicada en insuficiencia renal. Tener cuidado si el paciente está tomando inhibidores de la enzima de conversión o bloqueantes AT1.

Inhibidores de la aldosterona.

La espironolactona tiene una estructura esteroide similar a la de la aldosterona. Inhibe por competición reversible la acción de la aldosterona sobre un receptor específico que se encuentra en el citoplasma de las células epiteliales de la parte final de los túbulos distales y de los conductos colectores y de esta manera impide que la aldosterona promueva la síntesis de las proteínas necesarias para facilitar la activación de los canales y bombas de sodio.

Además la espironolactona tiene cierta afinidad por receptores de progesterona y andrógenos y en consecuencia induce efectos secundarios como ginecomastia, impotencia e irregularidades menstruales.

Se absorbe alrededor del 65%, se metaboliza en el hígado

Entre otros efectos secundarios puede causar hiperpotasemia.

INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Escandar Mema

Se deben analizar las causas primarias (cardiopatía isquémica, miocardiopatía, valvulopatías, hipertensión arterial, cardiopatías congénitas) y las causas desencadenantes (infección, arritmias, excesos físicos, dietéticos, ambientales, emocionales, infarto de miocardio, embolia pulmonar, anemia, tirotoxicosis, embarazo, agravamiento de la hipertensión, miocarditis, endocarditis infecciosa).

Se debe tener en cuenta si es una insuficiencia cardiaca aguda o crónica, derecha o izquierda, con gasto cardíaco bajo o alto, sistólica o diastólica.

Debido a todo lo anterior es imposible plantear un tratamiento simple de la insuficiencia cardíaca. En todo paciente con esta patología se debe implementar lo siguiente:

- Medidas generales.
- Corrección de la causa subyacente.
- Eliminación de las causas desencadenantes.

- Evitar el deterioro de la función cardíaca.
- Control de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Tratar factores de riesgo coronario, control adecuado de la hipertensión arterial, administrar inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o bloqueantes AT1, incluso en individuos asintomáticos con vasculopatía aterosclerótica, diabetes mellitus o hipertensión arterial, uso de estatinas y otras medidas tendientes a corregir dislipidemias y síndromes metabólicos.

Restricción moderada de sodio, control diario del peso corporal para facilitar los ajustes de la medicación diurética, evitar el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, viajes fatigosos, temperaturas extremas.

Moderar la actividad física hasta conseguir la estabilización del paciente. Si el reposo es absoluto prevenir la flebotrombosis y embolia pulmonar con ejercicio de las extremidades inferiores, medias elástica y si es necesario heparina de bajo peso molecular u otro sistema de anticoagulación. Una vez que se compensa la situación del enfermo debe comenzar con ejercicios gradualmente.

En enfermos con retención de líquidos administrar diuréticos y control de la ingesta de sodio. Pedir ionograma. En la evolución tardía de la insuficiencia cardíaca puede surgir hiponatremia por secreción excesiva de hormona antidiurética. Se debe ser cuidadoso con el uso excesivo de diuréticos, dado que la hipovolemia resultante puede disminuir el gasto cardíaco, interferir la función renal y originar debilidad y letargo.

La activación persistente y por largo plazo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso adrenérgico en la insuficiencia cardíaca produce mayor deterioro de la función cardíaca y

arritmias. Los fármacos que bloquean los dos sistemas son muy útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, correctamente administrados y en caso de que estén indicados.

Los inhibidores de la enzima de conversión disminuyen el remodelamiento ventricular y la postcarga. Son muy útiles en insuficiencia cardíaca por infarto de miocardio, hipertensión arterial e insuficiencia valvular (¡cuidado con las estenosis valvulares!). En enfermos con disfunción ventricular izquierda sin manifestaciones de insuficiencia cardíaca evitan o retardan la aparición de la misma.

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la insuficiencia cardíaca, además de incrementar la angiotensina II circulante e hística, también aumenta la concentración de aldosterona. Esta última además de ocasionar retención de sodio y empeoramiento del edema, causa activación simpática, fibrosis del miocardio, los vasos, la zona perivascular, y reduce la distensibilidad arterial. El uso de espironolactona en dosis de 25 mg/día disminuye la mortalidad por insuficiencia cardíaca.

Los bloqueadores beta adrenérgicos, en dosis progresivas y bien controladas, mejoran los síntomas de insuficiencia cardíaca y disminuyen la muerte de origen cardiovascular. Están indicados en pacientes con insuficiencia cardíaca clases II y III, pero no se deben indicar a pacientes con insuficiencia cardíaca inestable, si la tensión arterial sistólica es menor de 90 mmHg, si hay sobrecarga hídrica importante, en enfermos que recientemente necesitaron tratamiento con fármacos inotrópicos endovenosos y en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular o broncoespasmo.

La digoxina es eficaz en personas con insuficiencia cardíaca sistólica complicada con flúter o fibrilación auricular con frecuencia

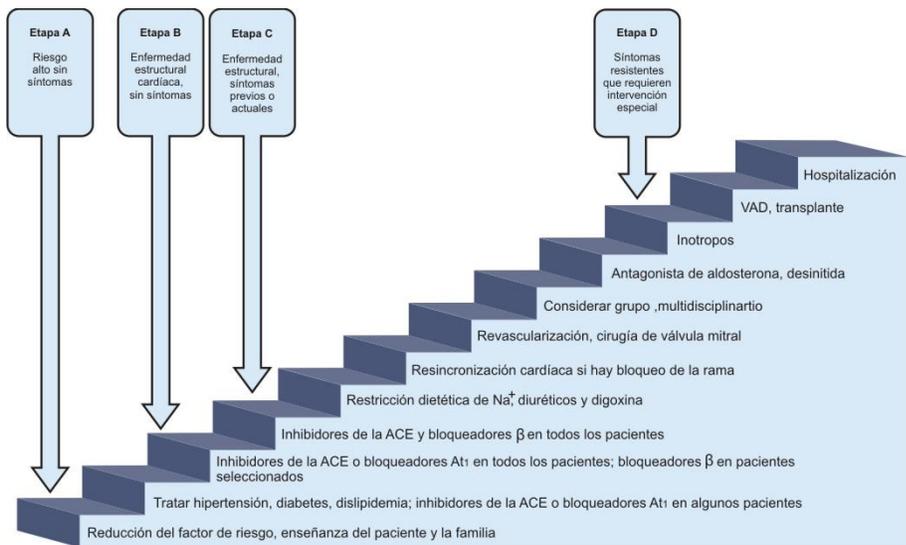
ventricular rápida. No mejora la supervivencia en sujetos con insuficiencia cardíaca sistólica y ritmo sinusal, pero disminuyen los síntomas de insuficiencia y también la necesidad de hospitalización. No es útil en insuficiencia cardíaca diastólica.

En la insuficiencia cardíaca diastólica hay un deterioro de la relajación ventricular y la distensibilidad del ventrículo izquierdo, por lo tanto, el ventrículo izquierdo es incapaz de llenarse hasta un volumen suficiente para conservar el gasto cardíaco normal sin exceder el límite superior de la presión diastólica normal. No hay fármacos que puedan atenuar mayormente los síntomas de esta enfermedad. Estos pacientes dependen típicamente de la precarga para conservar el gasto cardíaco, se debe manejar cautelosamente el volumen intravascular, siendo además importante conservar la contracción auricular sincrónica.

La insuficiencia cardíaca es una enfermedad progresiva, con una diversidad de compensaciones funcionales y estructurales. *Teniendo en cuenta esta progresión temporal de la enfermedad*, los pacientes progresan de una etapa en la que tienen riesgo de presentar insuficiencia cardíaca “etapa A” a una fase en la que se establece y es demostrable una cardiopatía estructural “etapa B”. A partir de este punto de disfunción ventricular asintomática, los enfermos progresan a una etapa en la que se presentan síntomas de insuficiencia cardíaca “etapa C”. Algunos enfermos de la etapa C progresarán hasta una etapa final “etapa D” en el que se presentan síntomas resistentes al tratamiento médico. Teniendo en cuenta esta clasificación evolutiva, el tratamiento debe ser preventivo mediante la identificación y atención de los factores de riesgo que predisponen a que aparezca una cardiopatía estructural.

Una vez que se establece la cardiopatía estructural (etapa B) se activan mecanismos compensadores que apoyan la función cardiovascular,

pero también inician la base para la progresión de la enfermedad. No se presentan síntomas y en consecuencia esta fase puede denominarse “etapa de disfunción ventricular asintomática”. El tratamiento en la etapa B se dirige a atenuar la activación neurohormonal sostenida, aconsejando el uso de fármacos como beta bloqueantes y los inhibidores de la enzima de conversión o bloqueantes AT1. Una vez que se presentan síntomas, etapa C, además de los fármacos anteriores se debe tener en cuenta el uso cuidadoso de diuréticos para aliviar los síntomas congestivos, y en pacientes que conservan la función renal se considerará la prescripción de antagonistas de la aldosterona.



Etapas de la insuficiencia cardíaca.

VAD aparato de asistencia ventricular. ACE inhibidores de la enzima de conversión.

Lectura recomendada

Braunwald E. Harrison. Principios de medicina interna., 16^a ed. McGrawHill 2007.

Rocco T. Fang J. Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, 11^a edición. McGrawHill 2007.