

C01. CARDIOTONICOS

C01A1A. Digitálicos

L

os múltiples glucósidos cardiotónicos que durante siglos se han usado en terapéutica tienen un mecanismo de acción común; inhiben la salida de ión Na^+ de la célula por inactivación reversible del enzima $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPasa}$.

Digoxina

Metildigoxina

La acción inotropa positiva es indirecta: se debe a la acumulación intracelular de Ca^{++} , que atraviesa la membrana celular por un mecanismo distinto pero dependiente de la concentración de Na^+ en el citoplasma.

Sucesivos abandonos del mercado han reducido la oferta de digitálicos a la digoxina y la metildigoxina. La **digoxina** es el medicamento de elección y su preponderancia ha tenido mucho que ver en la retirada de las alternativas. Hay varias razones prácticas para tanta aceptación:

- Puede usarse por vía parenteral para obtener una digitalización razonablemente rápida, y continuar luego por vía oral sin necesidad de cambiar de preparado.
- La acción intermedia permite una administración cómoda una o dos veces al día, y se corre menos riesgo de acumulación que con los digitálicos de acción larga.
- Precisamente por ser tan usada, se conocen relativamente bien las relaciones entre los niveles sanguíneos y el efecto terapéutico o la posible toxicidad. Los métodos analíticos para la determinación de digoxina en plasma están bastante extendidos.
- La **metildigoxina** es bastante parecida, pero tiene un comienzo de acción más rápido y una duración un poco más larga.

RECUERDE

- *Antes de tratar con digitálicos un cuadro de arritmia supraventricular de etiología desconocida asegúrese de que el paciente no estaba tomando digitálicos. Las intoxicaciones por glucósidos cardiotónicos dan lugar a arritmias. Deben tomarse precauciones para no tratarlas inadvertidamente con otro digitálico.*
- *La acción (y la toxicidad) de los digitálicos está relacionada con los niveles séricos de potasio. Preste atención a la kalemia, sobre todo si el paciente está siendo tratado simultáneamente con diuréticos.*

C01A2A. Inótrópos adrenérgicos

INYECTABLES	ORALES
Dopamina	
Dobutamina	Ibopamina
Isoprenalina	

Aumentan la fuerza de contracción del miocardio por estímulo de los receptores β_1 adrenérgicos. Los adrenérgicos inyectables se usan en situaciones de emergencia o cuando la terapia oral no es eficaz.

Preparados inyectables

La **dopamina** tiene acción sobre una variedad de receptores adrenérgicos y dopaminérgicos y la acción farmacológica depende de la dosis, de la forma que se detalla en el cuadro siguiente:

ACCIONES DE LA DOPAMINA

DOSIS	ESTIMULO DE RECEPTORES	ACCION FISIOLÓGICA*
<5 mcg/kg/min	Dopaminérgicos	Vasodilatación
5–10 mcg/kg/min	β_1 –adrenérgicos	Vasodilatación+inótropa
>10 mcg/kg/min	–adrenérgicos	Inótropa+vasoconstricción

* Las acciones fisiológicas son la adición de efectos derivados del estímulo escalonado de los receptores.

La dopamina suele usarse, a dosis que tengan efecto vasopresor, en casos de shock y en otros cuadros donde la hipotensión es preeminente.

La **dobutamina** no tiene acción dopaminérgica. Es predominantemente un β_1 –adrenérgico con acción relativamente débil en receptores β_2 . A dosis terapéuticas la acción es casi puramente estimulante cardíaca. Se usa en cuadros agudos o refractarios de insuficiencia cardíaca congestiva, y en insuficiencia circulatoria secundaria a deficiencias de la contractibilidad miocárdica.

La **isoprenalina** tampoco tiene acción dopaminérgica y casi ninguna sobre receptores. Es un β –agonista no selectivo. Estimula tanto receptores β_1 (acción inotropa y cronotropa positivas) como los β_2 (vasodilatadora y broncodilatadora). Además de las aplicaciones cardiovasculares que tratamos aquí, se usa en cuadros asmáticos.

La isoprenalina se suele emplear en el tratamiento de arritmias caracterizadas por bradicardia o bloqueo AV. Su uso en shock se limita a cuadros con vasoconstricción. No está indicada en insuficiencia cardíaca congestiva.

Preparados orales

La **ibopamina** es un profármaco que en administración oral libera el principio activo llamado *epinina*, un agonista dopaminérgico y adrenérgico de perfil farmacológico parecido al de la dopamina, es decir, vasodilatador dopaminérgico a dosis bajas e inótropo adrenérgico a dosis altas.

A diferencia de la dopamina, que se suele usar en el rango de dosis cardioestimulante/vasoconstrictora, la ibopamina se utiliza a dosis vasodilatadoras. La acción en insuficiencia cardíaca congestiva se debe a disminución de la resistencia vascular periférica (arterial y venosa). Es poco probable que las dosis recomendadas tengan efecto estimulante miocárdico significativo.

Por consiguiente, la acción en insuficiencia cardíaca es semejante a la de los inhibidores de ECA, pero es un medicamento mucho menos documentado, sin ensayos demostrativos de mejora de supervivencia. Puede ser sustitutivo de los IECA en casos donde estos no estén indicados.

C01A3A. Inhibidores de fosfodiesterasa

Amrinona

Milrinona

Los fosfodiesterasa es el enzima (o más bien el conjunto de isoenzimas) que hidroliza el AMP cíclico (AMPc), el segundo mensajero intracelular que mediatiza muchas acciones hormonales. La inhibición de la fosfodiesterasa provoca la acumulación celular de AMPc.

Los medicamentos del grupo son inhibidores selectivos de una de las isoenzimas (la fosfodiesterasa tipo III), lo cual les proporciona una cierta especificidad hacia tejido miocárdico y el músculo liso vascular y bronquial. La acumulación de c-AMP en estos tejidos resulta en acción inotropa positiva, vasodilatación y relajación bronquial, posiblemente por inducir la penetración de Ca^{++} en las células.

La combinación de acción inotropa y vasodilatadora potentes hicieron concebir muchas esperanzas sobre la utilidad de estos fármacos en insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, aunque a corto plazo producen una mejora importante de las condiciones hemodinámicas y alivian los síntomas de insuficiencia, los estudios a largo plazo han mostrado que la mortalidad en los grupos bajo tratamiento es significativamente superior al de los controles. Esto parece ser una característica general de todo el grupo.

En consecuencia, el desarrollo de formulaciones orales se ha abandonado y los inhibidores de la fosfodiesterasa sólo están disponibles en preparados intravenosos para tratamientos de cuadros agudos o refractarios de insuficiencia. No parece que existan criterios claros sobre cuando usar inhibidores de fosfodiesterasa por vía IV como alternativa a la dobutamina (ver más arriba), pero no es conveniente utilizarlos en cuadros caracterizados por hipotensión.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva es difícil de resumir porque los factores hemodinámicos varían mucho de un enfermo a otro y por tanto se precisa con frecuencia la individualización del tratamiento.

Por otra parte hay todavía una cierta indefinición de lo que constituye un tratamiento eficaz. La eficacia puede interpretarse como la *capacidad de aliviar los signos y síntomas de insuficiencia*, o como la *capacidad de prolongar la supervivencia* de los pacientes. Estas dos definiciones no son necesariamete coincidentes. Una serie de ensayos clínicos han reafirmado la eficacia de la digoxina en el alivio de la sintomatología, pero durante mucho tiempo ha persistido la duda de si ello se traduce en la prolongación de la esperanza de vida. Esta duda se ha resuelto en buena parte con el extenso ensayo DIG, cuyo resultado es que la digoxina no afecta ni positiva ni negativamente la esperanza de vida de los pacientes.

Los únicos medicamentos que han demostrado capacidad de prolongar la supervivencia son los **inhibidores de la angiotensina–convertasa** y la **asociación hidralazina+isosorbida dinitrato**. Hay mucha evidencia favorable del betabloqueante **carvedilol**.

Los dos ensayos V–HeFT I y II han dado los resultados siguientes al adicionar vasodilatadores al tratamiento de pacientes que no responden a la combinación **diurético+digoxina**.

MEDICAMENTO AÑADIDO	MORTALIDAD A LOS DOS AÑOS
Placebo	34%
Hidralazina + Isosorbida dinitrato	25%
Inhibidores de ECA	18%

Ensayos multicéntricos han mostrado que la adición de un inhibidor de la ECA retrasa la evolución de la insuficiencia cualquiera que sea la gravedad del cuadro (tal vez sea más beneficioso cuanto más grave) y cualquiera que sea el tratamiento concomitante. También produce una disminución del 23% en el riesgo de infarto.

Estos resultados han potenciado el uso de los inhibidores de ECA y en cierto modo han simplificado las opciones de tratamiento. Para cuadros leves (tipos II y III de la NYHA) la terapia usual es ahora **diurético+inhibidor de ECA** y para casos más graves (tipo III que no responden al tratamiento anterior, y tipo IV) se suele utilizar la combinación **diurético + digoxina + inhibidor de ECA**. La combinación **hidralazina+nitrato** puede usarse en sustitución de los inhibidores de ECA en casos severos donde los IECA sean ineficaces o estén contraindicados. En el futuro es muy posible que se use el **carvedilol** en forma aditiva a los anteriores, pero no existe aún criterios consolidados. En cuadros avanzados que no respondan a los tratamientos indicados deben usarse otras medidas terapéuticas, incluyendo tal vez infusiones periódicas de **dobutamina**, pero a este nivel no deben ponerse ya excesivas esperanzas en el tratamiento farmacológico.

PREVENCIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Dado el desfavorable pronóstico del cuadro, es interesante el *tratamiento preventivo*. El ensayo SOLVD ha demostrado que los inhibidores de ECA pueden retrasar la evolución de casos de disfunción ventricular izquierda a cuadros sintomáticos de insuficiencia cardíaca congestiva y reducir significativamente el riesgo de infarto y de angina inestable. Pero en los tres años de seguimiento del estudio no se produjo diferencia estadísticamente significativa de mortalidad total o cardiovascular (aunque sí una tendencia favorable del 8% que no llega a la significación estadística).

Por consiguiente la utilidad de los tratamientos preventivos, tanto en el aspecto clínico como en el de coste/beneficio, está todavía por determinar.

EVALUACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

MEDICAMENTO	COMENTARIO
DIURÉTICOS (Ver grupo C03) <i>Reducen del volumen plasmático al favorecer la excreción de agua y sodio. Disminuyen la presión de llenado cardíaco. Corrigen el edema y la congestión pulmonar y periférica.</i>	<p>Se consideran los medicamentos de primera elección. La acción es más rápida que la de otros medicamentos que citamos después. Los diuréticos de "alto techo" son más eficaces que las tiazidas.</p> <p>Alivian la mayoría de los síntomas, pero como monoterapia no parecen retrasar la evolución del cuadro. Los inconvenientes principales son: estimular el sistema renina-angiotensina (produciendo un incremento de la resistencia vascular que contrarresta la acción), y los problemas derivados de la hipokalemia.</p>
VASODILATADORES <i>Disminuyen la resistencia vascular.</i> – Fundamentalmente arteriales: Hidralazina, Minoxidilo (Ver grupo C02) – Fundamentalmente venosos: NITRATOS: Isosorbida dinitrato, Isosorbida mononitrato (Ver grupo	<p>Los vasodilatadores exclusivamente arteriales o venosos se emplean en condiciones con características hemodinámicas muy concretas. Para la mayoría de los casos de insuficiencia congestiva es más conveniente la vasodilatación general usando una combinación de dilatadores arteriales y venosos (isosorbida+hidralazina) o bien un agente que actúe sobre toda la vasculatura (ver apartado siguiente). Los problemas de los vasodilatadores clásicos son la pérdida de eficacia en tratamientos prolongados y una incidencia relativamente alta de efectos secundarios (cefaleas, posible hipotensión).</p>

C01D)	
<p>– Arteriales y venosos:</p> <p>INHIBIDORES DE LA ANGIOTENSINA–CONVERTASA (Ver grupo C02B4A),</p> <p>Prazosina (Ver grupo C02B5A),</p> <p>Ibopamina (Ver grupo C01A2A)</p>	<p>Los inhibidores de la ACE se consideran, junto con los diuréticos, el tratamiento de primera línea. Son un complemento natural de los diuréticos: ahorran potasio y evitan la activación del sistema renina–angiotensina que inducen los diuréticos. Sus ventajas son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Actuación directa sobre uno de los componentes fisiopatológicos del cuadro (el sistema renina–angiotensina) 2) Mantener la acción durante la administración prolongada. 3) La tolerancia es bastante buena. <p>La ibopamina es un medicamento poco experimentado. No hay todavía demostración que mejore la supervivencia, como los IECA.</p> <p>La prazosina ha dado resultados poco satisfactorios y no se recomienda su uso.</p>
<p>INOTROPOS</p> <p>Aumentan la fuerza de contracción del miocardio</p> <p>DIGITÁLICOS (Ver grupo C01A1A)</p>	<p>Es el tratamiento tradicional de la insuficiencia cardíaca congestiva. Su eficacia fue puesta en duda y han sido rehabilitados al conocerse los resultados de los ensayos comparativos con medicamentos más modernos. Mejoran la función ventricular izquierda y la tolerancia al ejercicio, reducen los signos y síntomas de insuficiencia y las necesidades de terapia concomitante. El beneficio es exclusivamente sintomático. La esperanza de vida de los pacientes no parece afectada ni positiva ni negativamente.</p>
<p>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA: (Ver grupo C01A3A)</p>	<p>Los medicamentos de este grupo están comercializados en España únicamente como preparados inyectables y por este simple hecho tienen poca aplicación en el tratamiento continuado de la insuficiencia cardíaca. En cualquier caso los ensayos con inhibidores de la fosfodiesterasa por vía oral no han dado los resultados esperados. Como norma general la mortalidad a largo plazo ha sido superior en el grupo tratado.</p> <p>Paradójicamente los ensayos con estos fármacos han servido para revitalizar a la digoxina, que se tomaba como control.</p>

<p>INOTROPOS ADRENÉRGICOS (Ver grupo C01A2A)</p>	<p>Son también fármacos inyectables, y por tanto poco apropiados para uso crónico.</p> <p>Hay evidencia de que la infusión prolongada de dobutamina (72 h) produce efectos hemodinámicos beneficiosos que se mantienen durante varias semanas. Puede ser un recurso en cuadros avanzados, pero la acción cronotropa positiva y el potencial arritmogénico dan lugar a que exista prevención hacia el uso de estos medicamentos.</p>
<p>BETABLOQUEANTES</p> <p><i>Contrarrestan la sobreactivación simpática existente en la insuficiencia cardíaca.</i></p>	<p>Los betabloqueantes han estado tradicionalmente contraindicados por su acción inotropa negativa. Sin embargo, si se administran con precaución (dosis de prueba, aumento muy progresivo de dosis) pueden ser usados con cierta seguridad.</p>

	<p>La terapia de la insuficiencia con betabloqueantes es en estos momentos sólo experimental. El fármaco mejor estudiado es el carvedilol, que une a la acción beta–bloqueante otras varias, incluyendo el bloqueo de receptores .</p> <p>Hay bastante evidencia de que (como tratamiento aditivo al convencional) disminuye la mortalidad, al menos en plazos menores al año.</p>
<p>ANTIARRÍTMICOS</p> <p><i>Reducen episodios arrítmicos.</i></p> <p><i>Posible prevención de muerte súbita.</i></p>	<p>Tratamiento también estrictamente experimental y aditivo a la terapia convencional. Se está ensayando la amiodarona porque apenas produce depresión cardíaca, pese a que tiene notables inconvenientes de efectos adversos.</p> <p>Un ensayo bien controlado en Argentina ha mostrado mejoría clínica significativa y disminución notable de la mortalidad con la adición de amiodana en casos avanzados de insuficiencia, pero se precisan más estudios para poder establecer las condiciones de utilización del medicamento.</p>