




FARMACOLOGÍA INSUFICIENCIA CARDÍACA

CONCEPTOS GENERALES

INSUFICIENCIA CARDÍACA O FALLO CARDIACO

- Incapacidad del corazón, para expulsar la cantidad sangre necesaria para el normal funcionamiento del organismo
- Habitualmente se desarrolla lentamente, a menudo durante años, a medida que el corazón pierde gradualmente su capacidad de bombeo y trabaja con menor eficacia, hasta provocar finalmente la muerte.
- Puede afectar tanto al ventrículo derecho, izquierdo o ambos.

- **Gran impacto económico y sanitario**, afectando a un elevado número de personas y a su calidad de vida.
- El **0.5-2%** de la población y el **10%** en **> 80 años**
- **3ª causa de muerte** en los países desarrollados y **una de las principales causas de minusvalía**.
-  → **Enfermedad crónica con más ingresos hospitalarios en > de 65 años** y con **80.000 muertos/anuales**.

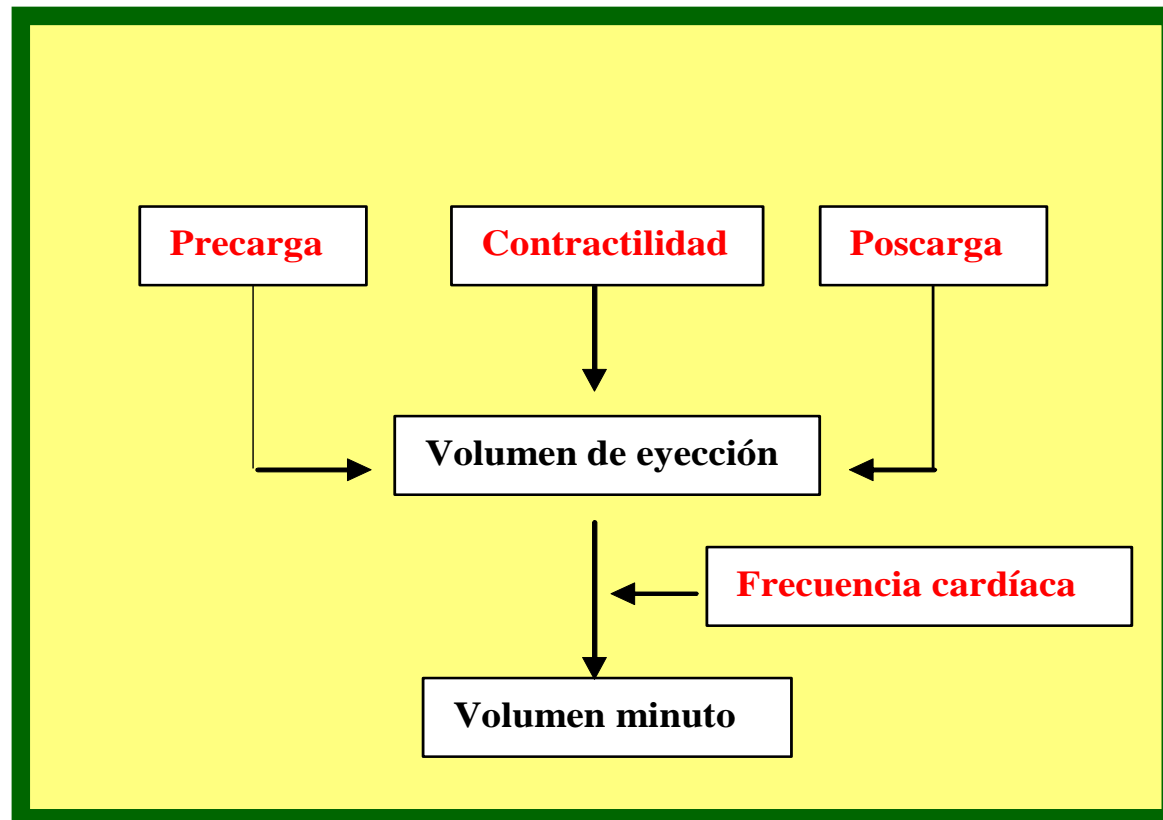
- Pese a los importantes avances en la farmacoterapia de la IC, la mortalidad aún se aproxima al 70% a los 8 años del diagnóstico.
- Problema de salud pública en la mayoría de los países desarrollados por su elevado número de muertes y hospitalizaciones.
- Manifestaciones clínicas variadas, en función de la repercusión hemodinámica que origina en el resto de los órganos.
- La cardiopatía de base de la IC puede ser congénita o adquirida y, en este último caso existen múltiples causas desencadenantes.

CAUSAS DESENCADENANTES DE LA IC



REGULACION DE LA FUNCION VENTRICULAR

- La insuficiencia cardíaca (IC) se debe a una **disfunción del musculo ventricular** que origina un **GC inadecuado**.
- Cuatro factores regulan el GC o volumen minuto expulsado por el corazón.



Precarga: Fuerza que distiende el miocardio antes de contraerse = tensión de la pared ventricular = p. telediastólica.

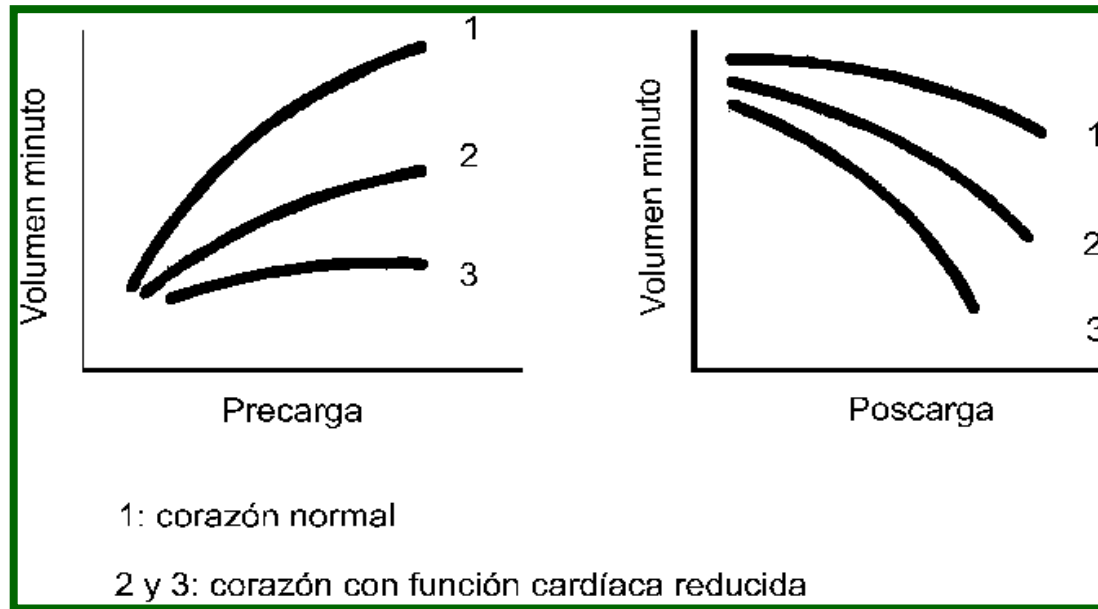
↓ Precarga →→→ ↓ volumen minuto

Poscarga: Fuerza que debe desarrollar el ventrículo para abrir las válvulas sigmoideas y enviar la sangre a las arterias (aorta y pulmonar) = RVP.

↑ Poscarga →→→ ↓ volumen minuto

Contractilidad: Fuerza que desarrolla el corazón al contraerse

Frecuencia cardiaca: n° de latidos/min



En un miocardio normal la precarga es el factor de mayor importancia. En la IC, cambios en la precarga apenas producen cambios en el volumen minuto. Por tanto, el principal factor es la poscarga

FORMAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

- Desde un punto de simplista y didáctico la IC se clasifica a como:

Sistólica o diastólica

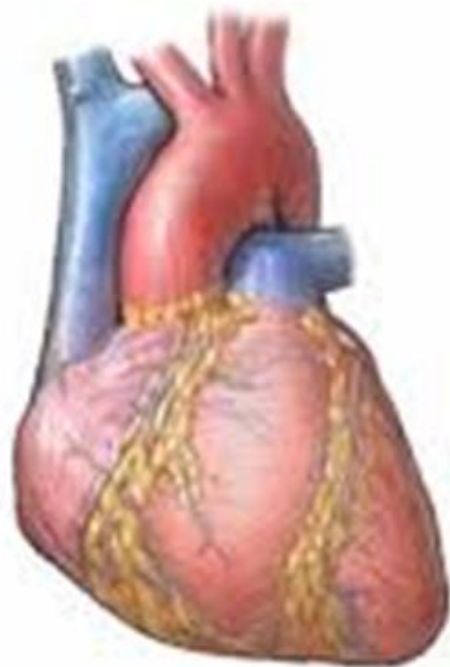
Aguda o crónica

Derecha o izquierda.

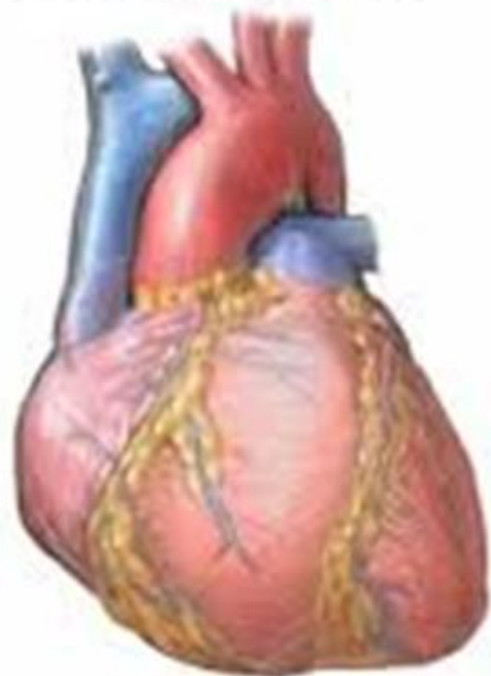
Insuficiencia cardiaca sistólica

- **Incapacidad del ventrículo para contraerse** de manera normal y expulsar una cantidad suficiente de sangre. Disminución de la fracción de eyección (<50%).
- Agrandamiento y la dilatación de las cavidades ventriculares.
- **Causas habituales:** daños en el miocardio (isquémica, viral, tóxica, inmunológica, genética).

Corazón normal



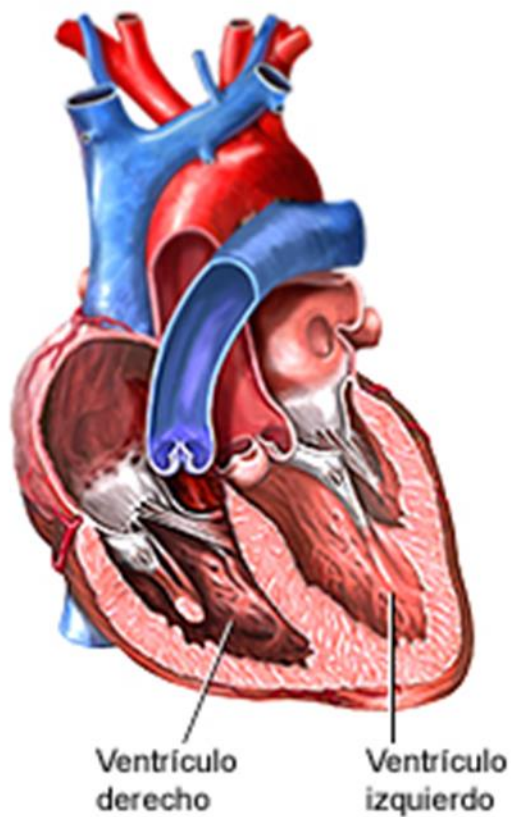
Corazón agrandado debido
a la cardiomiopatía



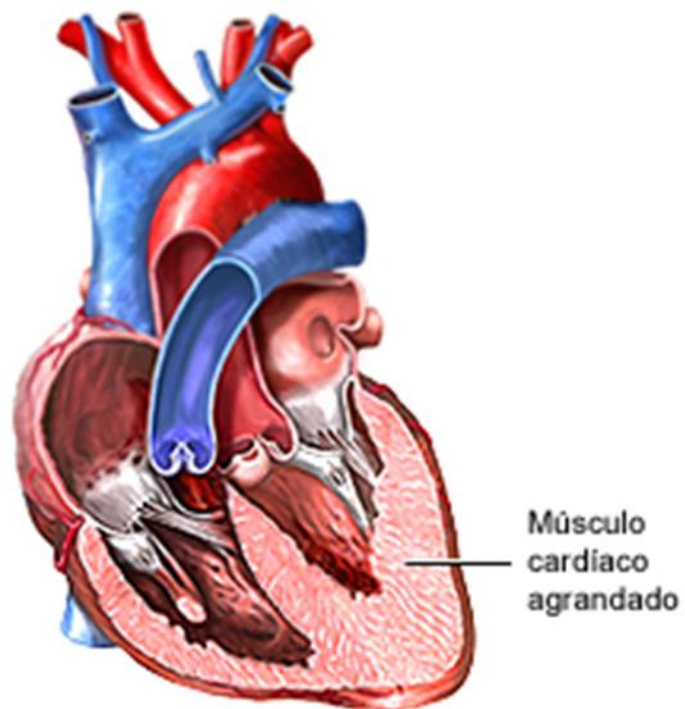
Insuficiencia cardiaca diastólica (30-50%)

- **Incapacidad del ventrículo para relajarse y llenarse** normalmente. Los músculos del corazón están rígidos y hay resistencia al llenado.
- Pared engrosada y disminución tamaño de las cámaras (Remodelado o fibrosis).
- **Causas:** HTA de larga evolución o problemas de tipo valvular.
- Afecta a menudo más a mujeres que a hombres (ancianas hipertensas).

Corazón normal



Cardiomiopatía hipertrófica



Insuficiencia cardiaca aguda o crónica

- La **IC aguda** es de inicio repentino o súbita en una persona sana. Principales causas: IAM o rotura de una válvula cardíaca
- La **IC crónica** se presenta normalmente en pacientes con miocardiopatía dilatada o enfermedad cardíaca multivalvular. **Se establece o progresa con lentitud.**

Insuficiencia cardiaca izquierda o derecha

- Depende del ventrículo afectado y de las manifestaciones clínicas.
- Los pacientes con sobrecarga hemodinámica del **ventrículo izquierdo**, la **sobrecarga es principalmente hacia el pulmón**: síntomas respiratorios.
- Por el contrario los **pacientes con afectación del ventrículo derecho** la **sobrecarga es sobre la circulación sistémica**. Los **síntomas predominantes se centran abdomen, extremidades y presión venosa central**.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA IC

- La IC es un síndrome complejo cuyas **manifestaciones clínicas** son el resultado:

Incapacidad del corazón para bombear un GC adecuado a las necesidades metabólicas



Compensaciones homeostáticas consiguientes

- Signos y síntomas de la IC:

Hipoperfusión tisular secundaria al ↓ GC

Riñón: **oliguria**

Músculo esquelético: **fatiga e intolerancia al ejercicio**

SNC: **confusión**

Acumulación de sangre en el territorio venoso → Aumento de la presión venosa central y edema (filtración de líquido fuera de los vasos sanguíneos que se acumula en los tejidos):

Congestión pulmonar: **disnea, ortopnea, tos seca y persistente.**

Congestión sistémica: **abdomen, pies y piernas**

Disnea



IVD

Cianosis, congestión venas yugulares, hepatomegalia, ascitis, edema postural, tensión venosa elevada



Fuente: Farmacología Ilustrada. Netter

MECANISMOS COMPENSADORES EN LA IC

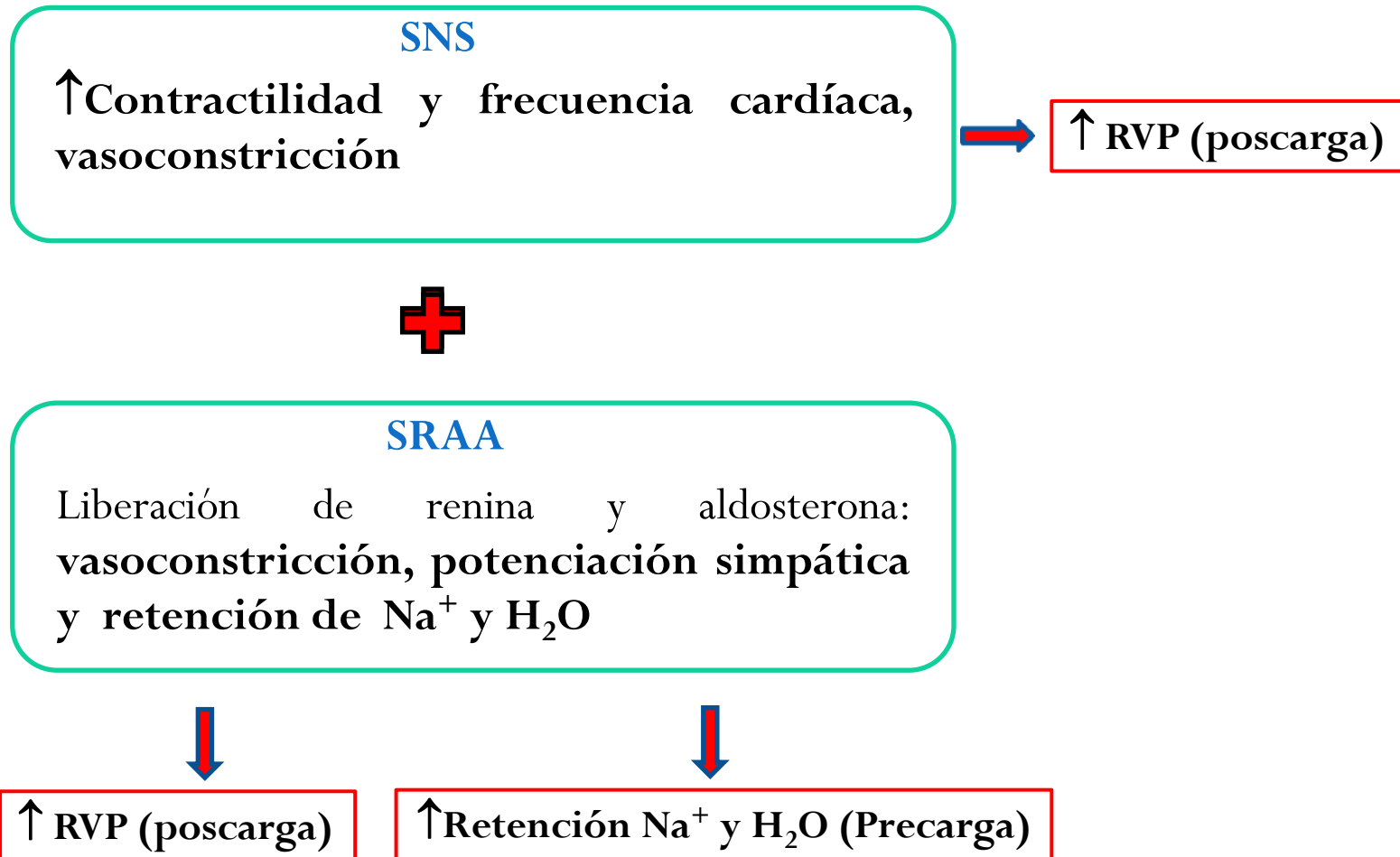
- Muchas manifestaciones clínicas de la IC se deben a la falla ventricular, pero otras son producto de los **mecanismos compensadores para restaurar el GC y mantener la PA y facilitar así la redistribución de la perfusión hemática hacia los órganos más importantes.**

**Activación del SRAA y
del S. N. Simpático**

Dilatación ventricular

Hipertrofia cardíaca

Activación del SRAA y del SNS



Dilatación ventricular

La incapacidad para mantener un GC adecuado aumenta la presión y el volumen telediastólicos ventriculares, dilatando el ventrículo → ↑ Fuerza contracción y el GC (*Ley de Frank Starling*). **Problemas de vaciado ventricular (disfunción sistólica).**

Hipertrofia cardíaca

Mecanismo compensador en las sobrecargas de presión para aumentar la función sistólica (contractilidad). **Problemas de llenado ventricular (disfunción diastólica).**

- Los mecanismos compensadores son beneficiosos a corto plazo para mantener el GC, pero a la larga fallan y se vuelven perjudiciales generando:

↑ Poscarga o RVP (Reducción de GC)

↑ Precarga (↑ Presión de llenado ventricular, dilatación ventricular progresiva y empeoramiento de los síntomas congestivos)



Mayor activación de los mecanismos compensadores neurohumorales.

Empeoramiento de la función ventricular, **aceleración de la progresión de la enfermedad y aumento de la morbimortalidad.**

- Hoy se entiende la IC como un:

Desorden neuroendocrino originado por la puesta en marcha de los mecanismos compensadores, fundamentalmente el SNS y el SRAA.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

OBJETIVOS DE TERAPÉUTICA DE LA IC

Disminuir síntomas y aumentar la capacidad funcional del paciente

Corregir las alteraciones hemodinámicas

Reducir los mecanismos compensadores neuro-humorales

Reducir la morbilidad (visitas a urgencias e ingresos hospitalarios) y mejorar la calidad de vida

Prolongar la vida del enfermo (aumentar la supervivencia).

ABORDAJE TERAPEUTICO DE LA IC

Reducción del trabajo cardíaco (\downarrow Poscarga)

Disminución de la congestión pulmonar y edema periférico (\downarrow Precarga)

Incremento del gasto cardíaco (\uparrow Inotropismo)

Reducción del trabajo cardíaco (↓ Poscarga)

Disminución actividad física en ciertos casos

Tratar la obesidad (dieta hipocalórica)

Reducción del consumo de sal y alcohol

Eliminar consumo tabaco

Tratar la hipertensión

Evitar el estrés

Vasodilatadores arteriales y mixtos (IECAS)

β-bloqueantes

Disminución de la congestión pulmonar y edema periférico (↓ precarga)

Diuréticos

Vasodilatadores venosos (Nitratos) y mixtos (IECAs)

Incremento del gasto cardíaco

Cardiotónicos o glucósidos cardiacos

Otros inotrópicos cardíacos positivos

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS O CARDIOTÓNICOS

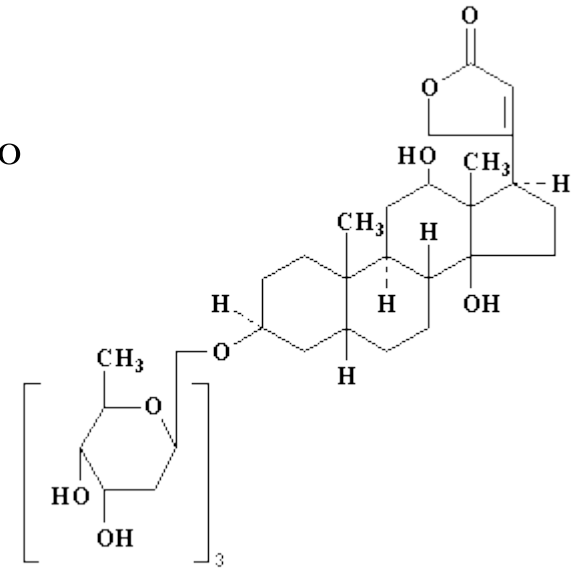
CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

Parte azucarada: de 1-4 monosacaridos.

Esteroides: ciclopentano perhidrofenantreno.

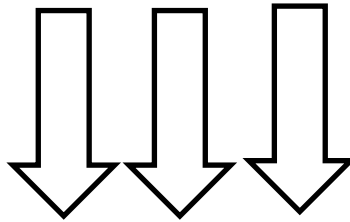
Lactona: unida a C17. Insaturada y normalmente pentagonal

- Los diferentes heterósidos varían entre sí en función de:
 - ✓ Presencia de grupos CH_3 y OH en el núcleo esteroideo
 - ✓ Tipo y número de residuos de **azúcar**
- Actualmente solo se utiliza la **digoxina** (Lanacordin®)



ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

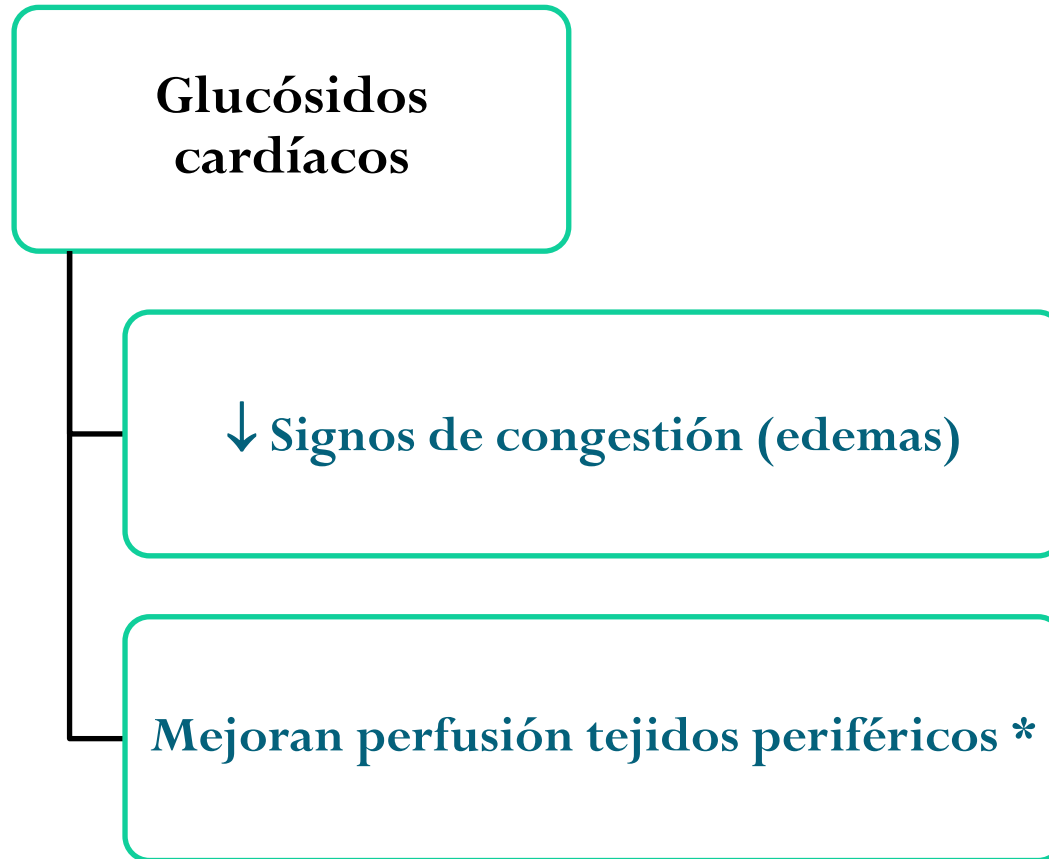
- **Aumentan la fuerza de la contracción miocárdica** (efecto inotrópico positivo) mediante el aumento de la intensidad de la interacción de los filamentos de actina y miosina del sarcomero cardíaco, haciéndola **más rápida y más corta** → **Aumento del GC para cualquier presión de llenado.**



↓ **Precarga** (↓ Tamaño y presión de llenado ventricular).

↓ **Frecuencia cardíaca y poscarga** (↓ Hiperactividad simpática y del SRAA mecanismos compensadores en la insuficiencia).

- En consecuencia



** Por revertir el proceso que da lugar al desarrollo de IC.*

- **Aumentan el GC** en el corazón insuficiente, **pero no** producen un **aumento** correspondiente en **el consumo de O₂**.
- El requerimiento de O₂ del miocardio esta determinado por:

Frecuencia cardiaca

Contractilidad cardiaca

Tensión de la pared ventricular

- Globalmente disminuyen el consumo de O₂ por parte del miocardio (incrementan la contractilidad cardiaca, pero **disminuyen la frecuencia cardiaca y la tensión de la pared ventricular**).

MECANISMO DE ACCIÓN

- El aumento de la fuerza de contracción es debido a un $\uparrow [Ca^{2+}]_i$ transitorio disponible. **Los cardiotónicos se unen a la parte extracelular de la ATPasa Na^+/K^+** de la membrana celular miocárdica **en el punto de fijación del K^+ , inhibiendo así la actividad de la bomba.**
- **Incremento $[Na^+]_i$** que activa el intercambiador Na^+-Ca^{2+} , y **aumenta la entrada de Ca^{2+} que se intercambia por el Na^+ .**
- **Resultado: aumento $[Ca^{2+}]_i$** que se almacena en el retículo sarcoplásmico, con lo que **se eleva la cantidad de Ca^{2+} liberado en cada potencial de acción**, suficiente para activar la maquinaria contráctil celular, **responsable del efecto inotrópico positivo.**

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS

- Efectos sobre el nodo A-V

- ✓ Ralentizan la velocidad de conducción a través del nodo AV (por aumento de la actividad vagal, a través de una acción sobre el SNC), prolongando el período refractario AV.
- ✓ Útiles en el control de la frecuencia ventricular en pacientes con el flutter y fibrilación auricular (taquiarritmias supra ventriculares) asociado a IC.
- ✓ Cuando la frecuencia ventricular es muy rápida, el tiempo disponible para el llenado diastólico es insuficiente. Si se prolonga el período refractario del nodo AV, aumenta el intervalo entre los impulsos y se reduce la frecuencia ventricular.

- ✓ La arritmia auricular no se ve afectada, pero la eficacia del bombeo cardíaco mejora gracias al mejor llenado ventricular.
- ✓ Se usan como antiarrítmicos para controlar la frecuencia ventricular a 60-90 latidos/min.
- ✓ A dosis más altas → bloqueo auriculo-ventricular
- Efectos sobre la automaticidad cardíaca
 - ✓ Dosis elevadas aumentan la automaticidad del tejido cardíaco (originan latidos ectópicos). Debido a que el intercambio Na^+/K^+ es electrógeno, la inhibición de la ATPasa Na^+/K^+ por los glucósidos cardíacos produce **despolarización, lo que predispone a la generación de arritmias.**

INTERACCION CON LA CONCENTRACION DE K^+ EXTRACELULAR

- Los glucósidos $\rightarrow \downarrow [K^+]_i \rightarrow \uparrow$ Toxicidad digitálica (arritmias).
- Gran importancia clínica cuando los digitálicos se asocian con diuréticos, algo frecuente en el tratamiento de la IC, puesto que la mayor parte de los diuréticos provocan hipopotasemia y, por consiguiente, potencian la tendencia de los glucósidos a provocar arritmias secundarias.

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS

Digoxina

- Administración p.o. Tiene $v_{1/2}$ plasmática prolongada → → Importante a la hora de comenzar a administrar o cuando se modifica su dosificación.
- Escasa unión a las proteínas plasmáticas y apenas es metabolizada → → Muy dependiente de la función renal.

*Estrecho margen entre la concentración plasmática terapéutica y la toxica
→ → Debe extremarse el cuidado a la hora de ajustar la dosis necesaria.*

INDICACIONES

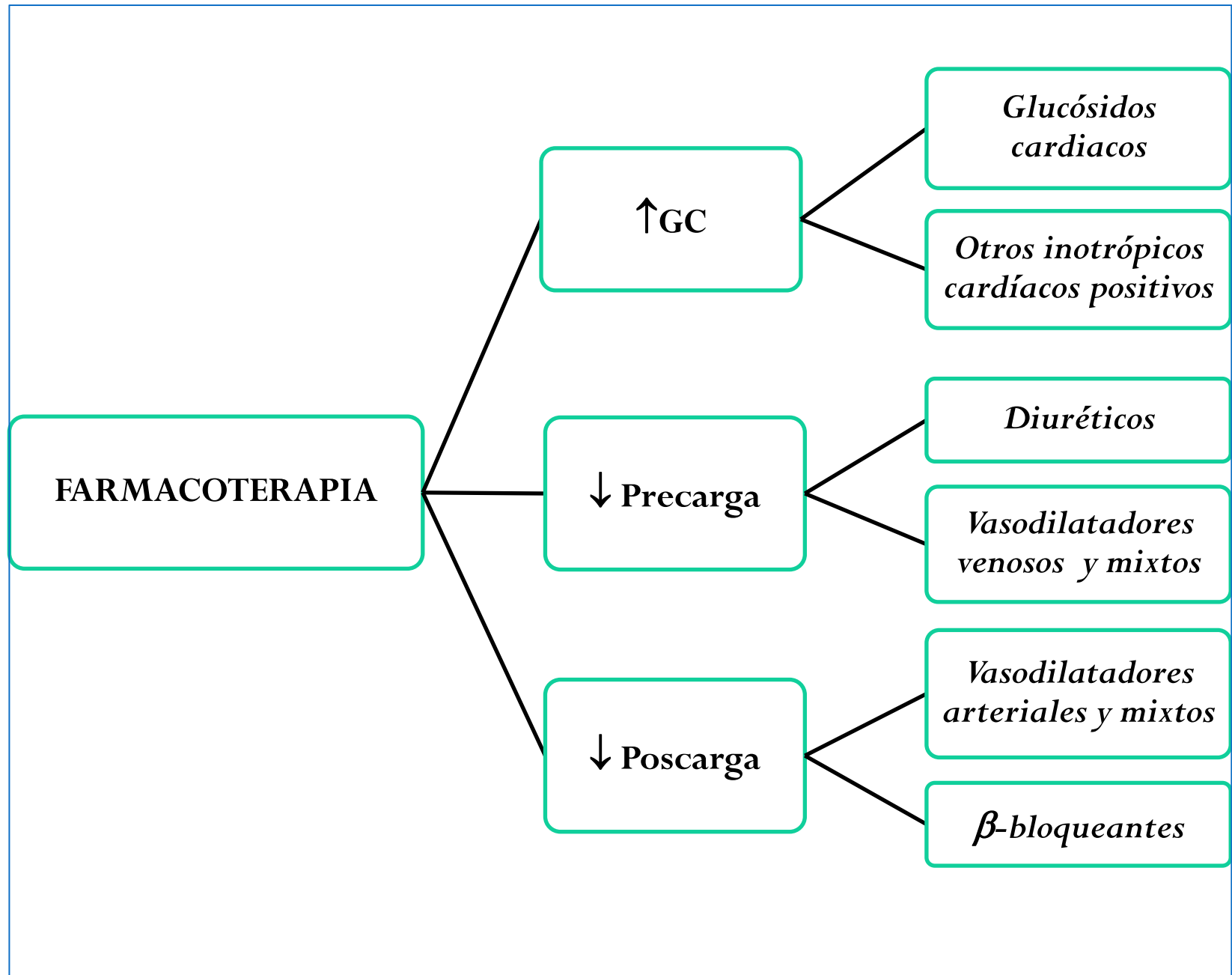
- Insuficiencia cardíaca sistólica
- **Arritmias:** En el control de la frecuencia ventricular en pacientes con flutter y fibrilación auricular, por su capacidad para alargar la duración del periodo refractario del nodo A-V.
- Los **glucósidos cardíacos**, pese a su potencial toxicidad, mejoran la situación clínica del paciente pero **no reducen la mortalidad asociada a la IC.**

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Náuseas, vómitos primeros signos de inmediata toxicidad
- Confusión, desorientación, delirios, insomnio, depresión, vértigo, cefalea.
- Alteraciones visuales y de percepción de colores (tonalidades amarillo-verdosas) visión de luces y halos coloreados.
- Arritmias: taquicardia ventricular y muerte por fibrilación ventricular
- Ginecomastia y galactorrea.

INTERACCIONES

- **Betabloqueantes:**
 - ✓ Aditivos: disminuyen la conducción A-V y pueden originar parada cardíaca.
 - ✓ Antagónicos: disminuyen su eficacia al disminuir la fuerza de contracción.
- **Fenilbutazona, fenobarbital, fenilhidantoína**, etc.. porque disminuyen sus niveles plasmáticos al aumentar su biotransformación.
- **Quinidina** porque aumentan sus niveles plasmáticos al disminuir su eliminación renal hasta en un 50%.

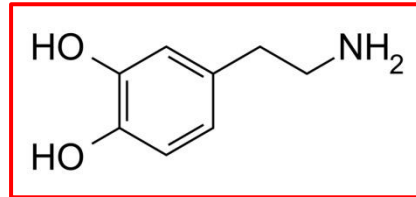


OTROS INOTRÓPICOS CARDÍACOS POSITIVOS

AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS

- Activación del receptor $\beta_1 \rightarrow \rightarrow \uparrow$ AMPc intracelular, responsable final del efecto inotrópico.
- **Agentes:** **Dobutamina y dopamina** entre otros, por sus menores efectos taquicardizantes y una gama mejorada de actividades vasculares que las hacen peculiares.
- **Uso :** Situaciones de emergencia o cuando la terapia oral no es eficaz
- **Vía i.p.** No apropiados como tratamiento crónico. La acción cronotrópica positiva y arritmógena exige prevención en el uso de estos compuestos.

Dopamina (i.p.): Efectos adrenérgicos y dopaminérgicos en función de la dosis



Dosis bajas → Acción dopaminérgica → Vasodilatación periférica (↑ flujo renal)

Dosis intermedias → Acción inotrópica (β_1) + Vasodilatadora periférica

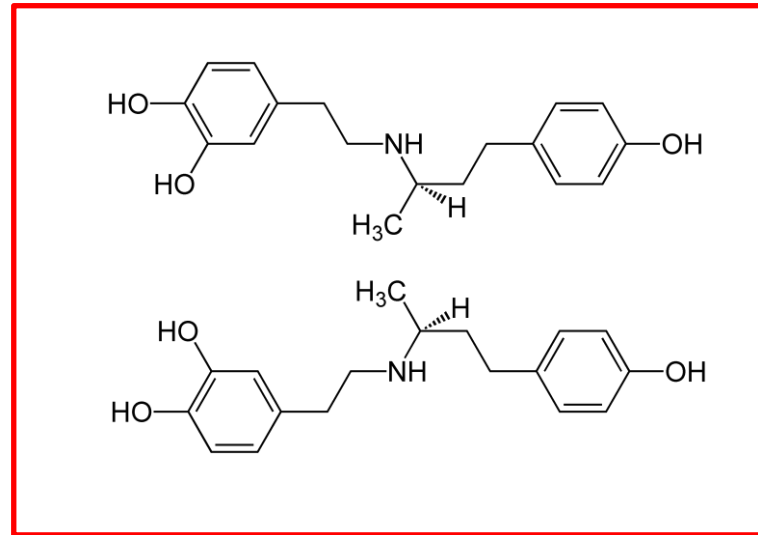
Dosis altas → Acción inotrópica (β_1) + Vasoconstrictora (α -adrenérgica).

A dosis bajas para aumentar la diuresis o cuando existe resistencia a los diuréticos

A dosis intermedias en la IC grave en pacientes con hipotensión o shock cardiogénico.

Dobutamina (i.p.): No tiene acción dopaminérgica (**vasodilatadora renal**). Acción β_1 -adenérgica + acción débil en receptores α_1 y β_2 .

A dosis terapéuticas: **acción estimulante cardíaca** (superior a la dopamina). Usada en cuadros agudos o refractarios de IC congestiva, y en insuficiencia circulatoria secundaria a deficiencias de la contractibilidad miocárdica (bajo GC). **Menos arritmógena que la dopamina.**



INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

- **Fosfodiesterasa** → → Enzima implicado en la degradación del AMP_c, esencial en el proceso de contracción celular.
- **Bloqueo FD** → → ↑ AMP_c → → ↑ Efecto inotrópico positivo, vasodilatación y relajación bronquial.
- **Amrinona y milrinona.** Inhibidores selectivos de la **fosfodiesterasa tipo III**, específica de las células miocárdicas y vasculares.
- Sus **acciones inotrópicas y vasodilatadoras** concibieron muchas esperanzas, pero a largo plazo, la mortalidad era mayor que en los grupos control. Sólo se emplean a corto plazo en cuadros agudos o refractarios de IC.

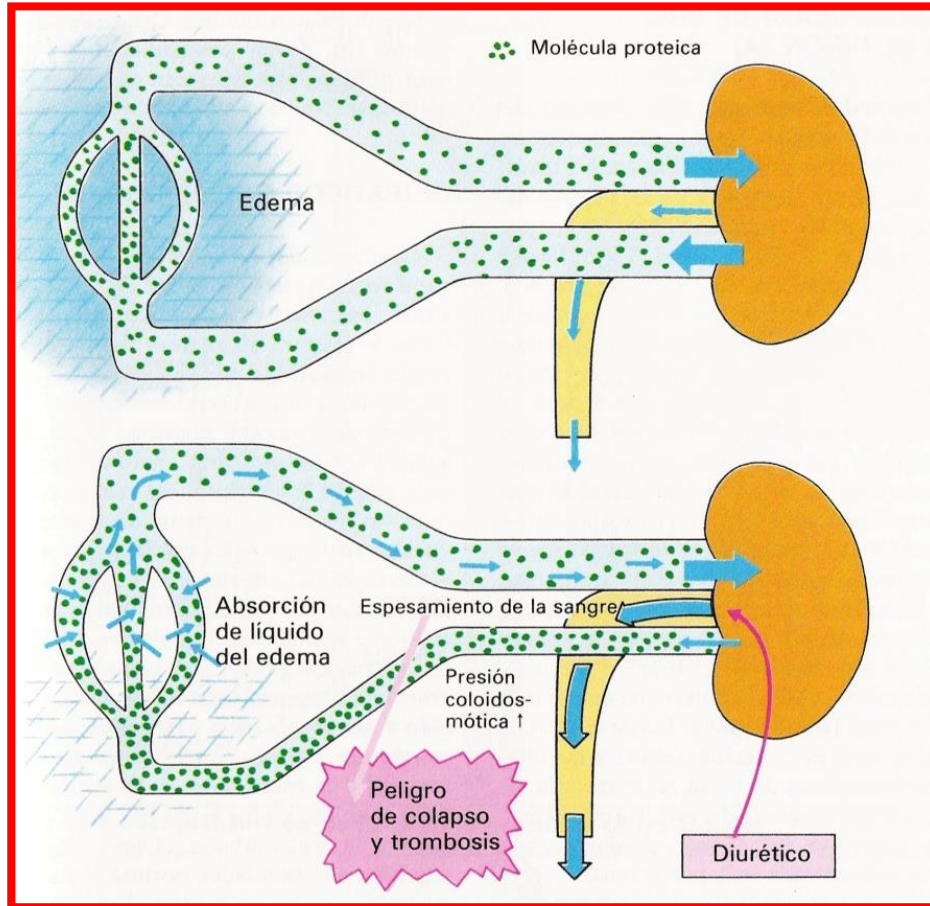
- La **amrinona**, fármaco de **acción corta**. Se administra por **vía i.v.**, útil para los fallos cardíacos agudos, graves y resistentes a otros tratamientos.
- La **milrinona**, compuesto de **acción prolongada**, que **podría administrarse por vía p.o.**, pero no se usa por su dudosa eficacia **a largo plazo**.
- Efectos 2^{ri}os molestos: náuseas, dolor abdominal y diversas reacciones de hipersensibilidad.

DIURÉTICOS

- Mejoran de los síntomas congestivos de la IC (**disnea o edema** de las extremidades inferiores).
- Promueven la excreción renal de Na^+ y H_2O , \downarrow volumen sanguíneo, \downarrow LEC, \downarrow presiones de llenado ventriculares

→ \downarrow Precarga

- Se emplean asociados con otros agentes, pues como monoterapia no controlan la sintomatología clínica.



Atlas de Farmacología. Lullmann

Diuréticos empleados en la IC

- **Diuréticos de asa** (actúan en la porción medular del asa de Henle)
 - ✓ Acido etacrínico
 - ✓ Furosemida (Seguril®)
 - ✓ Bumetanida
 - ✓ Torasemida (Dilutol®)
- **Tiazidas** (Actúan en el túbulo distal y en la porción cortical del asa de Henle)
 - ✓ Clortalidona (Higrotona®)
 - ✓ Hidroclorotiazida
 - ✓ Metolazona
- **Diuréticos ahorradores de K** (actúan en el túbulo distal y colector)
 - ✓ Espironolactona (Aldactone®)
 - ✓ Eplerenona (Elecór®)
 - ✓ Amilorida + Hidroclorotiazida (Ameride®)
 - ✓ Triamtereno

- **Diuréticos del asa:** útiles en todas las formas de IC. Son los más potentes.
- **Tiazidas:** casos leves o cuando la retención hídrica no responde de forma adecuada a los diuréticos del asa.
- **Ahorradores de K^+ :** pese a ser los menos potentes, se combinan con los anteriores para reducir las pérdida de K^+ .
- La diuréticos antialdosterónicos (**espironolactona** y **eplerenona**) recientemente han demostrado que:

↓ **Fibrosis miocárdica**

↓ **Distensibilidad ventricular**

↓ **Morbilidad y mortalidad**

Retrasan el deterioro progresivo del paciente.

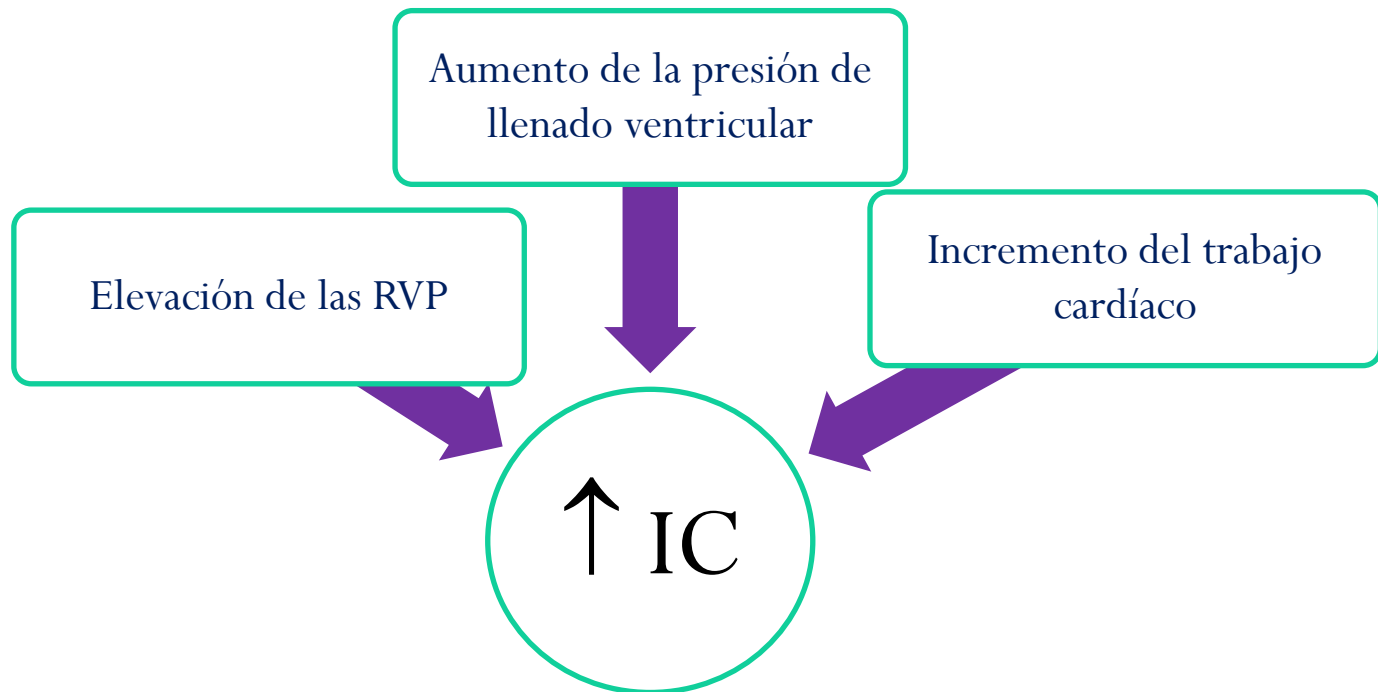
EFFECTOS SECUNDARIOS

- **Alteraciones electrolíticas** (hipopotasemia e hipomagnesemia) → **Arritmias y aumento del riesgo de intoxicación digitálica**. Usar suplementos de K^+ o diuréticos ahorradores de K^+ .
- Una excesiva diuresis en pacientes con hipotensión o pobre perfusión renal, puede **originar un cuadro hiperaldosteronismo*** secundario que no solo agrava la hipopotasemia, sino que reduce también la eficacia de los diuréticos.
- Hiperuricemia, alteración de la tolerancia a la glucosa y acentuación de dislipemias.

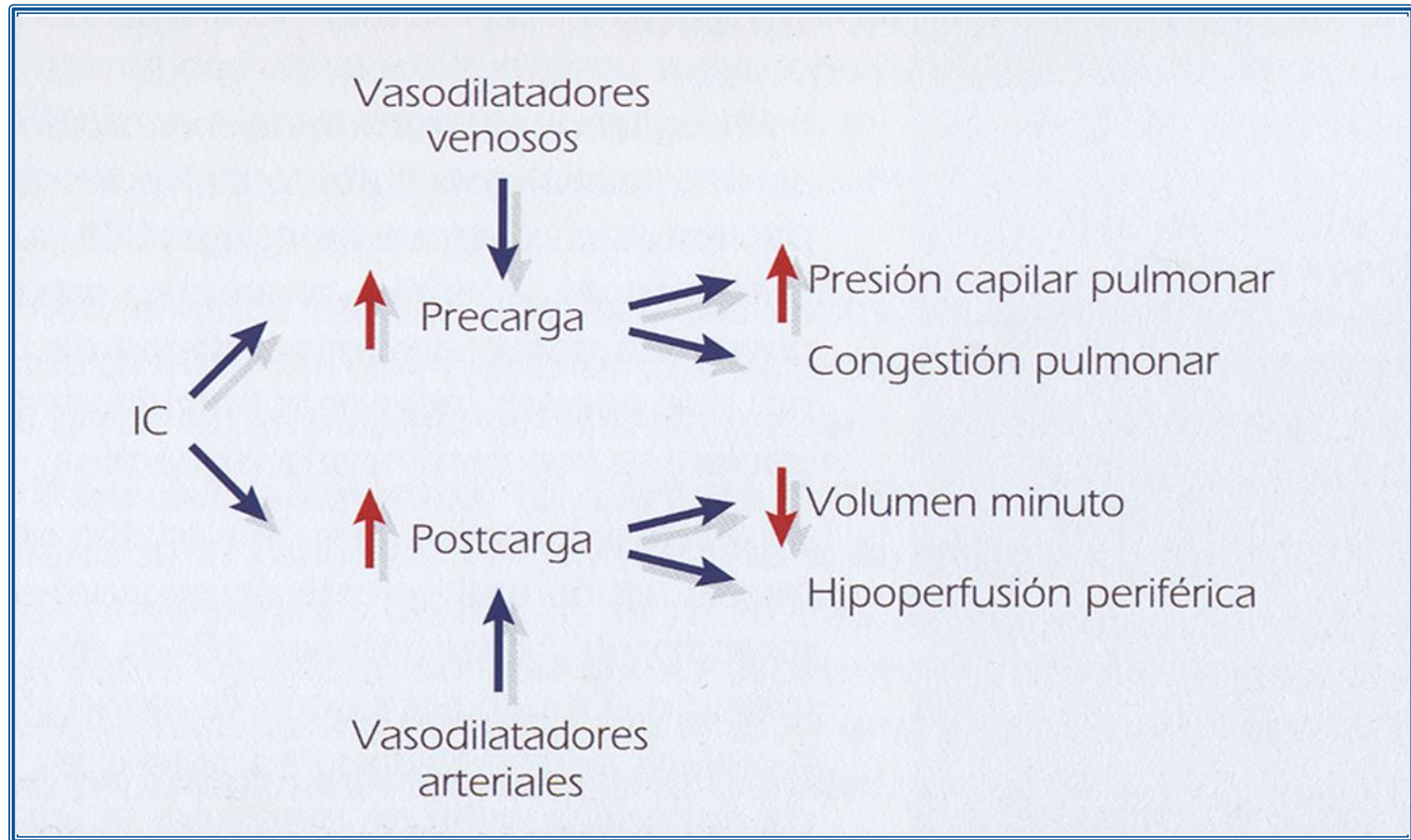
** Consiste en un aumento de la producción de aldosterona y de renina por activación del SRAA tras un descenso del volumen circulante*

VASODILATADORES

- En la IC las respuestas hemodinámicas son similares a las de un decremento de la TA por hipovolemia → → **Taquicardia y vasoconstricción**, con **desviación de sangre hacia el tórax y cerebro** para mantener la presión de perfusión en esos órganos vitales.
- Permite al organismo sobrevivir a la deshidratación/hemorragia, **pero** se adapta mal y **es nociva en la IC crónica, contribuyendo al deterioro cardíaco:**



Los fármacos vasodilatadores arteriales, venosos o mixtos son útiles en la IC porque consiguen una "descarga" o "alivio" del corazón.



BENEFICIOS VASODILATADORES

Importante avance en tratamiento de la IC

Mejoran el beneficio obtenido con los inotrópicos y diuréticos.

IECAs/ARA II
(Mixtos)

Isosorbida dinitrato +
hidralazina (Venoso y
arterial resp.)

Prolongan la supervivencia

β -BLOQUEANTES ADRENÉRGICOS

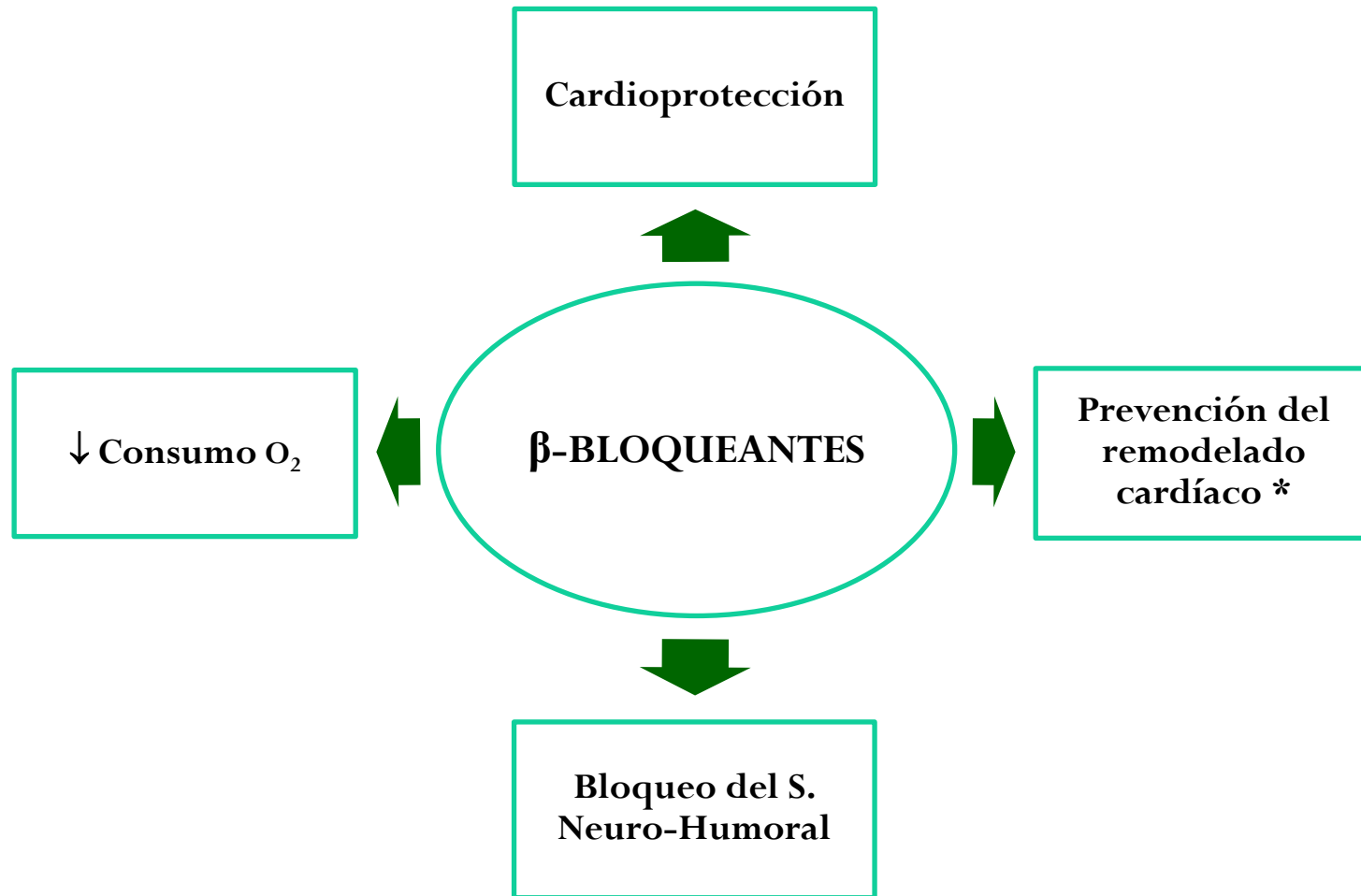
- A dosis muy bajas disminuyen la mortalidad en la IC → → Mejoría clínica a los 6 meses del inicio del tratamiento.
- Pese a sus efectos bradicardizante en pacientes con IC, los efectos a largo plazo de estos fármacos son beneficiosos, independientemente de su fracción de eyección (es mejor incluso en pacientes con fracción de eyección menor de 20).
- Los mejores resultados se han obtenido con el carvedilol, bloqueante α y β , con efectos vasodilatador directo, antioxidante y antiproliferante:

↓ Riesgo de mortalidad (65%)

↓ Riesgo de hospitalización (27%)

↓ Riesgo de hospitalización por empeoramiento de la ICC (36%)

BENEFICIOS β -BLOQUEANTES EN LA IC




* Proceso resultante de cambios en la geometría y la estructura del miocardio con aparición de tejido fibrótico acompañado de alteraciones en la contractilidad miocárdica.

Bloqueo del sistema neurohumoral

Bloqueo β_1 inhibe la liberación de renina $\rightarrow \downarrow$ Retención H_2O y Na^+

Bloqueo β_2 presináptico inhibe la liberación de noradrenalina $\rightarrow \rightarrow \downarrow$ Vasoconstricción

Bloqueo α_1 $\rightarrow \rightarrow$ Vasodilatación arterial y periférica.



Los BB son útiles en el tratamiento de la IC crónica porque evitan la progresión del proceso derivado de la estimulación neurohumoral crónica y mejoran la mortalidad.

FARMACOTERAPIA USUAL EN LA IC

Disfunción ventricular: IECA / ARAII

Casos leves: IECA / ARA II + betabloqueante + diurético

Casos más graves: IECA / ARA II + betabloqueante + diurético + digoxina

Casos muy graves: otras medidas (anticoagulantes, trasplantes) + infusiones periódicas de dobutamina (de escaso valor práctico).