

Fármacos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y antiarrítmicos

Contenido

- Fármacos útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: fármacos con efecto inotrópico positivo (digoxina, inhibidores de fosfodiesterasas, moduladores de receptores de catecolaminas y moduladores del calcio miocárdico).
- Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores de angiotensina II e inhibidores de renina. Uso como antihipertensivos y en insuficiencia cardíaca.
- Fármacos antiarrítmicos: mecanismo de acción, acciones farmacológicas e indicaciones terapéuticas.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca se caracteriza por una disfunción contráctil del miocardio producida por una disminución de la contracción, de la relajación y de la función diastólica, con reducción de la capacidad de llenado y/o de la expulsión de sangre del corazón (**Fig. 13-1**).

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca debe orientarse a disminuir los síntomas, reducir los mecanismos compensadores, corregir los problemas hemodinámicos asociados, reducir la morbilidad y prolongar la vida del paciente. Los fármacos que aumentan la fuerza de contracción del miocardio son fármacos con efecto inotrópico positivo. Por otro lado, para reducir los mecanismos compensadores pueden utilizarse fármacos que actúan sobre el sistema nervioso simpático (bloqueantes β) o el sistema renina-angiotensina, entre los que destacan los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o los antagonistas no peptídicos de los receptores AT_1 de la angiotensina II (ARA-II).

Por otro lado, las arritmias cardíacas se definen como trastornos del ritmo cardíaco que pueden ser debidos a un aumento (taquiarritmia) o a una disminución (bradiarritmia) anormal de la frecuencia cardíaca, acompañados, o no, de

irregularidad del ritmo. A pesar de que en los últimos años se han desarrollado herramientas terapéuticas no farmacológicas, el uso de fármacos antiarrítmicos sigue aumentando, fundamentalmente, por el incremento en la prevalencia de la fibrilación auricular, que constituye la arritmia más frecuente y la que mayores costes sanitarios ocasiona.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

■ Fármacos con efecto inotrópico positivo

Se trata de fármacos que aumentan la fuerza de contracción del músculo cardíaco y que pueden actuar como moduladores de actividad enzimática, moduladores de receptores celulares o moduladores de sensibilidad al Ca^{2+} (**Tabla 13-1**).

○ Moduladores de actividad enzimática

Digoxina

La digoxina está constituida por un núcleo orgánico (ciclo pentanoperhidrofenantreno), una lactona no saturada y uno o más azúcares.

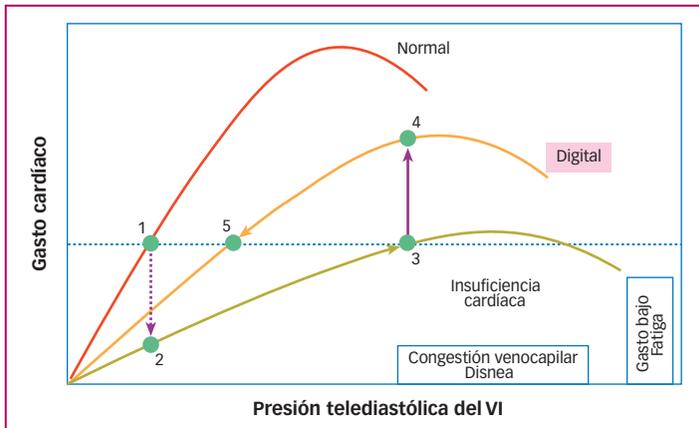


Figura 13-1. Curvas de función ventricular izquierda en condiciones normales, en presencia de insuficiencia cardíaca y tras la administración de digitálicos. La línea horizontal discontinua señala el nivel mínimo de gasto cardíaco compatible con una buena función ventricular. Los círculos indican los estados de normalidad (1), bajo gasto (2), adaptación deficiente a la ley de Starling con dilatación cardíaca y síntomas congestivos (3) y corrección de la insuficiencia por la acción digitálica (4, 5); VI: ventrículo izquierdo.

Acciones farmacológicas. La digoxina incrementa la contractilidad del miocardio acompañada de un acortamiento de la sístole y del gasto cardíaco (Fig. 13-1). La corrección de la insuficiencia se acompaña de una disminución de la frecuencia cardíaca. También mejora los signos clínicos de la insuficiencia, como la disnea, la oliguria y, por consiguiente, el edema y la congestión pulmonar y hepática.

El mecanismo de acción del efecto inotrópico positivo de la digoxina se ha relacionado principalmente con la inhibición de la ATPasa dependiente de Na^+ y K^+ en el sarcolema. Esta inhibición incrementa la concentración intracelular de Na^+ lo que, a su vez, estimula el intercambiador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$, que expulsa de la célula iones Na^+ a cambio de la introducción de iones Ca^{2+} (Fig. 13-2). Este aumento en la concentración intracelular de Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$)

a nivel de las proteínas contráctiles da lugar a un aumento de la contractilidad del miocardio.

Además, la digoxina ejerce otras acciones que incluyen un aumento del tono vagal, inhibición del tono simpático central y periférico y efectos directos sobre las propiedades electrofisiológicas cardíacas, que dan lugar a las siguientes acciones:

- Disminución de la frecuencia del nodo sinoauricular (SA) y aumento de los marcapasos ectópicos.
- Reducción de la velocidad de conducción y prolongación del período refractario del nodo auriculoventricular (AV), lo que justifica su utilización para reducir la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación o flúter auricular.
- Disminución del período refractario auricular y ventricular.
- Depresión de la velocidad de conducción intracardíaca.

La disminución de la velocidad de conducción y el acortamiento del período refractario facilitan la aparición de arritmias por reentrada a nivel auricular y ventricular. Por otro lado, el aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ facilita la aparición de arritmias por automatismo anormal y actividad desencadenada.

Farmacocinética. La biodisponibilidad de la digoxina administrada por vía oral es de un 63 %. Se biotransforma en un 10-20 % en el hígado y el resto se elimina por vía renal en forma inalterada.

Tabla 13-1. Fármacos con efecto inotrópico positivo, según su mecanismo molecular de acción

Grupo farmacológico	Mecanismo de acción
Moduladores de actividad enzimática	Sustrato enzimático
Glucósidos cardíacos	$\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasa}$
Bipiridinas	Fosfodiesterasa III
Protectores de péptidos natriuréticos	Endopeptidasas neutras
Moduladores de receptores celulares	Sistema de receptores
Agonistas adrenérgicos	Receptores β
Dopaminérgicos	Receptores DA
Moduladores de sensibilidad al Ca^{2+}	Sitio de acción
Levosimendán	Troponina C

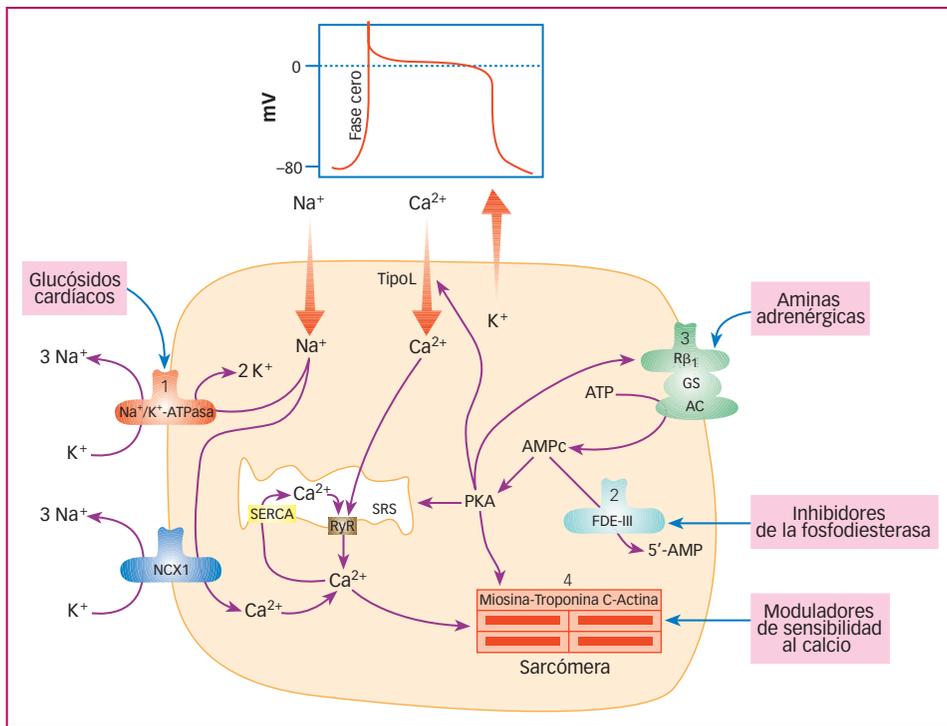


Figura 13-2. Sistemas enzimáticos, de receptores celulares y de proteínas contráctiles como sitios de acción de los fármacos con efecto inotrópico positivo. 1: inhibición de la Na⁺/K⁺-ATPasa por los glucósidos cardíacos; 2: acción de los inhibidores de fosfodiesterasas sobre la fosfodiesterasa III (FDE-III); 3: estimulación de los receptores β₁-adrenérgicos (Rβ₁) por aminas adrenérgicas; 4: sensibilización de la troponina C al calcio, por agentes moduladores específicos (SCA). AC: adenililciclase; GS: proteína reguladora; L: canales de Ca²⁺ tipo L; NCX1: cotransportador Na⁺/Ca²⁺; PKA: proteína quinasa A; RyR: receptores sensibles a rianodina; SERCA: transportador de Ca²⁺ en el retículo sarcoplásmico (SRS).

Su semivida de eliminación es de 30-40 horas, aumentando a 80-140 horas en pacientes con insuficiencia renal.

Reacciones adversas. La digoxina tiene un margen de seguridad muy bajo. En la intoxicación digitálica aparecen las siguientes reacciones adversas: a) gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea); b) neurológicas (depresión, desorientación, confusión y alucinaciones); c) oftalmológicas (visión borrosa o coloreada de verde o amarillo), y d) cardiovasculares (la intoxicación digitálica puede dar lugar a la aparición de cualquier tipo de arritmia cardíaca).

La primera medida en la intoxicación digitálica es la supresión de la administración de digoxina y la administración de potasio y lidocaína para las taquicardias ventriculares. En la intoxicación digitálica muy avanzada se usan anticuerpos específicos. En la actualidad, la causa más frecuente de intoxicación digitálica es la administración conjunta de digoxina con diuréticos que aumentan la eliminación renal de K⁺ (tiazídicos y del asa).

Indicaciones terapéuticas. Destacan el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sistólica y el control de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular. La digoxina sólo es eficaz en reposo.

Contraindicaciones. La digoxina está contraindicada en el flúter o la fibrilación auriculares asociados al síndrome Wolff-Parkinson-White, bradicardia y bloqueos AV avanzados, en la miocardiopatía hipertrofica obstructiva, en el derrame pericárdico, en el aneurisma aórtico y, desde luego, en las arritmias cardíacas por intoxicación digitálica.

Interacciones medicamentosas. Los bloqueantes β-adrenérgicos presentan simultáneamente efectos antagónicos y aditivos con los digitálicos; otros dan lugar a alteraciones en sus niveles plasmáticos. Los niveles de digoxina aumentan por sustancias como la quinidina, que reduce su eliminación renal hasta en un 50 %. Un efecto similar producen el verapamilo, la propafenona, el diltiazem y la amiodarona.

Bipiridinas: milrinona y amrinona

En estos momentos, en España, sólo está comercializada la milrinona.

Mecanismo de acción. Inhiben la isoforma III de la enzima fosfodiesterasa (FDE-III), lo que da lugar a la acumulación intracelular de adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) y, en último término, a la activación de la vía AMPC-proteincinasa A (PKA) (Fig. 13-2).

Efectos cardíacos y hemodinámicos. A corto plazo, la amrinona y la milrinona aumentan la contractilidad y el volumen minuto cardíaco, y reducen la presión telediastólica ventricular, la presión pulmonar, así como las resistencias vasculares periféricas, lo que contribuye a mejorar los signos de congestión pulmonar y de hipoperfusión periférica y a aumentar la tolerancia al ejercicio. Por el contrario, a largo plazo, pueden acelerar la progresión de la insuficiencia cardíaca aumentando la mortalidad, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica.

Reacciones adversas. La administración de milrinona por vía intravenosa puede acompañarse de hipotensión, cefaleas y palpitaciones, así como de efectos adversos cardíacos (aumento de la conducción a través del AV e incremento de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular).

Indicaciones terapéuticas. La milrinona, administrada en dosis de carga de 50 µg/kg, seguida de una infusión continua de 0,5 µg/kg/min, se utiliza en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e hipoperfusión periférica refractaria a diuréticos y vasodilatadores o en pacientes tratados con bloqueantes β.

○ Moduladores de receptores celulares: dopamina y dobutamina

Estos moduladores ejercen un efecto inotrópico positivo, principalmente gracias a su capacidad para modular receptores adrenérgicos (β₁, β₂, α₁) (Fig. 13-2). Existen receptores específicos para la **dopamina** en la circulación renal –donde produce vasodilatación– y en el corazón. En dosis de 3,5 µg/kg/min, la dopamina estimula los receptores β₁-adrenérgicos en el corazón y produce un efecto inotrópico positivo que no se acompaña del acentuado incremento en las resistencias periféricas que provocan la adrenalina y la noradrenalina, ya que en los vasos predomina la estimulación de los receptores dopaminérgicos.

Por su parte, la **dobutamina** es un fármaco de síntesis que estimula preferentemente receptores β₁ y, en menor medida, receptores β₂ y α₁. Tanto la dopamina como la dobutamina incrementan el índice cardíaco, pero la dobutamina lo eleva en mayor proporción. Además, presenta un menor efecto sobre la frecuencia cardíaca que podría estar relacionado con su efecto agonista α₁.

El inconveniente de la dobutamina es que no tiene el efecto vasodilatador renal y mesentérico de la dopamina. Por ello, se considera que la dobutamina es superior a la dopamina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria, y que la dopamina es superior a la dobutamina en el tratamiento del shock por su efecto sobre el flujo renal.

La dopamina y la dobutamina deben administrarse por vía intravenosa y en infusión continua, debido a que su semivida es muy corta (≈ 2 min). Las dosis útiles son de 2-8 µg/kg para la dopamina y de 2-10 µg/kg para la dobutamina. Se emplean preferentemente en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, en tratamientos cortos.

○ Moduladores de sensibilidad miocárdica al calcio: levosimendán

El levosimendán es un inotrópico positivo que tiene un efecto sensibilizador de la troponina C (TnC) al Ca²⁺. Por lo tanto, incrementa los enlaces cruzados entre actina-miosina y aumenta la fuerza contráctil desarrollada con cualquier [Ca²⁺]_i (Fig. 13-2). La afinidad del levosimendán por la TnC depende de la concentración de este ion, es decir, es máxima durante la sístole, y disminuye durante la diástole, por lo que el levosimendán no modifica la relajación ventricular. El levosimendán no incrementa el consumo de ATP, la [Ca²⁺]_i o las demandas miocárdicas de oxígeno, e induce vasodilatación de la célula muscular lisa, principalmente venosa, por activación de canales de K⁺ dependientes de ATP.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, el levosimendán por vía intravenosa produce un aumento del volumen minuto cardíaco y una disminución de la presión capilar pulmonar, mejorando la disnea y la fatiga del paciente, sin modificar significativamente la frecuencia cardíaca o la presión arterial. Sus efectos son muy rápidos; se biotransforma rápidamente y casi en su totalidad en el hígado (semivida de 1 hora), formándose dos metabolitos activos, OR-1855 y OR-1896, cuya semivida es de 75-80 horas, que se eliminan glucocnjugados por vía renal. Los efectos adversos son los siguientes: dolor en el punto de inyección,



- La **digoxina** se utiliza en el tratamiento a largo plazo de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Su empleo asociado a grupos de fármacos no inotrópicos, pero también aplicados en el tratamiento de la ICC (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y vasodilatadores), ha demostrado ser de utilidad.
- Otros **agentes inotrópicos**, como los inhibidores enzimáticos (inhibidores de fosfodiesterasa III), los moduladores de receptores celulares y los sensibilizadores al Ca^{2+} , se reservan para el tratamiento de las formas agudas de disfunción contráctil ventricular.

cefaleas, mareos, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, palpitaciones, disminución de los niveles de hemoglobina e hipopotasemia.

El levosimendán está indicado en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca sistólica aguda o crónica descompensada (clase funcional III-IV, fracción de eyección inferior al 30 %) sin hipotensión arterial.

■ Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

Existe un sistema renina-angiotensina circulante de acción fundamentalmente endocrina, cuyas acciones están relacionadas sobre todo con la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y de la presión arterial (Fig. 13-3). Sin embargo, se ha demostrado la existencia de todos los componentes del sistema en diferentes tejidos, lo que indica la existencia de sistemas renina-angiotensina tisulares que realizan funciones paracrinas, autocrinas e intracrinas. Son especialmente relevantes las acciones de dichos sistemas de la pared vascular, del miocardio, del riñón, del sistema nervioso central y del tejido adiposo.

El papel que desempeña el sistema renina-angiotensina en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares permite que su bloqueo farmacológico sea eficaz en el tratamiento de diversas afecciones cardiovasculares, como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal.

○ Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) constituyen la base fundamental del tratamiento de procesos patológicos

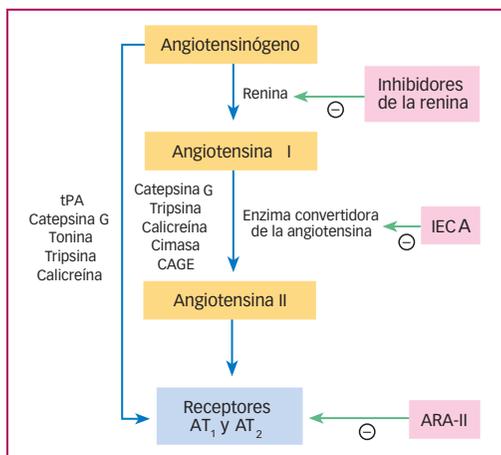


Figura 13-3. Esquema del sistema renina-angiotensina. Se indican las enzimas que participan, los mediadores sintetizados y los puntos de modulación farmacológica. ARA-II: receptores AT_1 de la angiotensina II; CAGE: enzima convertidora de angiotensina sensible a quimostatina; IECA: inhibidores de la enzima de convertidora de la angiotensina; tPA: activador del plasminógeno tisular.

tan prevalentes como la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca.

Clasificación. Los IECA se clasifican en tres grupos, en función de la composición química del ligando que se une al ion cinc del centro activo de la ECA:

1. Inhibidores que contienen un grupo sulfhidrilo: **captopril**.
2. Inhibidores que contienen un grupo dicarboxilo: **enalapril, cilazapril, imidapril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril**.
3. Inhibidores que contienen un grupo de ácido fosfónico: **fosinopril**.

Mecanismo de acción. El mecanismo de acción principal de este grupo de fármacos es la inhibición de la ECA tanto tisular como circulante, dando lugar al bloqueo de la cascada del sistema renina-angiotensina (Fig. 13-3). Esta acción la ejercen al interaccionar con el átomo de cinc que contiene la ECA en su centro activo y que es el lugar de unión de la angiotensina I. De este modo, los IECA atenúan las respuestas a la angiotensina II (Tabla 13-2), al impedir la transformación de angiotensina I en angiotensina II, pero no impiden las acciones de la angiotensina II que pueda formarse por otra vía diferente.

La ECA es una enzima con muchos sustratos, por lo que su inhibición induce efectos no relacio-



- El **sistema renina-angiotensina** se inicia con la acción de una enzima proteolítica, la renina, sobre el angiotensinógeno. El angiotensinógeno es una α_2 -globulina de origen hepático, sobre la que actúa la renina generando un decapeptido inactivo: la angiotensina I.
- La angiotensina I es el sustrato de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que da lugar a la angiotensina II. Además de esta vía clásica del sistema renina-angiotensina, existen otras vías alternativas de síntesis de angiotensina II pero cuya relevancia fisiológica y fisiopatológica no está totalmente establecida.
- La angiotensina II ejerce sus acciones a través de su unión a receptores específicos, principalmente AT_1 y AT_2 . Las acciones características de la angiotensina II (**Tabla 13-2**) están mediadas a través de la activación de los receptores AT_1 .
- Los receptores AT_1 tienen siete dominios transmembrana, cuya estimulación da lugar a la activación de la vía de señalización G_{α_q} -fosfolipasa C (PLC)-inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG).
- El receptor AT_2 desempeña un importante papel en el crecimiento y el desarrollo celulares, particularmente durante el período fetal, aunque podría sobreexpresarse en ciertas situaciones patológicas. Aún cuando su papel fisiopatológico no es del todo conocido, parece que estos receptores tienen acciones opuestas a las de los AT_1 , por lo que se postula que podrían modular las acciones de éstos, especialmente sobre el tono vasomotor y el crecimiento de las células musculares lisas.
- La estimulación de los receptores AT_1 promueve la síntesis de aldosterona, por lo que en ocasiones al sistema se lo denomina sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los antagonistas de los receptores de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) se describen en el capítulo 14.

Tabla 13-2. Receptores AT_1

Localización	Efecto
Vasos	Vasoconstricción arteriovenosa Liberación ET-1 Angiogénesis
Miocardio	Inotrópico y cronotrópico + (\uparrow DMO ₂) Vasoconstricción coronaria Arritmias
Riñón	Vasoconstricción art. eferente Retención de Na ⁺ y excreción de K ⁺
Glándula suprarrenal	Liberación de aldosterona y catecolaminas
Acciones tróficas	Hipertrofia, hiperplasia, fibrosis
Acciones centrales	Sed Liberación vasopresina, ACTH, LH
Sistema nervioso central y periférico	Activación
Otras	\uparrow Coagulación y \downarrow fibrinólisis

ACTH: hormona adrenocorticotropa; DMO₂: demanda miocárdica de oxígeno; ET-1: endotelina 1; LH: hormona luteinizante.

nados con la reducción de la formación de angiotensina II y que pueden participar en el mecanismo de acción de estos compuestos. Uno de estos sustratos es la bradicinina, que es degradada por la ECA a compuestos inactivos (**Fig. 13-3**). Dado que, a través de la estimulación de receptores β_2 endoteliales, la bradicinina favorece la síntesis y liberación de prostaglandinas y óxido nítrico, se ha propuesto que una parte importante de los efectos terapéuticos de los IECA estarían mediados por la inhibición de la degradación de este mediador.

Velázquez. Manual de Farmacología Básica y Clínica. ©2013. Editorial Médica Panamericana

○ Antagonistas no peptídicos de los receptores tipo 1 de la angiotensina II

Clasificación. Desde 1995, el **losartán** ha sido el cabeza de serie de la familia de antagonistas no peptídicos de los receptores tipo 1 de la angiotensina II (ARA-II). A partir de entonces se han desarrollado otros antagonistas relacionados estructuralmente con él: **candesartán**, **eprosartán**, **irbesartán**, **olmesartán**, **telmisartán** y **valsartán**.

Mecanismo de acción. Los ARA-II bloquean la activación de los receptores AT_1 de la angiotensina II (**Fig. 13-3**). En consecuencia, estos fármacos impiden todas las acciones de la angiotensina II derivadas de la activación de los receptores AT_1 (**Tabla 13-2**). Por otra parte, se ha propuesto que, en presencia de ARA-II, la angiotensina II podría unirse a los receptores AT_2 y poner en marcha las acciones derivadas de la activación de estos receptores. Como dichas acciones parece que son, en general, opuestas a las de los receptores AT_1 , se ha sugerido que parte de las acciones de los ARA-II podrían también tener un componente dependiente de los receptores AT_2 .

○ Propiedades farmacocinéticas y farmacológicas de los IECA y los ARA-II

Las propiedades farmacocinéticas, los efectos farmacológicos, las reacciones adversas, las interacciones farmacológicas y las indicaciones terapéuticas de los IECA y los ARA-II se abordan

de manera conjunta, haciendo hincapié en los aspectos diferenciales más relevantes.

Farmacocinética. Las características farmacocinéticas de los IECA y los ARA-II se describen en las **tablas 13-3 y 13-4**.

Efectos farmacológicos. Los IECA y los ARA-II inhiben de manera selectiva la mayoría de las acciones de la angiotensina II mediadas por su unión a los receptores AT₁ (**Tabla 13-2**). Se ha demostrado que este grupo de fármacos no sólo reduce la presión arterial, sino que mejora la lesión orgánica asociada a ella (remodelado cardiovascular, alteraciones de la función renal), mejora la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca y reduce la progresión de la neuropatía diabética.

Reacciones adversas. Los IECA y los ARA-II son fármacos que se toleran bien. Pueden producir

diversas reacciones adversas, entre las que se destacan las siguientes:

1. *Angioedema:* afecta al 0,1-0,2 % de los pacientes tratados con IECA. La incidencia es menor con los ARA-II.

2. *Tos:* esta reacción adversa es la más frecuente (5-20 %) y molesta de las producidas por los IECA, pudiendo obligar al abandono del tratamiento. La acumulación de bradicinina, sustancia P o prostaglandinas en los pulmones parece que es el mecanismo que subyace a esta reacción. Por el contrario, los ARA-II no provocan tos.

3. *Hipotensión:* se observa en el 1-2 % de los pacientes tratados con ambos grupos de fármacos, especialmente los que tienen niveles de renina elevados o depleción de sodio (como los tratados con diuréticos).

4. *Hiperpotasemia:* puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal, que reciben suplementos

Tabla 13-3. Características farmacocinéticas y dosis recomendada de los IECA

IECA	Concentración plasmática máxima (h)	Semivida (h)	Biodisponibilidad (%)	Eliminación renal/biliar (%)	Afectación por insuficiencia renal/hepática	Dosis (mg/día) ^a	Interacción con alimentos
Captopril	1	2	65	80/20	Sí/no	100-150	Sí
Cilazapril	1-2	8-24	80	Renal	Sí/no	2,5-5	No
Delapril	0,5-2	4-8	60-90	Renal	No/no	30-90	No
Enalapril	3-4	11	60	Renal	Sí/no	20-40	No
Espirapril	2-3	2-40	45	40/60	No/no	3-6	Sí
Fosinopril	3	11,5	40	70/30	Sí/sí	10-40	No
Imidapril	7	7-9	42	50/50	Sí/sí	2,5-10	Sí
Lisinopril	6-7	12	30	Renal	Sí/no	20-80	No
Perindopril	2-3	10	60-75	70/30	Sí/no	4-8	Sí
Quinapril	1-2	15	60	70/30	Sí/no	20-40	No
Ramipril	1-4	13-17	54-65	90/10	Sí/no	2,5-5	No
Trandolapril	2	10	70	75/25	Sí/no	2-4	No
Zofenopril	3	5,5	30-40	65/35	Sí/sí	30-60	No

^a En el tratamiento de la hipertensión esencial.
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Tabla 13-4. Características farmacocinéticas y dosis recomendada de los ARA-II

ARA-II	Concentración plasmática máxima (h)	Semivida (h)	Biodisponibilidad (%)	Eliminación renal/biliar (%)	Afectación por insuficiencia renal/hepática	Dosis (mg/día) ^a	Interacción con alimentos
Candesartán	3-4	9	15	33/67	Sí/no	4-16	No
Eprosartán	1-2	5-9	13	36-65	Sí/sí	600-800	Sí
Irbesartán	1,5-2	11-15	60-80	20/80	No/no	150-300	No
Losartán (EXP 3174)	1-3	2 (6-9)	33	75/25	No/sí	25-100	Mínima
Olmesartán	1-2	13	26	40/60	No/no	80-320	No
Telmisartán	0,5-1	24	40-60	Biliar	No/sí	40-80	Sí
Valsartán	2-4	6	~25	20/80	No/sí	80-160	Sí

^a En el tratamiento de la hipertensión esencial.
ARA-II: antagonistas de los receptores tipo 1 de la angiotensina II.

tos de potasio o fármacos que pueden aumentar la potasemia (diuréticos ahorradores de potasio, antiinflamatorios no esteroideos [AINE]).

5. *Insuficiencia renal aguda*: puede ocurrir en pacientes con una estenosis bilateral de la arteria renal o en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, en los que la perfusión renal bilateral está disminuida. En estos pacientes, el efecto estrictor de la angiotensina II sobre la arteriola eferente ayuda a conservar la filtración glomerular en estas condiciones de disminución de la perfusión renal. Este efecto es reversible y secundario a una dilatación de la arteriola eferente. En ocasiones, la administración de estos fármacos puede desencadenar un fallo renal agudo o crónico en pacientes con insuficiencia renal preexistente, que incluso puede asociarse a proteinuria.

6. *Neutropenia*: es un efecto adverso grave, pero muy poco frecuente (incidencia < 0,02 %) en pacientes con función renal normal. Su incidencia aumenta en hipertensos con enfermedad vascular del colágeno o en pacientes con insuficiencia renal.

7. *Efectos patológicos sobre el desarrollo fetal*: los IECA y los ARA-II tienen potenciales efectos patológicos sobre el desarrollo fetal, razón por cual que no deben administrarse durante el embarazo.

Interacciones farmacológicas. Destacan las siguientes interacciones farmacológicas:

- Los AINE pueden reducir su efecto antihipertensivo al inhibir la síntesis de prostaglandinas.
- La administración junto con diuréticos ahorradores de potasio, así como los complementos de potasio, pueden exacerbar la hiperpotasemia inducida por estos fármacos.
- Cuando se administran junto con diuréticos, vasodilatadores y fármacos que modifiquen la actividad simpática, se pueden potenciar sus efectos antihipertensivos, aumentando el riesgo de hipotensión. Sin embargo, con frecuencia se utilizan combinaciones de IECA o ARA-II con diuréticos tiazídicos o con antagonistas del calcio para obtener un efecto sinérgico sobre la presión arterial.

Indicaciones terapéuticas. Los IECA y los ARA-II se diseñaron inicialmente para el tratamiento de la hipertensión; sin embargo, en los últimos años, algunos de ellos han sido aprobados para el tratamiento de otras situaciones patológicas, como por ejemplo la insuficiencia cardíaca, la prevención de la nefropatía diabética y la reducción de la lesión orgánica asociada a la hiper-

tensión. Cabe destacar las siguientes indicaciones terapéuticas:

1. *Hipertensión*: tanto los IECA como los ARA-II disminuyen la presión arterial como consecuencia de una disminución de las resistencias vasculares periféricas, sin que se produzcan cambios significativos ni de la frecuencia ni del gasto cardíaco.

2. *Insuficiencia cardíaca*: diversos estudios han demostrado que el tratamiento con IECA o ARA-II reduce la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca. De hecho, ambos grupos de fármacos retrasan la progresión de la insuficiencia cardíaca; reducen la incidencia de muerte súbita y las hospitalizaciones, y mejoran la calidad de vida de estos pacientes.

3. *Infarto de miocardio*: numerosos estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con IECA reduce la mortalidad tras un infarto de miocardio. El tratamiento debe iniciarse durante la fase aguda del infarto y generalmente asociado a otros fármacos, como los trombolíticos, la aspirina y los bloqueantes β .

4. *Nefropatía diabética*: los IECA previenen la progresión de la nefropatía en diabéticos insulino-dependientes normotensos y en diabéticos no insulino-dependientes hipertensos. Por su parte, los ARA-II están indicados en nefropatías de pacientes hipertensos con diabetes no insulino-dependiente.

○ Inhibidores de la renina

Recientemente, se ha incluido en la terapéutica el aliskireno, un inhibidor de la renina activo por vía oral. Este fármaco compite con el angiotensinógeno por la unión al sitio activo de la renina, actuando como falso sustrato, lo que da lugar a la inhibición de la síntesis de la angiotensina II. Sus principales características farmacocinéticas y las dosis recomendadas en el tratamiento de la hipertensión arterial se resumen en la **tabla 13-5**. Este fármaco, además, ha demostrado en estudios preclínicos que no sólo reduce la presión arterial, sino que también mejora la lesión orgánica aso-

Tabla 13-5. Características farmacocinéticas y dosis recomendadas de aliskireno

Concentración plasmática máxima (h)	2-4
Semivida (h)	23-36
Biodisponibilidad (%)	2,7
Eliminación renal/biliar (%)	10/90
Afectación por insuficiencia renal/hepática	No/no
Dosis (mg/día) ^a	75-300
Interacción con alimentos	Sí

^a En el tratamiento de la hipertensión esencial.

- El **sistema renina-angiotensina** participa en el control fisiológico del equilibrio hidrosalino y de la presión arterial. Sin embargo, desempeña un papel crítico en el desarrollo de diversas enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal.
- Los **IECA** inhiben la síntesis de la angiotensina II, impidiendo que ésta ejerza sus acciones.
- Los **ARA-II** son antagonistas de los receptores AT₁ de la angiotensina II, que median las principales acciones de ésta.
- Tanto los IECA como los ARA-II presentan acciones antihipertensivas, así como acciones beneficiosas en el miocardio isquémico e insuficiente. Los IECA fueron los primeros fármacos que demostraron la capacidad de disminuir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Son fármacos de elección en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca. Además son útiles para la prevención de las nefropatías en pacientes diabéticos normotensos e hipertensos.
- Recientemente se ha incorporado a la terapéutica el aliskireno, un inhibidor de la renina que se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial.

ciada a ella, tiene efectos renoprotectores, reduce la hipertrofia cardíaca asociada a la hipertensión y mejora la función cardíaca en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Los estudios realizados hasta el momento han demostrado que el aliskireno presenta muy pocos efectos adversos (cefalea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, fatiga, hiperpotasemia en pacientes con nefropatía). El aliskireno acaba de ser aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Como se ha mencionado antes, las arritmias cardíacas son trastornos del ritmo cardíaco debidos a un aumento (taquiarritmia) o a una disminución (bradiarritmia) anormal de la frecuencia cardíaca, acompañados, o no, de irregularidad del ritmo. La clasificación de los fármacos antiarrítmicos en cuatro grupos propuesta por Vaughan Williams es la más frecuentemente utilizada a pesar de sus limitaciones (Tabla 13-6).

Activación eléctrica cardíaca. La activación eléctrica, de la que depende la sístole mecánica, se inicia en el nódulo SA y se transmite a través del miocardio auricular hasta el nódulo AV, desde el cual se conduce a través del sistema especializado de conducción His-Purkinje y, finalmente, la activación se extiende al músculo ventricular (Fig. 13-4).

Canales iónicos cardíacos. Las células cardíacas mantienen un potencial de reposo electronegativo y deben su actividad eléctrica al aumento transitorio y secuencial de la permeabilidad de la membrana al Na⁺, el Ca²⁺ y el K⁺, cuya entrada/

Tabla 13-6. Clasificación de los fármacos antiarrítmicos

Grupo I
<i>IA</i> Quinidina, procainamida, disopiramida
<i>IB</i> Lidocaína (i.v.), mexiletina, fenitoína (i.v.), vernakalant
<i>IC</i> Propafenona, flecainida
Grupo II
Antagonistas de receptores β-adrenérgicos: atenolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, oxprenolol, propranolol
Grupo III
Amiodarona, sotalol, dronedarona
Grupo IV
Verapamilo, diltiazem
Otros
Adenosina (i.v.), digoxina, atropina
i.v.: vía intravenosa

salida de la célula se produce a través de canales iónicos (Fig. 13-5). La mayoría de los canales presentan los siguientes tres estados conformacionales: cerrado, abierto e inactivo no conductor. Los canales en estado inactivo no pueden abrirse sin pasar antes al estado cerrado, es decir, la célula tendrá que repolarizarse de nuevo para que esta transición, denominada reactivación, se lleve a cabo.

Potenciales de acción cardíacos. El potencial de membrana en reposo de las células auriculares, ventriculares y del sistema de conducción His-Purkinje es de ≈ -85 mV. Cuando la célula es excitada, la membrana se despolariza y, si el potencial supera el umbral (≈ -65 mV), se genera un potencial de acción (Fig. 13-6). En estas células, la fase 0 se debe a la entrada de Na⁺ a través de

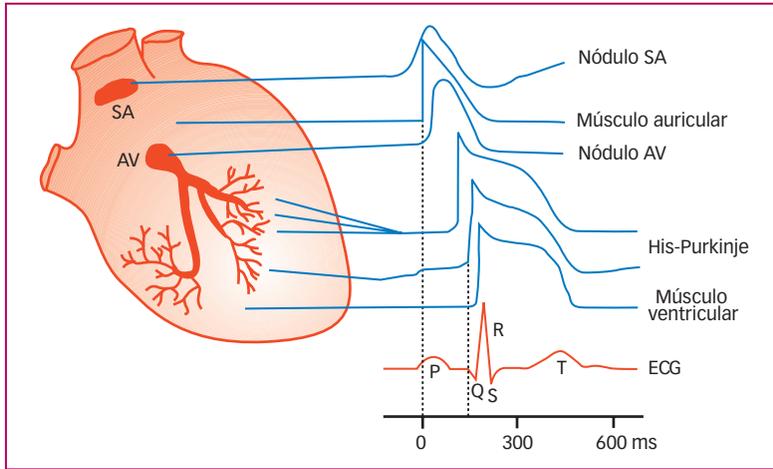


Figura 13-4. Potenciales de acción registrados en diversos tejidos cardíacos según la secuencia de activación y su correlación con el electrocardiograma (ECG) de superficie. AV: nódulo auriculoventricular; SA: nódulo sinoauricular.

canales dependientes de voltaje (I_{Na}) que permite que la célula alcance un potencial de membrana de $\approx +20/+30$ mV. A continuación tiene lugar la repolarización (fases 1-3), que es consecuencia de la activación secuencial de una serie de corrientes de salida de K^+ (Fig. 13-6) y de entrada de Na^+ y de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} tipo L (I_{CaL}). El aumento de la $[Ca^{2+}]_i$ dispara la liberación del Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplásmico, provocando la contracción del miocito (acoplamiento excitación-contracción). Completada la repolarización, en las células musculares auriculares y ventriculares, el potencial de membrana permanece estable (fase 4) hasta que la célula es despolarizada de nuevo.

En las células automáticas de los nódulos SA y AV y del sistema His-Purkinje, la fase 4 no es isoelectrónica (Fig. 13-6). La fase 0 de los potenciales de acción generados en los nódulos SA y AV se debe a la entrada de Ca^{2+} a través de canales tipo L y, en menor proporción, de tipo T. La repolarización de los potenciales de acción dependientes de Ca^{2+} se debe también a la salida de K^+ a través de los distintos canales antes mencionados.

Actividad eléctrica cardíaca. Tiene su reflejo en el electrocardiograma (ECG) (Fig. 13-4), existiendo una relación entre los intervalos del ECG y las secuencias de activación y repolarización. La activación auricular corresponde a la onda P, y la ventricular, al complejo QRS. El intervalo PR refleja el tiempo de conducción a través del nódulo AV, el haz de His y sus ramas, y la duración del intervalo QT refleja el tiempo de repolarización ventricular.

■ Fármacos antiarrítmicos del grupo I

Estos fármacos bloquean los canales de Na^+ , uniéndose a un receptor localizado en la región del poro de la subunidad α del canal de Na^+ cardíaco (Tabla 13-7), por lo que disminuye la amplitud y rapidez de los potenciales de acción generados, deprimiendo la excitabilidad y la velocidad de conducción del impulso en el circuito de reentrada, siendo este efecto más acusado en las áreas donde la conducción estaba más deprimida.

Además, los antiarrítmicos del grupo I son también útiles para el tratamiento de las arritmias producidas por un aumento del automatismo normal en las células del tejido de conducción His-Purkinje. La afinidad de los antiarrítmicos del grupo I por el canal en estado cerrado es muy baja, pero es alta en estado abierto y/o inactivo. Todos los antiarrítmicos de este grupo I prolongan el tiempo necesario para la reactivación del canal de Na^+ desde ≈ 20 ms hasta varios segundos.

La quinidina, la procainamida, la disopiramida, la flecainida y la propafenona se unen con mayor afinidad al canal cuando éste se encuentra en estado abierto y, por ello, producen un bloqueo dependiente de la frecuencia. Estos fármacos son útiles en el tratamiento de las arritmias tanto auriculares como ventriculares. La lidocaína se une con mayor afinidad al canal en estado inactivo y por ello es más eficaz en las arritmias ventriculares. Exceptuando la lidocaína, todos ellos bloquean en mayor o menor medida algunos de los canales de K^+ y/o de Ca^{2+} . Muchos de ellos son también antagonistas de los receptores adrenérgicos y/o muscarínicos.

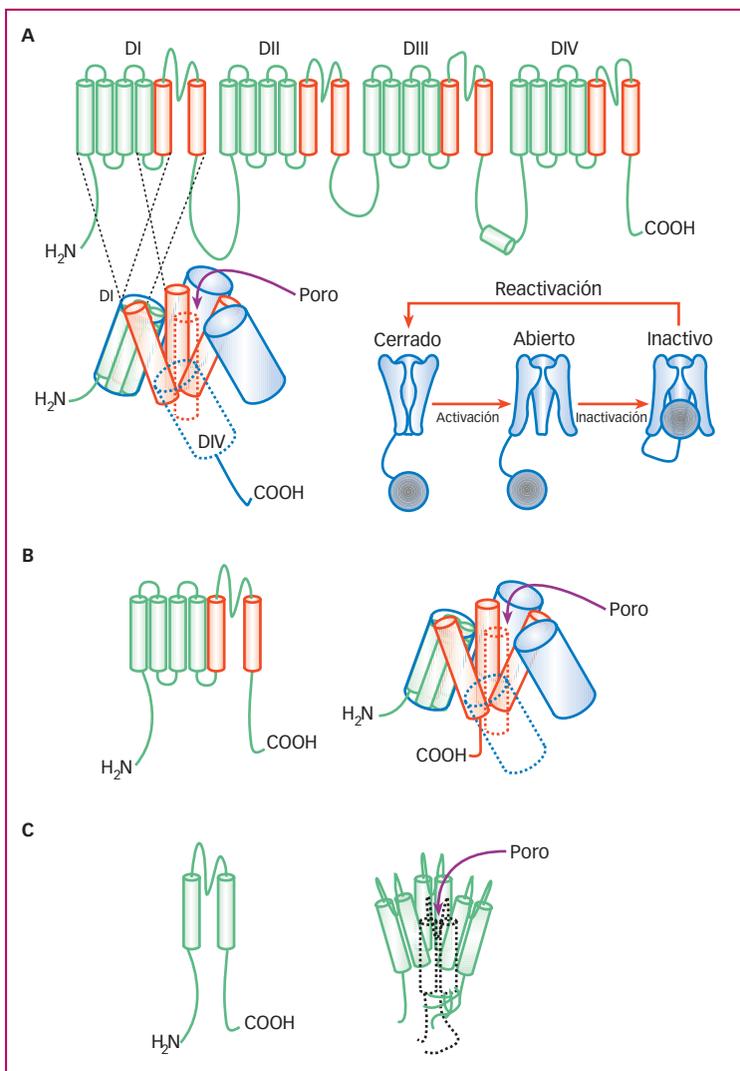


Figura 13-5. A) Estructura de la subunidad α de los canales de Na^+ y Ca^{2+} . El plegamiento de la subunidad α de los canales de Na^+ y Ca^{2+} (parte inferior izquierda) forma el canal funcional. En la parte inferior derecha se muestran las transiciones conformacionales de los canales dependientes del voltaje. B y C) Estructura de la subunidad α de los canales de K^+ dependientes del voltaje (B) y de los que mantienen el potencial de reposo (C). En el caso de los canales de K^+ , es necesario el ensamblaje de cuatro subunidades α para que se forme el canal funcional.

Utilizando como criterio el tiempo que prolongan la reactivación del canal de Na^+ , se han subclasificado en tres grupos: IA, IB y IC.

○ **Antiarrítmicos del grupo IA**

Los fármacos de este grupo retrasan la reactivación del canal de Na^+ hasta ≈ 5 segundos. Todos ellos bloquean diversos canales de K^+ (I_{Kr}), por lo que prolongan la duración del potencial de acción (DPA) y el intervalo QT; además deprimen la velocidad de conducción intracardiaca y pro-

longan el intervalo QRS cuando el paciente está en ritmo sinusal (Tabla 13-7).

Quinidina-hidroquinidina

La quinidina es el diastereoisómero de la quinina, un alcaloide obtenido de la corteza de *Cinchona*. Además de sus efectos electrofisiológicos (Tabla 13-7), presenta acciones antimuscarínicas y bloqueantes α -adrenérgicas que producen vasodilatación y un aumento de la frecuencia sinusal y de la velocidad de conducción a través

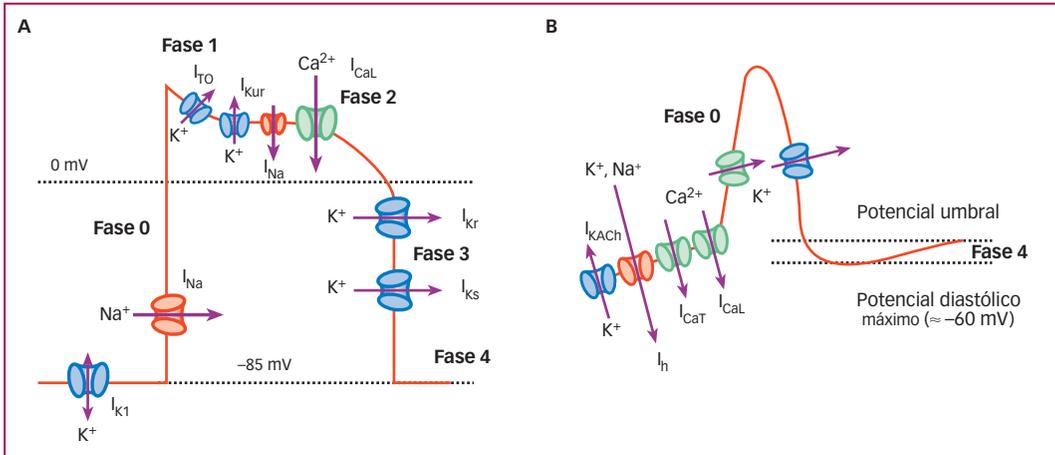


Figura 13-6. A) Esquema de un potencial de acción cardíaco dependiente de Na⁺. B) Esquema de un potencial de acción cardíaco automático dependiente de Ca²⁺. Se muestran las distintas fases, en las que están representadas las corrientes iónicas que participan en su génesis. I_{CaL}: corriente de Ca²⁺ a través de canales tipo L; I_{CaT}: corriente de Ca²⁺ a través de canales tipo T; I_{K1}: corriente de K⁺ con rectificación interna; I_{KACH}: corriente activada por acetilcolina/adeno-sina; I_{Kr}, I_{Ks} e I_{Kur}: corrientes de K⁺ de activación rápida, lenta y ultrarrápida, respectivamente; I_{Na}: corriente de Na⁺; I_{to}: corriente transitoria de salida de K⁺.

del nódulo AV. Estas acciones contrarrestan, parcialmente, la depresión de la contractilidad, del automatismo del nódulo SA y de la conducción en el nódulo AV, que derivan del bloqueo de los canales de Ca²⁺. Sus parámetros farmacocinéticos más característicos se recogen en la **tabla 13-8**.

Reacciones adversas. Cabe destacar las siguientes reacciones adversas:

1. *Digestivas*: diarrea (hasta en el 30-50 % de los pacientes, pudiendo obligar al abandono del tratamiento).
2. *Alteraciones electrolíticas*: hipopotasemia.
3. *Anticolinérgicas*: sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa o retención urinaria.
4. *Reacciones de hipersensibilidad*: fiebre, urticaria, asma, hepatitis y depresión medular.
5. *Hematológicas*: trombocitopenia.
6. *Neurológicas*: cefaleas, trastornos visuales y auditivos, confusión, alucinaciones y psicosis (características del cinchonismo).
7. *Cardiovasculares*: hipotensión, bradicardia, bloqueo AV y depresión de la contractilidad, efectos proarrítmicos por prolongación excesiva del intervalo QT (*torsades de pointes* en dosis terapéuticas) o derivados del bloqueo de canales de Na⁺ (dosis altas).

Interacciones farmacológicas. La quinidina inhibe la isoenzima CYP2D6 del citocromo P-450, por lo que aumenta las concentraciones plasmáticas.

cas de propafenona, acenocumarol y digoxina. El fenobarbital, la cimetidina y el verapamilo elevan las concentraciones plasmáticas de quinidina.

Indicaciones terapéuticas. La quinina está indicada en el tratamiento de recidivas de flúter y fibrilación auriculares, paroxísticos o tras cardioversión eléctrica, cuando otros fármacos no se toleran o están contraindicados.

Para el tratamiento de las arritmias ventriculares sintomáticas, la quinina puede estar indicada en pacientes con insuficiencia cardíaca cuando otros fármacos no se toleran o están contraindicados, bien en ausencia de cardiopatía, bien tras implantar un desfibrilador.

Procainamida

La procainamida es un fármaco derivado del anestésico local procaína, que tiene un perfil farmacológico similar al de la quinidina (bloquea los canales de Na⁺, K⁺ y Ca²⁺), pero con menor actividad antimuscarínica, por lo que deprime más la frecuencia sinusal y la conducción a través del nódulo AV que aquella. Sus propiedades farmacocinéticas se mencionan en la **tabla 13-8**.

Reacciones adversas. Las reacciones adversas más características son las siguientes:

1. *Reacciones de hipersensibilidad*: el 80 % de los pacientes desarrollan anticuerpos antinucleares, y el 20 %, un síndrome tipo lupus eritematoso.

Tabla 13-7. Efecto de los fármacos antiarrítmicos sobre distintas corrientes iónicas y receptores, sobre diversos parámetros electrocardiográficos y sobre los períodos refractorios cardíacos

Fármaco	Corrientes iónicas			Receptores			ECG		Períodos refractorios		
	I _{Na}	I _{Ca,L}	I _{Kr}	α	β ₁	Muscarínicos	QRS	QT	PRA	PRV	PRNAV
Grupo IA											
Quinidina	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓	0	↓	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↓/↑
Procainamida	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓	0	↓	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↓
Disopiramida	↓↓↓	↓↓	↓↓	0	0	↓↓↓	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↓/↑
Grupo IB											
Lidocaína	↓↓↓	0	0	0	0	0	0	0/↓	0	↑	0
Vernakalant	↓↓↓	0	0	0	0	0	0	0	↑	0	0
Grupo IC											
Propafenona	↓↓↓	↓↓	↓↓	0	↓↓	0	↑↑↑	0	↑	↑	↑
Flecainida	↓↓↓	↓↓	↓↓	0	0	0	↑↑↑	0	↑	↑	↑
Grupo II	0	↓	0	0	↓↓↓	0	0	↓	0	0	↑↑
Grupo III											
Amiodarona	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	0	0/↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Dronedarona	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	0	0/↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Sotalol			↓↓↓		↓↓	0	0	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Grupo IV											
Adenosina	0	↓↓↓	0	0	0	0	0	0	0	0	↑↑
Digoxina	0	0	0	0	0	0	0/↑	↓	↓	↓	↑↑
Atropina	0	0	0	0	0	↓↓↓	0	0	↓	↓	↓↓↓

I_{Ca,L}: corriente de entrada de calcio a través de canales tipo L; I_{Kr}: corriente de salida de potasio rectificadora tardía de activación rápida; I_{Na}: corriente rápida de entrada de sodio; PRA, PRV y PRNAV: períodos refractorios auricular, ventricular y del nódulo auriculoventricular, respectivamente.

Tabla 13-8. Características farmacocinéticas de los fármacos antiarrítmicos

Grupo	Fármaco	Biodisponibilidad (%)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	t _{1/2} (h)	Excreción renal (%)	V _d (L/kg)	Concentración plasmática terapéutica (µg/mL)
IA	Quinidina	80-90	80	3-16	10	2,7	2-5
	Procainamida	80-90	20	3,5	60	2	3-8
	Disopiramida	75-85	30-70	6-8	55	0,6	2-5
IB	Lidocaína	(i.v.)	65	1,8	5	1	1-6
IC	Propafenona	5-30	97	4-8	1	3,6	0,4-1
	Flecainida	100	80	13	40	4,9	0,2-1
III	Amiodarona	25-65	95-99	28-110 días	7	66	0,5-2,5
	Sotalol	90-100	0	12	> 75	2	< 5
IV	Verapamilo	10-20	95	3-6	5	5,9	0,1-0,2
	Diltiazem	20	90	4-6	20	3,9	0,1-0,7
Otros	Adenosina			10 seg			
	Digoxina	70-80	25	35-40	60	3,8	0,5-2 ng/mL

La farmacocinética de los antiarrítmicos del grupo II se describe en el capítulo 5.

Excreción renal: fracción del fármaco eliminado por vía renal sin biotransformar; i.v.: vía intravenosa; t_{1/2}: semivida plasmática; V_d: volumen aparente de distribución.

(fiebre, artralgias de articulaciones pequeñas, eritemas, hepatomegalia, pericarditis) que persiste semanas tras la supresión del tratamiento.

2. *Anticolinérgicas*: menos acusadas que con quinidina.

3. *Neurológicas*: vértigos, alucinaciones, psicosis, depresión.

4. *Cardiovasculares*: hipotensión y bloqueo AV, bradicardia, depresión de la contractilidad y efectos proarrítmicos similares a los de la quinidina.

Indicaciones terapéuticas. La quinidina se utiliza en el medio hospitalario por vía intravenosa, con monitorización del electrocardiograma (ECG) y

de la presión arterial, para el tratamiento agudo de arritmias ventriculares y, con menor frecuencia, de la fibrilación auricular. En tratamiento crónico prácticamente no se usa por su elevada incidencia de reacciones adversas.

Disopiramida

Su perfil es similar al de la quinidina, aunque los efectos antimuscarínicos y depresores de la contractilidad son más acusados, pero sin los efectos antagonistas de los receptores α -adrenérgicos. Puede producir hipertensión y depresión de la contractilidad cardíaca y disminuye más el volumen minuto que la quinidina y la procainamida, por lo que está contraindicada en la insuficiencia cardíaca. Hoy en día sólo se usa en pacientes con fibrilación auricular, sin cardiopatía estructural, cuando se sospecha un papel del tono vagal o si otros antiarrítmicos han fracasado o no se toleran.

○ Antiarrítmicos del grupo IB

Los fármacos de este grupo son los que menos retrasan la reactivación del canal de Na^+ (200-500 ms).

Lidocaína

La lidocaína es un anestésico local tipo amida con alta afinidad por el canal de Na^+ en estado inactivo. Es el único antiarrítmico del grupo I que puede considerarse «puro». Disminuye la entrada de Na^+ durante la fase 2, lo que acorta la DPA ventricular, siendo este efecto más acentuado en las fibras de Purkinje, que normalmente tienen una DPA más prolongada, lo que tiende a homogeneizar la DPA e impide la reentrada. Se administra en infusión continua por vía intravenosa. Sus propiedades farmacocinéticas se describen en la **tabla 13-8**. Las características farmacológicas y las reacciones adversas más frecuentes de la lidocaína se describen en el capítulo 7. La infusión de dosis altas de lidocaína puede producir convulsiones, mientras que, cuando su concentración aumenta de forma lenta, es frecuente que aparezcan temblor, confusión y alteraciones de la conciencia. Se utiliza en el tratamiento de las arritmias ventriculares graves que aparecen postinfarto de miocardio, durante cateterismo, cardioversión o cirugía, así como en el tratamiento de las arritmias de la intoxicación digitálica.

Vernakalant

El vernakalant ha sido recientemente aprobado para la cardioversión de la fibrilación au-

ricular a ritmo sinusal. Inhibe la I_{Na} de forma dependiente de la frecuencia (mínima inhibición en ritmo sinusal) y del voltaje (mayor inhibición en las aurículas que presentan un potencial de reposo unos 10 mV más positivo que los ventrículos). Además, inhibe varias corrientes de K^+ que determinan la repolarización auricular (I_{Kur} , I_{to} e I_{KACH}). Apenas modifica la DPA o el período refractario ventricular, ni los intervalos QRS y QT del ECG (**Tabla 13-7**). El vernakalant está recomendado para la cardioversión de la fibrilación auricular de menos de 7 días de duración en pacientes no quirúrgicos y de menos de 3 días en pacientes quirúrgicos.

○ Antiarrítmicos del grupo IC: propafenona y flecainida

Los fármacos de este grupo son los que más retrasan la reactivación del canal, llegando hasta ≈ 12 segundos.

Mecanismo de acción y efectos farmacológicos. Bloquean los canales de Na^+ (preferentemente en estado abierto), de Ca^{2+} y de K^+ y, además, la propafenona presenta propiedades bloqueantes β . Disminuyen la velocidad de conducción intraauricular e intraventricular, por lo que prolongan los intervalos PR y QRS, incluso cuando el paciente está en ritmo sinusal. Prolongan la DPA auricular tanto más cuanto mayor es la frecuencia, sin apenas modificar la DPA ventricular. Por bloquear los canales de Ca^{2+} , deprimen la velocidad de conducción y prolongan el período refractario del nódulo AV, lo que estos fármacos son útiles en el tratamiento de taquicardias reentrantes nodales, además de disminuir la frecuencia ventricular en las taquicardias auriculares. Su efecto depresor de la contractilidad hace que estén contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca. Las propiedades farmacocinéticas de estos fármacos se describen en la **tabla 13-8**.

Reacciones adversas. Las principales reacciones adversas son las siguientes:

1. *Neurológicas:* mareos, temblor, parestias, visión borrosa.
2. *Digestivas:* sabor metálico, anorexia, ictericia colestásica.
3. *Cardiovasculares:* constituyen las reacciones adversas más graves e incluyen hipotensión, depresión de la contractilidad, bradicardia, bloqueo AV o de la conducción intraventricular, y arritmias cardíacas. Sus acciones proarrítmicas se manifiestan hasta en el 5-15 % de los pacientes y son mucho más frecuentes en aquellos que más

- El uso de los **fármacos antiarrítmicos del grupo IA** que bloquean canales de Na^+ y K^+ cardíacos es limitado por producir numerosos efectos adversos (reacciones de hipersensibilidad y efectos antimuscarínicos) y proarrítmicos.
- La administración intravenosa de **lidocaína** es eficaz para el tratamiento de las taquicardias ventriculares graves.
- La **propafenona** y la **flecainida**, los antiarrítmicos más potentes del grupo I, son muy eficaces en el tratamiento de la fibrilación auricular y de algunas arritmias ventriculares.
- La propafenona y la flecainida aumentan la mortalidad de los pacientes con cardiopatía isquémica, infarto previo o alteraciones estructurales. Su uso está contraindicado en estos pacientes.
- El **vernacalant** inhibe la I_{Na} de forma dependiente de la frecuencia y del voltaje y se utiliza para la cardioversión de la fibrilación auricular de reciente comienzo.

necesitan el tratamiento antiarrítmico (pacientes con trastornos de la conducción intracardíaca, isquemia, insuficiencia cardíaca congestiva o síndrome de QT largo). En pacientes con fibrilación auricular pueden transformar ésta en flúter lento con conducción 1:1.

Indicaciones terapéuticas. Cabe destacar las siguientes indicaciones terapéuticas:

- Administrados por vía oral o intravenosa son, en ausencia de cardiopatía, fármacos de primera elección en la fibrilación auricular de reciente comienzo.
- Prevención de recurrencias del flúter y la fibrilación auriculares paroxísticos, asociadas a fármacos que depriman la conducción del nódulo AV.
- Tratamiento de taquicardias reentrantes intranodales y en el síndrome de Wolff-Parkinson-White cuando no es posible la ablación con catéter.
- Tratamiento de arritmias ventriculares sintomáticas en pacientes sin cardiopatía estructural asociada.
- Tratamiento de taquicardias ventriculares recurrentes en pacientes con desfibrilador implantado.

Contraindicaciones. Este grupo de fármacos están contraindicados en pacientes con cardiopatía estructural (aumentan la mortalidad en pacientes

con cardiopatía isquémica). La propafenona está contraindicada en pacientes que presentan asma o bloqueo AV.

■ Fármacos antiarrítmicos del grupo II

Estos fármacos son los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos (bloqueantes β), cuya farmacología se describe en el capítulo 5.

Efectos farmacológicos. Los bloqueantes β reducen la frecuencia cardíaca, deprimen o suprimen los marcapasos normales y anormales, el automatismo anormal que aparece en el miocardio despolarizado y la actividad desencadenada por post-potenciales precoces y tardíos. Su principal efecto es impedir la taquicardización producida por el ejercicio o el estrés. Los efectos electrofisiológicos de los bloqueantes β se describen en la **tabla 13-7**. Su administración en las primeras 24 horas postinfarto de miocardio reduce las arritmias, el área de infarto y la incidencia posterior de muerte súbita.

Reacciones adversas. Cabe destacar las siguientes reacciones adversas:

- La bradicardia y la hipotensión son las reacciones adversas más frecuentes.
- Pueden desencadenar insuficiencia cardíaca en pacientes con disfunción ventricular grave.
- Deben asociarse con precaución a otros fármacos con efectos bradicardizantes y bloqueantes del nódulo AV.



Los **efectos antiarrítmicos de los bloqueantes β** en la cardiopatía isquémica se deben a que:

- En el infarto, hay destrucción parcial de terminales simpáticos, por lo que el aumento del tono simpático acorta la DPA sólo en las zonas que permanecen inervadas. Los bloqueantes β impiden esta dispersión de la DPA y, por consiguiente, evitan la reentrada.
- Deprimen la excitabilidad y aumentan el umbral de fibrilación ventricular.
- Suprimen los potenciales de acción dependientes del Ca^{2+} promovidos por las catecolaminas en el miocardio despolarizado por la isquemia.
- Son antiisquémicos, antihipertensivos y antiagregantes plaquetarios.
- Contrarrestan la hipopotasemia que provoca el aumento del tono simpático y que sensibiliza frente a la aparición de arritmias.

Indicaciones terapéuticas. Las principales indicaciones terapéuticas son las siguientes:

- Prevención de todas las taquiarritmias paroxísticas. Son especialmente eficaces en las reentradas en las que participa el nódulo AV (intranodal y por vía accesoria).
- Arritmias ventriculares, incluso en presencia de cardiopatía. Ayudan a controlar las «tormentas eléctricas» en pacientes con desfibrilador implantado.
- Control de la frecuencia ventricular en la fibrilación y el flúter auriculares.
- Arritmias desencadenadas por pospotenciales o en las de la intoxicación digitalica.

■ Fármacos antiarrítmicos del grupo III

Son fármacos que prolongan la duración del potencial de acción cardíaco sin modificar la velocidad de conducción, suprimiendo la reentrada por prolongación de la longitud de onda y desaparición del hiato excitable. En España están comercializados la amiodarona, la dronedarona y el sotalol, siendo la amiodarona el fármaco más utilizado y uno de los antiarrítmicos más eficaces.

○ Amiodarona

La amiodarona es un compuesto yodado con propiedades antiarrítmicas, vasodilatadoras y antianginosas.

Mecanismo de acción y efectos farmacológicos. Prolonga la DPA (acción del grupo III), bloqueando la salida de K^+ a través de diversos canales (Tabla 13-7). También bloquea los canales de Na^+ en estado inactivo (acción del grupo I) y los canales de Ca^{2+} (acción del grupo IV) y, en dosis altas, es antagonista no competitivo de los receptores adrenérgicos α y β (acción del grupo II). Presenta una elevada liposolubilidad y un especial tropismo por el tejido adiposo, pulmón, miocardio y músculo esquelético. Es necesario administrar una dosis de carga para saturar estos depósitos. Presenta una semivida muy prolongada (28-110 días). Otras propiedades farmacocinéticas se describen en la tabla 13-8.

Reacciones adversas. Presenta una elevada incidencia de reacciones adversas, que persisten incluso meses después de la supresión del tratamiento:

1. *Digestivas:* estreñimiento, anorexia y náuseas.
2. *Neurológicas:* neuropatías, cefaleas, temblor y trastornos del sueño.

3. *Dermatológicas:* fotosensibilidad, eritemas y pigmentación gris-azulada de la piel (permanece durante más de un año tras suspender el tratamiento).

4. *Endocrinas:* hipotiroidismo o hipertiroidismo.

5. *Oftalmológicas:* depósitos corneales de lipofusina que ocasionan visión borrosa y halos (10 % de los pacientes).

6. *Pulmonares:* neumonitis y fibrosis pulmonar reversible (5-20 %).

7. *Hepáticas:* cirrosis, hepatitis y aumento de las transaminasas.

8. *Cardiovasculares:* hipotensión, bradicardia, bloqueo AV y bloqueos intracardíacos.

Interacciones farmacológicas. Las principales interacciones farmacológicas son las siguientes:

- Posible aparición de *torsades de pointes* al asociarla con fármacos que prolongan la DPA (sotalol, antiarrítmicos del grupo IA, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, tiazidas, antibióticos macrólidos (eritromicina), antifúngicos azólicos (ketoconazol) y antihistamínicos de tipo piperidínico (terfenadina, astemizol).
- La amiodarona inhibe el metabolismo de diversos fármacos, como digoxina, quinidina, flecainida, diltiazem y anticoagulantes orales (con los que se asocia en el tratamiento de la fibrilación auricular), aumentando sus concentraciones plasmáticas.

Indicaciones terapéuticas. Destacan las siguientes indicaciones terapéuticas:

- Tratamiento de cualquier arritmia supraventricular y ventricular.
- Prevención de las recurrencias de la fibrilación y el flúter auriculares. Al reducir la frecuencia ventricular, las recidivas son mejor toleradas. Poco eficaz para la cardioversión.
- Tratamiento de taquicardias nodales y en el síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Tratamiento de arritmias ventriculares refractarias a otros tratamientos.

○ Dronedarona

La dronedarona es un análogo no yodado de amiodarona, que comparte la mayoría de las acciones de ésta (Tabla 13-7). Se acumula menos en los tejidos y presenta un perfil farmacocinético más favorable que la amiodarona (semivida de eliminación = 1-2 días). Al igual que la amiodarona, prolonga el intervalo QT sin que aparezcan *torsades de pointes*. Es eficaz, aunque menos que la

En relación a los **fármacos antiarrítmicos del grupo III:**

- La **amiodarona** inhibe los canales de Na^+ , Ca^{2+} y K^+ y es antagonista de los receptores adrenérgicos α y β , por lo que prolonga la DPA y el período refractario y homogeneiza la repolarización. Es muy eficaz en las arritmias ventriculares y supraventriculares, pero su uso está limitado por las reacciones adversas que provoca. Sin embargo, su administración no se asocia a un aumento de mortalidad.
- La **dronedarona** se ha incorporado recientemente como una posible alternativa a la amiodarona.
- El **sotalol** puede inducir la aparición de *torsades de pointes* por prolongación excesiva de la DPA.

amiodarona, en la prevención de recurrencias del flúter y la fibrilación auriculares. Produce efectos adversos gastrointestinales (diarrea) y alteraciones hepáticas que aconsejan una monitorización periódica de la función hepática. La dronedarona está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional III-IV.

○ Sotalol

El sotalol es un bloqueante β -adrenérgico que, además, inhibe la I_{Kr} .

Mecanismo de acción y efectos farmacológicos. Al inhibir la I_{Kr} , prolonga la DPA y el período refractario en todos los tejidos cardíacos (Tabla 13-7), de forma más acentuada cuando el paciente está en ritmo sinusal. Prolonga el tiempo de conducción a través del nódulo AV, y, en presencia de bradicardia y/o hipopotasemia, la prolongación de la DPA (y del intervalo QT) puede desencadenar *torsades de pointes*. Aún cuando el sotalol deprime menos la contractilidad que otros bloqueantes β , debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. Es efectivo en el tratamiento de las arritmias ventriculares graves, pero, a diferencia de los demás bloqueantes β , no reduce la mortalidad postinfarto de miocardio.

Indicaciones terapéuticas. Las principales indicaciones terapéuticas son las siguientes:

- Prevención de recurrencias de fibrilación y flúter auriculares cuando otros fármacos no se toleran o han fracasado o en presencia de cardiopatía.

- Tratamiento de taquicardias ventriculares sintomáticas recurrentes cuando la función ventricular no está muy comprometida o en portadores de un desfibrilador con múltiples recurrencias arrítmicas.

■ Fármacos antiarrítmicos del grupo IV: verapamilo y diltiazem

Estos fármacos son antagonistas del calcio.

Mecanismo de acción y efectos farmacológicos. Inhiben la entrada de Ca^{2+} a través de los canales cardíacos tipo L (antagonistas del calcio). Sus propiedades farmacológicas se describen en el capítulo 14. El verapamilo y el diltiazem disminuyen la velocidad de conducción a través del nódulo AV de forma dependiente de la frecuencia (es mayor en presencia de taquicardia). Además suprimen las arritmias por automatismo anormal o por pospotenciales precoces. Ambos fármacos presentan propiedades antihipertensivas y antiisquémicas.

Indicaciones terapéuticas. Destacan las siguientes indicaciones terapéuticas:

- Tratamiento agudo de taquicardias reentrantes que involucran el nódulo AV.
- Control de la frecuencia ventricular en el flúter y la fibrilación auriculares. Están contraindicados en la fibrilación auricular asociada al síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Prevención de recurrencias de taquicardias intranodales. En taquicardias ventriculares en pacientes con cardiopatía estructural pueden provocar shock o degeneración a fibrilación ventricular por la activación simpática refleja, por lo que su uso está contraindicado.
- Tratamiento de arritmias ventriculares debidas a automatismo anormal, en presencia o ausencia de cardiopatía estructural.

En relación a los **fármacos antiarrítmicos de los grupos II y IV:**

- Disminuyen la frecuencia cardíaca y suprimen el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales precoces.
- Prolongan el período refractario y disminuyen la velocidad de conducción a través del nódulo AV. Se usan para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con arritmias supraventriculares.
- Los bloqueantes β disminuyen la mortalidad de los pacientes postinfarto de miocardio.

■ Otros fármacos antiarrítmicos

○ Adenosina y ATP

La adenosina se une a los receptores A_1 cardíacos y activa la corriente de K^+ estimulada por acetilcolina y/o adenosina (I_{KACH}) (Fig. 13-6), lo que hiperpolariza el potencial de membrana de las células de los nodulos SA y AV, dando lugar a una disminución de la frecuencia cardíaca y de la conducción AV. El ATP se biotransforma rápidamente produciendo adenosina, por lo que sus efectos son idénticos. La adenosina se administra en infusión rápida en forma de bolo en pacientes con taquicardias con participación del nódulo AV. También se usa para el diagnóstico diferencial de taquicardias auriculares. La adenosina suele producir asistolia y/o bloqueo AV de duración fugaz (< 5 segundos), sensación de opresión en el pecho, disnea, broncospasmo e hipotensión.

○ Digoxina

Las características farmacológicas de la digoxina se han descrito en el apartado de fármacos inotrópicos. La digoxina disminuye la velocidad de conducción y prolonga el período refractario

del nódulo AV por aumentar el tono vagal y por su efecto directo sobre las células del nódulo AV. Por ello, está indicada para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación o flúter auriculares, especialmente si tienen insuficiencia cardíaca. Para el control de la frecuencia durante el ejercicio debe asociarse con bloqueantes β , verapamilo o diltiazem. Como se ha mencionado antes, la intoxicación digitalica puede producir cualquier tipo de arritmia: taquicardias automáticas auriculares con bloqueo AV, taquicardias de la unión AV, arritmias por automatismo anormal y por pospotenciales tardíos y bloqueo avanzado del nódulo AV. Además, puede originar bloqueo intraventricular y depresión de la velocidad de conducción, generándose circuitos de reentrada.

○ Atropina

Es un antagonista de los receptores M_2 cardíacos. Se usa en el tratamiento por vía intravenosa de pacientes con bradicardia sinusal sintomática que se acompaña de hipotensión arterial (p. ej., tras un infarto de miocardio). También puede utilizarse en pacientes con bloqueo AV avanzado. Las reacciones adversas de la atropina y sus contraindicaciones se describen en el capítulo 4.

RESUMEN

- ✓ En el presente capítulo se han abordado las propiedades farmacológicas de algunos de los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Concretamente se han tratado los aspectos más relevantes de los fármacos con efecto inotrópico positivo sobre la base del punto clave del sistema fisiológico de regulación contráctil en que intervienen: los sistemas enzimáticos, los sistemas de receptores celulares y las proteínas contráctiles.
- ✓ La utilización de los glucósidos cardíacos en el tratamiento a largo plazo ha disminuido en gran parte debido a su estrecho intervalo terapéutico y al desarrollo de alternativas más eficaces y seguras: diuréticos, moduladores neurohormonales y vasodilatadores. Los restantes fármacos inotrópicos se utilizan por vía intravenosa sólo en el tratamiento agudo de estos pacientes, ya que aumentan la mortalidad a largo plazo.
- ✓ Los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina (IECA, ARA-II) son fármacos que impiden las acciones de la angiotensina II a nivel cardíaco, vascular y renal, fundamental-

mente. Se trata de fármacos muy seguros y eficaces que disminuyen la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca y que, en estos momentos, constituyen la base del tratamiento crónico de estos pacientes. Asimismo son fármacos de elección para el tratamiento de la hipertensión arterial y para la prevención del daño renal inducido por la hipertensión y/o la diabetes mellitus.

- ✓ Por último, se han descrito las propiedades de los fármacos antiarrítmicos, haciendo hincapié en aquellos que más se utilizan en la actualidad. Destacan los fármacos del grupo IC (propafenona y flecainida), que son de elección para la cardioversión farmacológica de la fibrilación auricular de reciente comienzo, y la amiodarona (grupo III), que, a pesar de su elevada toxicidad y complejo manejo, sigue siendo el antiarrítmico más utilizado y uno de los más eficaces. En los últimos años se han incorporado a la terapéutica dos nuevos fármacos, vernakalant (grupo IB) y dronedarona (grupo III), que han mostrado algunos resultados prometedores en los ensayos clínicos realizados hasta el momento.

- Señala los mecanismos por los que la intoxicación digitalica puede dar lugar a arritmias cardíacas.
- Indica brevemente los motivos por los cuales los IECA y los ARA-II son eficaces en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.
- Describe el mecanismo por el que algunos fármacos antiarrítmicos pueden producir arritmias ventriculares del tipo *torsades de pointes*.



Más preguntas de autoevaluación



Para una información más completa, véanse los capítulos 21 (Fármacos con efecto inotrópico positivo), 22 (Fármacos antiarrítmicos) y 23 (Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina) de Velázquez. *Farmacología básica y clínica*, 18ª edición.