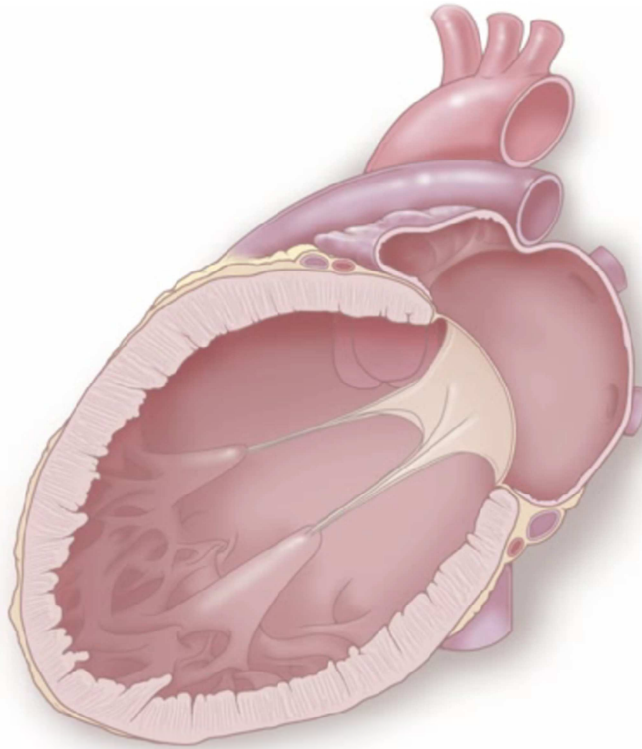


# FALLO CARDÍACO: CONSIDERACIONES BÁSICAS DEL TRATAMIENTO



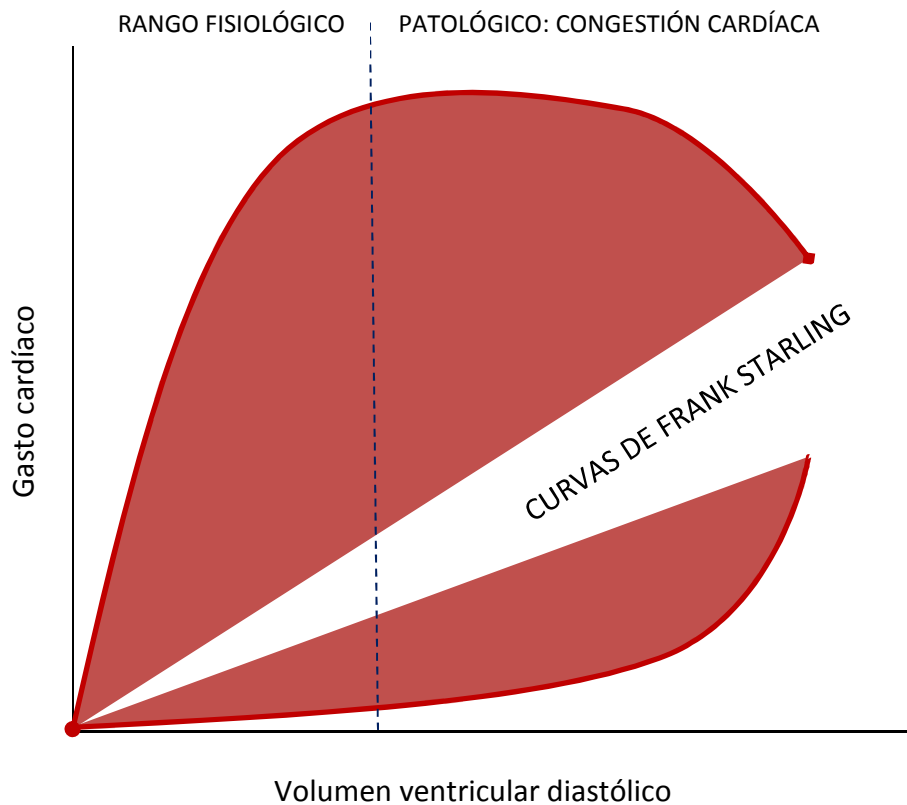
Ante un paciente con disnea, fatiga y edema (periférico o pulmonar) se debe considerar la posibilidad (muy probable) de que sufra un fallo cardíaco de gravedad variable. En función de las circunstancias en las que experimente fatiga (tras ejercicio intenso, moderado o en reposo) el fallo cardíaco se cataloga como leve, moderado o grave.

La [New York Heart Association](#) (NYHA) ha establecido una gradación entre I y IV para el diagnóstico de fallo cardíaco, siendo el I el más leve, y IV el más grave.

El fallo cardíaco suele aparecer tras un infarto agudo de miocardio; pero también puede ser consecuencia de hipertensión persistente, *valvulopatías*, anemia grave,

hipertiroidismo, alcoholismo, o hipertensión pulmonar por hipertrofia ventricular derecha (*cor pulmonale*<sup>1</sup>).

Ley de Frank Starling: gasto cardíaco *versus* volumen ventricular diastólico. Cuanto mayor es la carga cardíaca al final de la diástole (volumen ventricular diastólico) mayor es la fuerza de contracción (expresada mediante el gasto cardíaco). Esto ocurre dentro de un rango de valores; cuando se superan estos límites, la bomba cardíaca comienza a ser insuficiente para responder a las exigencias de la mayor precarga cardíaca. En esta situación el volumen al final de la diástole aumenta a la vez que disminuye el gasto cardíaco: el corazón comienza a congestionarse. Se produce el cuadro patológico: *insuficiencia cardíaca congestiva*.

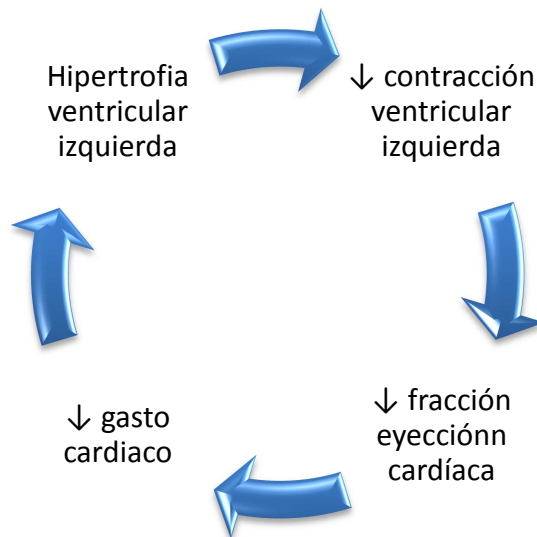


---

<sup>1</sup> *Cor pulmonale*, es un término común, derivado de *cor* (abreviatura latina de corazón, *cordis*; y *pulmonale*, pulmonar).

Conceptualmente, el fallo cardíaco es un fracaso del bombeo de sangre desde el corazón a los tejidos periféricos. Una perfusión insuficiente compromete el suministro de oxígeno y nutrientes indispensables para un metabolismo adecuado.

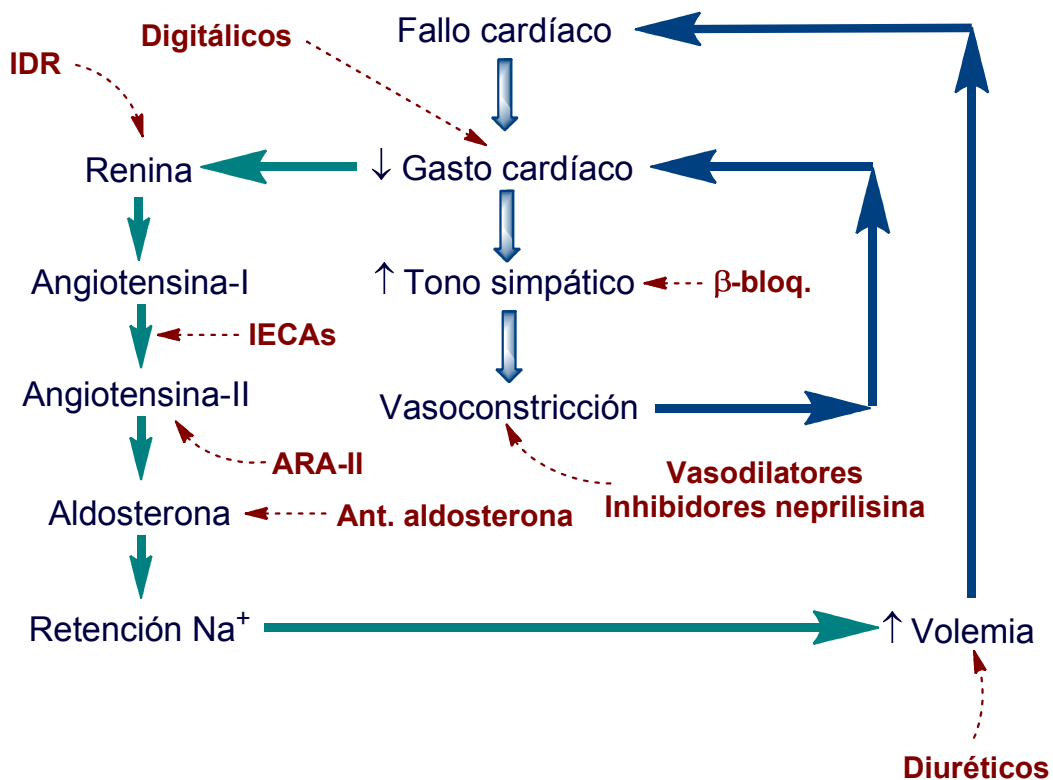
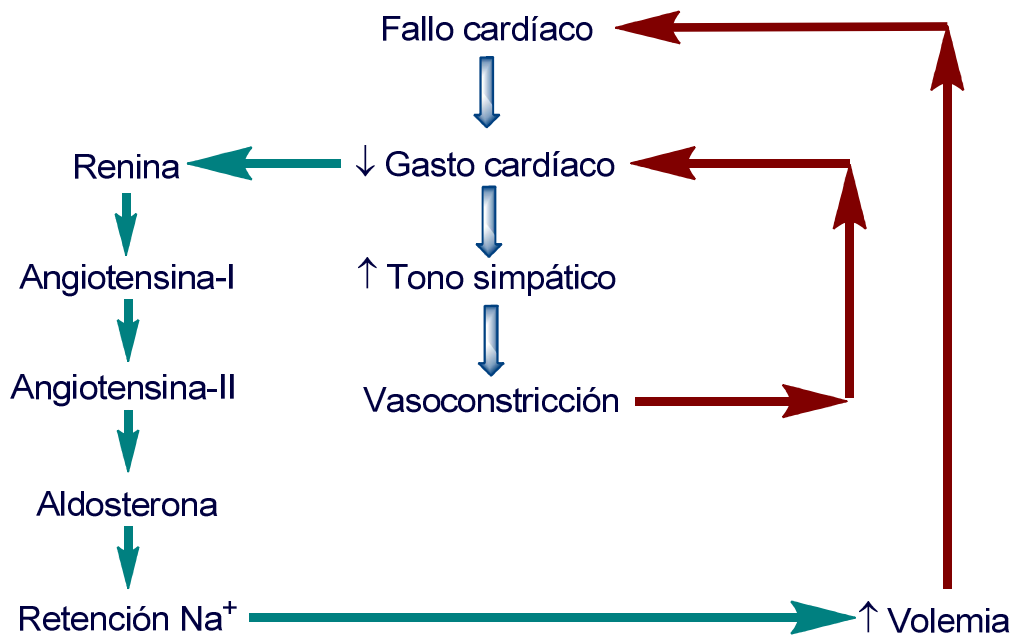
La electrocardiografía puede identificar qué ventrículo (derecho o izquierdo) se halla más afectado, aun cuando ambos suelen verse implicados en diverso grado. De sólo, el ventrículo izquierdo (el mayor) aumenta su tamaño con la consiguiente disminución de la eficiencia de contracción. Como consecuencia disminuye la fracción de eyección<sup>2</sup> y, en última instancia, el gasto cardíaco<sup>3</sup>. Esta secuencia es habitual tras un infarto de miocardio.



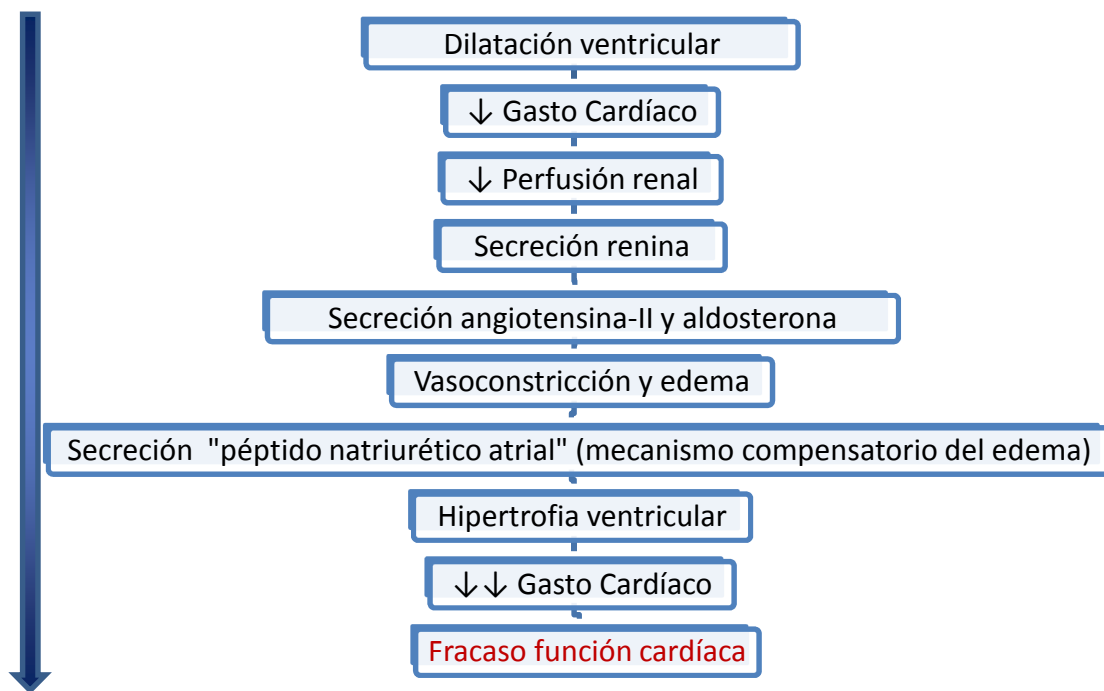
---

<sup>2</sup> Fracción de eyección cardíaca: diferencia porcentual entre el volumen al inicio de la sístole y la final de la diástole), normalizado respecto al volumen al inicio de la sístole.

<sup>3</sup> Gasto cardíaco: volumen de sangre que el corazón bombea cada minuto. Se calcula multiplicando la fracción de eyección por la frecuencia cardíaca.



**IDR: Inhibidores Directos de la Renina**  
**IECAs: Inhibidores Enzima de conversión de Angiotensina-I**  
**ARA: Antagonistas Receptor Angiotensina-II**  
**β-bloq.: bloqueantes del receptor β adrenérgico**



Algunos pacientes (comúnmente ancianos) mantienen una fracción de eyección normal en reposo, pero sufren dilatación del ventrículo, y éste no puede acomodarse a la mayor exigencia derivada de un ejercicio incluso moderado. Se dice que estos pacientes padecen disfunción diastólica, una condición que prelude un fallo cardíaco.

La disfunción diastólica da lugar a una insuficiente contracción del músculo cardíaco durante la sístole, con la consecuente disminución del gasto cardíaco. El organismo responde con un mayor tono simpático si bien este efecto está limitado porque el corazón ya trabaja en condiciones máximas. El corazón responde de la única manera que le queda, incrementando la frecuencia cardíaca (acción *cronotropa* positiva).

Una de las consecuencias es una menor perfusión renal, ante la cual se produce la activación compensatoria del sistema «renina→angiotensina→aldosterona». Esto conduce a vasoconstricción y retención de fluidos (edema).

Además se produce la secreción del «péptido natriurético atrial», con acciones vasodilatadoras y *natriuréticas*. El organismo trata de reducir, de esta guisa, el edema.

Estos mecanismos compensatorios logran mantener a corto plazo el gasto cardíaco. Pero, a la larga, la activación persistente del «eje renina-angiotensina-aldosterona» y

el incremento (limitado) del tono simpático, agravan la hipertrofia ventricular, conduciendo al fracaso cardíaco.

El tratamiento integral del fallo cardíaco se dirige a mantener el gasto cardíaco y a reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la progresión de esta condición.

Varias intervenciones no farmacológicas son fundamentales: reducción de peso, restricción de sal, ejercicio moderado y vacunación anual contra la gripe y quinquenal contra el neumococo. La anemia puede ser causa y consecuencia del fallo cardíaco, debiendo corregirse de modo adecuado.

Los medicamentos usados en el tratamiento del fallo cardíaco pertenecen a alguno de los siguientes grupos farmacológicos:

- 1ª.-Diuréticos (*tiazídicos*, «de techo alto» y «antagonistas de la aldosterona»)
- 2ª.-«Inhibidores del enzima de conversión de angiotensina» (IECAs)
- 3ª.-«Antagonistas del receptor de la angiotensina-II» (ARA-II)
- 4ª.- Asociación de ARA-II con «antagonistas de la enzima neprilisina» (*valsartán+sacubitril*)<sup>4</sup>
- 5ª.-«Bloqueantes de la renina» (*aliskireno*)
- 6ª.-β-Bloqueantes
- 7ª.-Glucósidos cardíacos (digoxina y análogos)
- 8ª.-Vasodilatadores
- 9ª.-Miscelánea

## DIURÉTICOS

Son una de las vigas maestras en que se sostiene el abordaje farmacológico del tratamiento del fallo cardíaco.

Dan lugar a un control sintomático del edema, pulmonar y/o periférico, a la vez que logran un rápido alivio de la disnea.

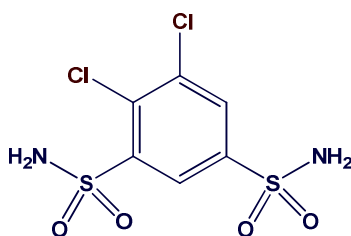
---

<sup>4</sup> Consultar informe técnico: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/entresto-asociacion-de-valsartan-y-sacubitril-para-el-tratamiento-del-fallo-cardiaco> (página web del autor: [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)).

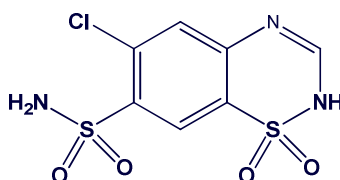
El primer diurético con estructura de *tiazida* fue la *clorotiazida*, introducida en el año 1957.

*George De Stevens*, a la sazón en Laboratorios *Ciba*, reemplazó en el matraz de reacción el disolvente *ácido fórmico* usado para la síntesis de *clorotiazida* por *formaldehído*. Obtuvo así *hidroclorotiazida*<sup>5</sup>. Ésta mostró una potencia un orden de magnitud superior (10 veces más potente) que *clorotiazida*. Se han sintetizado otras *tiazidas*, pero la *hidroclorotiazida* sigue siendo la más empleada.

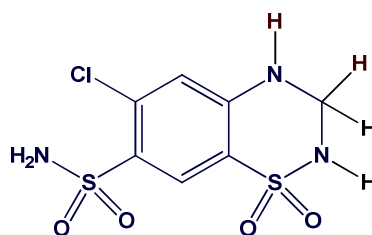
La *hidroclorotiazida* es el diurético que suele prescribirse en primer lugar, además de formar parte de muchos preparados en asociación con IECAs o ARA-II.



**Diclorfenamida**  
4,5-diclorobenceno-1,3-disulfonamida



**Clorotiazida**  
6-Cloro-2H-benzo[e][1,2,4]tiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido

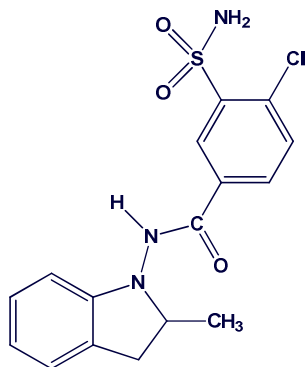


**Hidroclorotiazida**  
6-Cloro-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2,4]tiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido

---

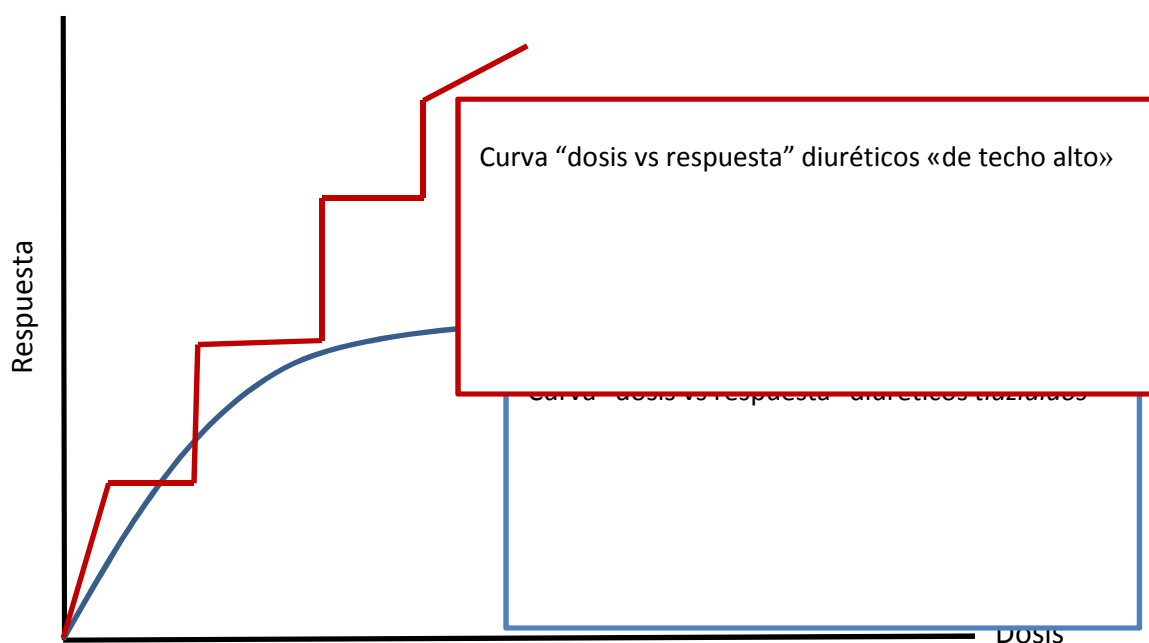
<sup>5</sup> De Stevens G., et al. Dihydrobenzothiadiazine dioxides with potent diuretic effects. *Experientia* 1958; **14**: 43.

*Indapamida* es también un «diurético tipo tiazida», pero su indicación es el tratamiento de la hipertensión arterial, no la insuficiencia cardíaca.



**Indapamida**  
**4-Cloro-N-(2-metilindolin-1-il)-3-sulfamoilbenzamida**

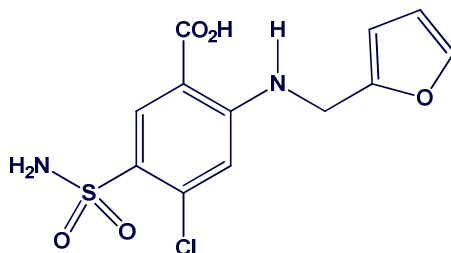
La función “dosis vs respuesta” con los diuréticos tipo *tiazida* es muy plana (una asíntota). Por ello estos fármacos tienen una dosis máxima, más allá de la cual no se logran beneficios adicionales, pero aparecen efectos adversos. Algunos de los efectos adversos notificados con este grupo farmacológico (hipotensión, *hipokalemia*, reducción de la filtración glomerular y deshidratación) eran consecuencia bien de la administración de dosis excesivas (innecesarias) o resultado de interacciones farmacológicas (evitables).



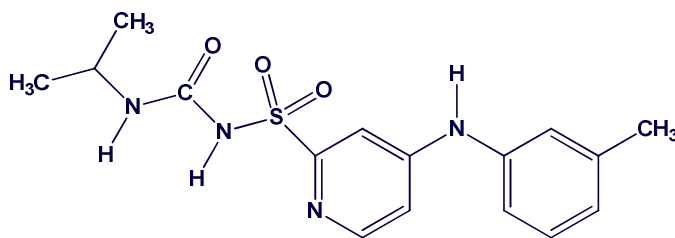


Si no es suficiente con *hidroclorotiazida*, se puede recurrir a un «diurético de techo alto» (también denominados genéricamente «diuréticos de asa»<sup>6</sup>). Los dos clásicos son *furosemida* y *torasemida*.

La *furosemida* y *torasemida* logran una diuresis mucho mayor que cualquier otro diurético (de ahí la denominación “de techo alto”). La función “dosis vs respuesta” es escalonada, dentro de un amplio rango de dosificación. Son efectivos incluso en situaciones de insuficiencia renal grave (aclaramientos de creatinina entre 5 y 25ml/minuto<sup>7</sup>), situación en la que los demás medicamentos diuréticos son ineficaces. La *furosemida* se excreta en riñón (donde ejerce su acción farmacológica) sin metabolizar. Se usa en un amplio rango de dosis (20 a 120mg, vía oral o parenteral). En emergencias tales como edema pulmonar con insuficiencia renal se pueden administrar hasta 500mg.



**FUROSEMIDA (Frusemida en algunos textos americanos)**  
**Ácido 4-cloro-2-((furan-2-ilmetil)amino)-5-sulfamoilbenzóico**



**TORASEMIDA**  
**N-(isopropilcarbamoil)-4-(m-tolilamino)piridina-2-sulfonamida**

---

<sup>6</sup> «Diuréticos de asa» debido a que la rama ascendente del asa de *Henle* es su lugar de acción.

<sup>7</sup> El aclaramiento normal de creatinina es 125ml/minuto (igual a la filtración glomerular). La creatinina se filtra en los glomérulos renales sin reabsorción ulterior en el resto de la nefrona.

La sustitución del segundo sustituyente sulfonamida de la *diclorfenamida* por un grupo carboxilo, junto a la sustitución de un átomo de cloro por un grupo voluminoso (2-*furanil-metilamino*) condujo a la síntesis de la *furosemida*, con un novedoso mecanismo de acción, primer representante del grupo farmacológico de los denominados «diuréticos de techo alto» (o «diuréticos de asa»). *Furosemida* se introdujo en terapéutica en el año 1962. Una década más tarde *Laboratorios Leo* introdujo un análogo de la *furosemida*, más potente (mol vs mol), la *bumetanida*. Dosis de *bumetanida* en el rango 1 a 4mg son equiparables con la administración de *furosemida* en el rango de dosis de 40 a 160mg. *Bumetanida* es menos *ototóxico* que *furosemida*, pero da lugar a una incidencia más elevada de calambres musculares.

Otro «diurético de techo alto» (*piretanida*) no se considera en este informe porque no está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

*Torasemida* se prescribe en la actualidad de manera demasiado liberal, no representando ventaja alguna en relación a los muy experimentados «diuréticos tiazídicos». Es un claro ejemplo del resultado de la promoción de la industria farmacéutica.

Los efectos adversos de los «diuréticos de techo alto» solo se hacen evidentes cuando se administran dosis elevadas, dando lugar a signos tales como *hiponatremia* e *hipokalemia*, que se expresan en síntomas como deshidratación, vértigo, hipotensión postural y síncope.

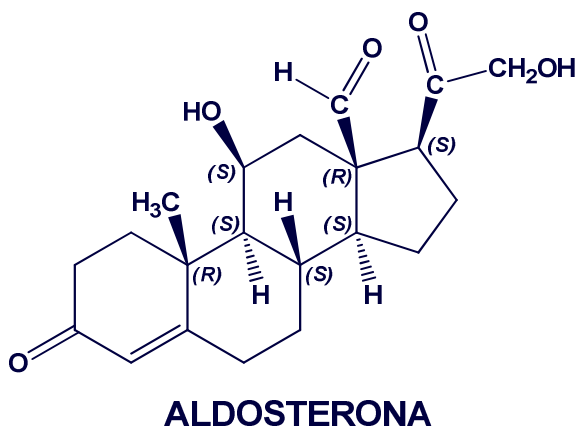
A concentraciones > 50µg/ml se puede producir *tinnitus*<sup>8</sup>, vértigo e incluso sordera irreversible.

Los diuréticos tipo *tiazida* y los «diuréticos de techo alto» continúan siendo una estrategia fundamental en el tratamiento del edema debido a fracaso de la función cardíaca. Estos fármacos consiguen una mejoría de la hemodinámica cardiovascular con el subsiguiente alivio sintomático. Sin embargo no se ha demostrado un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia.

---

<sup>8</sup> *Tinnitus*: cualquier sonido (zumbido, timbre, etc.) en el oído.

El tercer eslabón en el tratamiento diurético lo constituyen los «antagonistas del receptor de aldosterona» (*espironolactona* y *eplerenona*). Los «antagonistas del receptor de la aldosterona» (abreviadamente «antagonistas de la aldosterona») consiguen aumentar la supervivencia de los pacientes con fallo cardíaco, como se ha demostrado a partir de dos estudios clínicos: RALES<sup>9</sup> (para la *aldosterona*) y EPHEUS<sup>10</sup> (para la *eplerenona*).



La aldosterona se aisló a partir de *Eucortone*<sup>®</sup>, un extracto de glándulas adrenales que *Allen* y *Hanbury* habían logrado patentar. A partir de este extracto se aislaban más de treinta sustancias. Sin embargo, el solvente remanente mantenía actividad fisiológica sobre el balance de sodio. Un

elegante trabajo (1948) de *Tait* y *Simpson*, en el que usaron radioisótopos y técnicas entonces novedosas, como cromatografía y electroforesis, dio por resultado el aislamiento tres años más tarde (1951) de una hormona que daba lugar a retención de  $\text{Na}^+$ . En un principio se le denominó *electrocortona*; y, más tarde, tras desentrañarse su

<sup>9</sup> RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*): 1.663 pacientes con NYHA clase III (70%) o IV (30%) y fracción de eyección <35%, fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos, uno de los cuales recibió 25mg diarios de *espironolactona* (*Aldactone*<sup>®</sup>), además de su tratamiento habitual (IECAs, «diuréticos de asa», digoxina (en muchos pacientes) y  $\beta$ -bloqueantes (en el 11% de los participantes). Al finalizar el período de estudio (2 años), se estimó una reducción de la mortalidad del 30%.

<sup>10</sup> EPHEUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*): 6.632 pacientes con infarto agudo de miocardio complicado con disfunción ventricular y posterior fallo cardíaco, se distribuyeron de modo aleatorio en dos grupos, recibiendo uno de los brazos de estudio dosis de 25mg o 50mg diarios de *eplerenona*, junto con la medicación prescrita. El periodo de seguimiento fue de 16 meses. En el cohorte tratado con *eplerenona* se observó una disminución de la mortalidad global del 15%; reducción de la mortalidad de causa cardiovascular: 17%; y disminución de las hospitalizaciones: 29%.

estructura química<sup>11</sup>, pasó a denominarse con el nombre que ha perdurado, aldosterona.

El mecanismo de acción de los «antagonistas del receptor de aldosterona» está muy bien explicado en un trabajo publicado en la revista *The Lancet*<sup>12</sup>. Una secreción excesiva de *aldosterona* (a consecuencia de la actividad sostenida de la síntesis de renina) da lugar a fibrosis cardíaca que termina causando arritmias. Este grupo de medicamentos no da lugar a retención de Na<sup>+</sup> (y en consecuencia, ni edema ni aumento de la volemia).

El efecto indeseado más frecuente con «antagonistas del receptor de aldosterona» es ginecomastia en hombres (aproximadamente el 10%) y dolor mamario (mujeres). Este efecto adverso es motivo de interrupción del 2% aproximadamente de los tratamientos que se instauran. Sin embargo, el riesgo de ginecomastia no es un argumento contrario a la prescripción de *espironolactona* y *eplerenona* en hombres con fallo cardíaco por la relación favorable en la relación beneficio vs riesgo, estimada en términos de morbilidad y mortalidad.

Otro riesgo con los «antagonistas del receptor de aldosterona» es la *hiperkalemia* (a estos fármacos se les denominaba antes «diuréticos ahorradores de K<sup>+</sup>»). La probabilidad de *hiperkalemia* es mayor si el aclaramiento de creatinina basal es bajo. En general se consideran criterios de exclusión para la prescripción de «antagonistas del receptor de aldosterona» una concentración de K<sup>+</sup> en suero > 5mmol/l, y/o, una creatinina sérica >220mcmol/l (220μmol/l).

Los tres grupos de diuréticos (*tiazidas*, «diuréticos de techo alto» y «antagonistas de la aldosterona») actúan en diferentes lugares de la nefrona<sup>13</sup>.

---

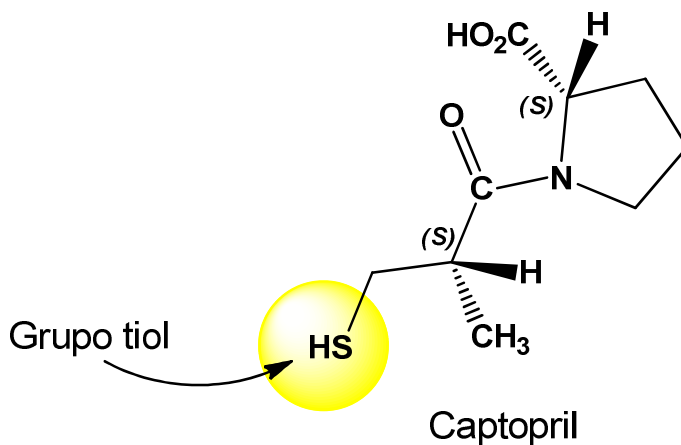
<sup>11</sup> Simpson S.A., Tait J.F., Wettein A., et al. Aldosteron. Helv. Chim. Acta 1954; **37**: 1163.

<sup>12</sup> Richards AM., Nicholls MG. Aldosterone antagonism in heart failure. The Lancet 1999; **354** (9181) 789-90.

<sup>13</sup> Nefrona es la unidad funcional renal.

## «INHIBIDORES DEL ENZIMA DE CONVERSIÓN DE ANGIOTENSINA» (IECAS)

Los «inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina» inhiben enzimas con actividad *quininasa*, incluyendo la «enzima de conversión de angiotensina». Los efectos adversos más comunes son una extensión de su mecanismo de acción. La inhibición de la actividad enzimática tipo *quininasa*, incrementa la actividad de la *bradiquinina* sobre los axones de las fibras nerviosas que inervan el tejido pulmonar desencadenando tos; mientras la hipotensión es consecuencia de la vasodilatación reactiva a la vasoconstricción inicial por la mayor concentración de angiotensina-II.



Ácido (S)-1-((S)-3-mercapto-2-metilpropionil)pirrolidin-2-carboxílico

Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia incluyen: insuficiencia renal, *hiperpotasemia*, hipotensión tras la 1ª dosis, tos y, más raramente *angioedema*. Las reacciones dermatológicas son más comunes con *captoprilo*, achacadas al sustituye *tiol* (sinonimias: *mercapto* o *sulfidriilo*).

A mediados del siglo XIX, *Tiergerstedt* y *Bergman* aislaron a partir de extractos crudos de riñón un factor *hipertensor*. Casi un siglo después, a mitad de la década de 1940, se dedujo la naturaleza peptídica de este *factor hipertensor* (*angiotensina-II*), al mismo tiempo que se demostró su origen por acción catalítica de la renina sobre un precursor inactivo (*angiotensina-I*).

Durante la década de 1950 se dedujo que esta sustancia (*angiotensina-II*) era un *octapéptido* sintetizado por clivaje enzimático de un *decapéptido* inactivo

(*angiotensina-I*<sup>14</sup>). La conversión de la *angiotensina-I* hasta *angiotensina-II* es catalizada por una enzima distinta a la *renina*, con características de una *metaloproteasa* (siendo en zinc el metal asociado a esta enzima). Esta enzima (ACE<sup>15</sup>) fue finalmente purificada por un grupo de investigación dirigido por *Leonard T. Skeggs*. *John Laragh* demostró a comienzos de la década de 1970 la importancia de este sistema de activación enzimática en el desarrollo de hipertensión.

La aplicación práctica de los hallazgos mencionados se debió al brasileño *Sergio Ferreira*. En el año 1965 descubrió que el veneno de la serpiente *Bothrops jaracaca* contenía péptidos que potenciaban la acción del *nonapéptido bradiquinina*, a los que, por esa razón denominó *Bradiquinin Potentiating Factors* (BPF). Descubrió que estos péptidos inhibían la degradación del enzima encargada de hidrolizar la *bradiquinina*, potenciando su acción. Muy poco tiempo después se halló que los extractos crudos del veneno de esta serpiente también inhibían la actividad del enzima *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) [se inhibía la conversión *angiotensina-I* → *angiotensina-II*]<sup>16</sup>.

*Erwin G. Erdöss* (universidad de *Chicago, Illinois*) demostró que tanto la *angiotensina-I* como la *bradiquinina* son sustratos del enzima ACE.

Los BPF (*Bradiquinin Potentiating Factors*), a veces conocidos en el ámbito científico como «péptidos de Ferreira», constituyeron una herramienta muy útil para estudiar la enzima ACE. Su naturaleza peptídica (imposibilidad de administración *per os*) los hacía inviables como potenciales medicamentos antihipertensivos. A partir del conocimiento adquirido sobre la interacción entre los sustratos fisiológicos (*bradiquinina*, *angiotensina-I*) del enzima, y de su analogía con la enzima digestiva bovina *carboxipeptidasa-A*, se inició una nueva línea de investigación de moléculas inhibitoras del enzima.

---

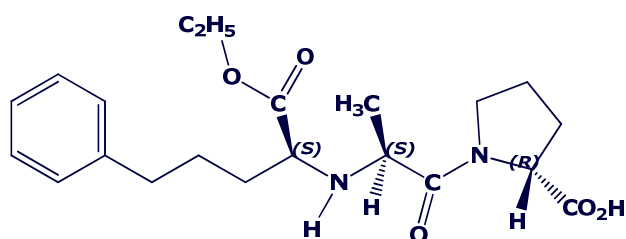
<sup>14</sup> En un principio a la *angiotensina-II* se le denominaba *hipertensina*.

<sup>15</sup> ACE, del acrónimo en inglés *Angiotensin Converting Enzyme*.

<sup>16</sup> Ng, KKF, Vane JR. *Nature* 1968; **218**: 114 // Bakhle YS. *Nature* 1968; **220**: 919.

Partiendo de la interacción entre un antagonista<sup>17</sup> (*ácido 2-bencilsuccínico*) y la enzima *carboxipeptidasa-A* bovina, un grupo de investigación de Laboratorios *Squibb*<sup>18</sup> desarrolló el que sería primer fármaco «inhibidor del enzima de conversión de angiotensina»: *captoprilo*, aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana en el año 1981<sup>19</sup>.

Al objeto de eliminar los principales efectos adversos del *captoprilo* (*disgeusia*, tos seca) un grupo de investigación dirigido por *Arthur A. Patchett*, de *Merck*, preparó análogos carentes del grupo *tiol* del *captoprilo*<sup>20</sup>.



**ENALAPRILLO**  
**Ácido (R)-1-((S)-2-(((S)-1-etoxi-1-oxo-5-fenilpentan-2-il)amino)propanoilo)pirrolidino-2-carboxílico**

Una de las modificaciones del *captoprilo* en el que el grupo *tiol* se sustituye por un grupo *carboximetilamino*, a la vez que se mantiene la estructura del aminoácido prolina como parte de la estructura molecular, condujo al *enalaprilo*<sup>21</sup>, aprobado por la FDA norteamericana en el año 1985.

---

<sup>17</sup> Byers LD., Wolfenden R. Binding of the by-product analog benzylsuccinic acid by carboxypeptidase-A. *Biochemistry* 1973; **12**: 2070-2078.

<sup>18</sup> En la actualidad *Britol Myers Squibb*.

<sup>19</sup> Patchett A, et al. (el trabajo está firmado por 27 autores, algo inusual). A new class of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nature* 1980; **288**: 280-283.

<sup>20</sup> El hecho de que la tos seca fuera consecuencia de la presencia del grupo *tiol* partía de la observación de que la *penicilamina* (*dimetilcisteína*), comercializada por *Merck* para facilitar la excreción del exceso de cobre en los pacientes con *enfermedad de Wilson*, causaba el mismo efecto. [La *enfermedad de Wilson* es una degeneración hepática causada por trastornos del metabolismo del cobre y disminución de la *ceruloplasmina*].

<sup>21</sup> El *enalaprilo* es, de hecho, un *profármaco*, siendo el *enalaprilato* el verdadero principio activo.

La sustitución del aminoácido *alanina* por lisina condujo a la síntesis de *lisinopriilo*, autorizado por la FDA en 1987.

Las potenciales reacciones de hipersensibilidad abarcan eritema, supresión de la médula ósea, alveolitis y hepatitis.

Administrados durante el 2º o 3º trimestre del embarazo conllevan riesgo de *teratogenicidad* (retraso del crecimiento del feto, *oligohidramnios*<sup>22</sup>, *hipocalvaria*<sup>23</sup> e hipoplasia pulmonar fetal). Además existe la posibilidad de anuria neonatal potencialmente mortal.

Este grupo de medicamentos administrados bien en régimen de monoterapia o asociados a una dosis fija de *hidroclorotiazida*, alivian la disnea y mejoran la tolerancia al ejercicio. Varios estudios han demostrado que los IECAs aumentan (estadísticamente) la supervivencia y frenan la progresión del fallo cardiaco.

El estudio SOLV mostró que *enalapriilo* protege frente al infarto de miocardio, angina inestable y muerte por paro cardíaco, tanto en pacientes asintomáticos como en aquellos con sintomatología de fallo cardíaco.

Todos los pacientes con disfunción ventricular izquierda durante la sístole deberían recibir tratamiento con un IECA a una dosis fija<sup>24</sup>, no en función de la que consigue el alivio de la sintomatología.

De manera general las dosis de IECAs habitualmente prescritas han sido inferiores a las que se han demostrado beneficiosas en los estudios clínicos previos a la comercialización. Estos estudios excluyeron por razones de seguridad la participación de pacientes ancianos y aquellos con insuficiencia renal. El hecho de que la mayoría de los pacientes susceptibles de recibir estos fármacos se encuadrasen en alguno de estos

---

<sup>22</sup> *Olioghidramnios*: cantidad inferior a la normal de líquido amniótico (0-200ml durante el 3º trimestre del embarazo). El *oligohidramnios* se asocia con retraso de crecimiento fetal, normalmente debido a fallo renal.

<sup>23</sup> *Hipocalvaria*: Retraso en la formación del hueso craneal del feto.

<sup>24</sup> A la dosis estudiada en los ensayos clínicos.



grupos determinó que se considerara prudente la utilización de dosis más bajas en la praxis clínica<sup>25</sup>.

Un estudio (ATLAS<sup>26</sup>) comparó la eficacia de distintas dosis de *lisinopriilo* en lo referente al riesgo de muerte u hospitalización por agravamiento del fallo cardíaco<sup>27</sup>. El grupo de pacientes tratados con la dosis más elevada tuvo una mortandad un 8% inferior en relación al brazo de estudio que recibió las dosis más bajas; la reducción fue de un 12% cuando se utilizó como criterio de valoración «muerte y hospitalización» por cualquier causa; y del 24% cuando se tuvo en cuenta el riesgo de hospitalización por agravamiento de fallo cardíaco. Dos efectos adversos (vértigo e insuficiencia renal) fueron más frecuentes con la dosis más elevada. Sin embargo el porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio por yatrogenia fue independiente de la dosis prescrita. Se concluye, pues, que lo correcto es administrar la dosis más elevada (usada en los ensayos clínicos). La única limitación es la tolerancia individual al tratamiento. La crítica que puede realizarse del diseño del estudio ATLAS es que en el brazo de estudio con las dosis más bajas el número de participantes fue demasiado pequeño, y se consideró excesivo el número de pacientes incluidos en el grupo de estudio que recibió las dosis más altas.

## **ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA» (ARA-II)**

Los «antagonistas del receptor de angiotensina-II» (ARA-II) se han propuesto como alternativa a los «inhibidores del enzima de conversión de angiotensina» (IECAs). En ocasiones se prescribe un «inhibidor del enzima de conversión» y un «antagonista del

---

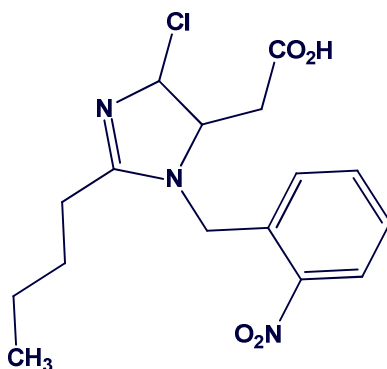
<sup>25</sup> Cleland JG. ACE Inhibitors for the Prevention and Treatment for Heart Failure: why are they “under-use”? *J Hum Hypertens*. 1995; **9**(6): 435-42.

<sup>26</sup> Estudio ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival*).

<sup>27</sup> En el estudio 3.164 pacientes con fallo cardíaco clase II a IV (criterio NYHA) y fracciones de eyección < 30%, se distribuyeron de manera aleatoria, según criterio de doble-ocultación, a tratamientos con dosis bajas (rango: 2,5 a 5mg diarios), o dosis altas (rango: 32,5 a 35mg diarios) de *lisinopriilo*. Duración del estudio: 39 meses (grupo de estudio tratado con dosis bajas) y 58 meses (grupo tratado con dosis elevadas). Todos los pacientes mantenían su tratamiento de base del fallo cardíaco. Las conclusiones están redactadas en el texto.

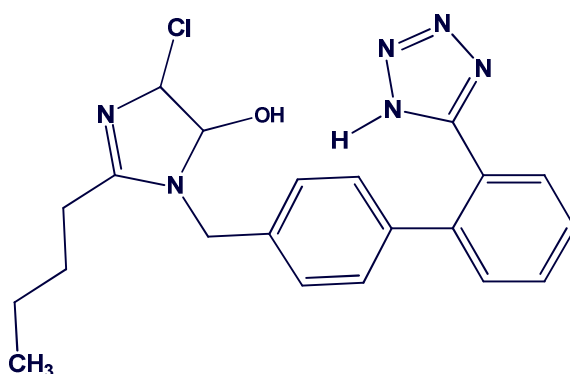
receptor de angiotensina-II». Se logra así un bloqueo más completo del eje «renina→angiotensina→aldosterona».

La *angiotensina-II* tiene un poderoso efecto vasoconstrictor mediante su unión a receptores específicos. La multinacional farmacéutica *Takeda Chemical Industries* llevó a cabo un amplio estudio de sustancias potenciales antagonistas del receptor para la *angiotensina-II*.



**S-8308**

**Ácido 2-(2-butil-4-cloro-1-(2-nitrobenzil)4,5-dihidro-1H-5-imidazol-5-il)acético**



**LOSARTAN**

**1-((2'-(1H-tetrazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)-2-butil-4-cloro-4,5-dihidro-1H-imidaz-**

*Yoshiyasu Furukawa*<sup>28</sup> dirigió un proyecto de colaboración entre la universidad de *Osaka* y *Takeda Chemical Industries*, usando una novedosa denominada *High Throughput Screening*. Fruto de esta investigación fue el hallazgo de que las

---

<sup>28</sup> Carini D., Christ D.D., Duncia J.V., Pierce M.E. The Discovery and development of angiotensin II antagonists. In: *Integration of Pharmaceutical Discovery and Development. Case histories.* (Borchard R.T., et al. Editors. Plenum Press 1998, páginas 29-56.

estructuras químicas *bencil-imidazol-acéticas* (vg S-8308) inhibían el efecto vasoconstrictor de la *angiotensina-II*. La investigación ulterior mostró que el grupo carboxilo mantiene analogía con el carboxilo terminal de la proteína (*angiotensina-II*); el *imidazol* se correlacionaba con el aminoácido histidina en posición 6; y el residuo *n-butilo* se solapaba en estudios de modelado molecular con el *n-butilo* del aminoácido isoleucina en posición 5.

A partir de estos estudios, *DuPont* sintetizó una serie de *bifeniltetrazaoles* derivados del *imidazol*. Se estableció una *joint venture* entre *DuPont* y *Merck*<sup>29</sup> para investigar potenciales antagonistas de la *angiotensina-II*.

El primer éxito de esta línea de investigación fue el *losartan* (1994) y el metabolito del *losartan* (EXP 3174)<sup>30</sup>.

Todos los fármacos «antagonistas del receptor de la angiotensina-II» se denominan de modo abreviado *sartanes*. Su principal indicación es el tratamiento de la hipertensión y, secundariamente, el fallo cardíaco. Un análisis detallado de este grupo de medicamentos trasciende el objetivo de esta revisión general.

*Losartán* (ARA-II) no se ha mostrado superior a *enalapril* (IECA), aun cuando muestra mejor tolerancia.

La mayoría de los protocolos clínicos recomiendan los IECAs como primera línea de tratamiento, dejando los ARA-II como alternativa cuando hay factores que los contraindiquen (intolerancia).

La inhibición dual (IECA + ARA-II<sup>31</sup>) parece disminuir la tasa de hospitalización por fallo cardíaco, pero su efecto sobre la mortalidad es discutida.

No obstante, la inhibición dual (IECA + ARA-II) no se debe considerar una praxis de rutina, prescribiéndose solo cuando no se logra un control sintomático, incluido el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes (ver más adelante en este mismo texto).

---

<sup>29</sup> *DuPont Merck Pharmaceutical Co.*

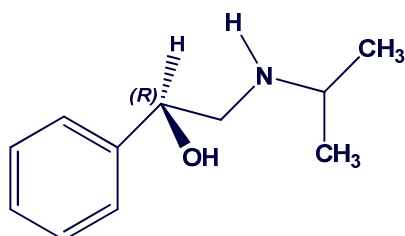
<sup>30</sup> El metabolito EXP3174 es resultado de la oxidación del *hidroximetilo* a carboxilo.

<sup>31</sup> Los fármacos ARA-II estudiados son *candesartán* y *valsartán*.

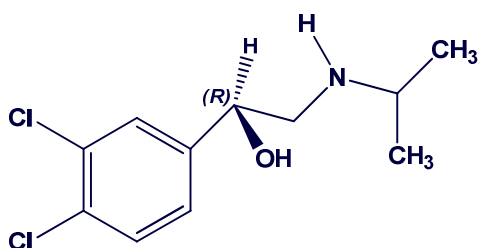
## ASOCIACIÓN ARA-II CON «ANTAGONISTAS DEL ENZIMA NEPRILISINA»

El único preparado farmacéutico de este grupo es la asociación *valsartán*<sup>32</sup> + *sacubitril* comercializado como *Entresto*® en Estados Unidos, pendiente de autorización en la Unión Europea (cuando se redacta este artículo, julio 2015).

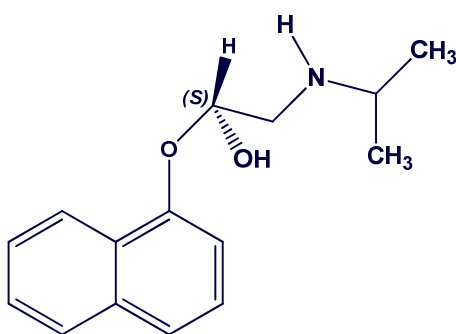
Informe sobre *Entresto*®: consultar la página web del autor <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/entresto-asociacion-de-valsartan-y-sacubitril-para-el-tratamiento-del-fallo-cardiaco> (página web: [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)).



**Isoproterenol**  
**(R)-2-(isopropilamino)2-feniletanol**



**Dicloroisoproterenol**  
**(R)-1-(3,4-diclorofenil)-2-(isopropilamino)etanol**



**PROPRANOLOL**  
**(S)-2-(isopropilamino)1-(naftalen-1-iloxi)etanol**

## BLOQUEANTES DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO (βbloqueantes)

Los medicamentos β-bloqueantes inhiben los efectos cardíacos de la activación del sistema nervioso autónomo simpático. [La activación persistente del sistema nervioso autónomo simpático está asociada con la progresión de la enfermedad].

La acción inotrópica negativa que resulta del bloqueo de los receptores β adrenérgicos del músculo liso cardíaco es un tratamiento del fallo cardíaco de eficacia contrastada.

El primer β-bloqueante («bloqueante del receptor adrenérgico β») surgió, como tantas veces sucede, fruto del

<sup>32</sup> *Valsartán*: «inhibidor del receptor de angiotensina-II»

azar. En este caso, durante la investigación de análogos del *isoproterenol* que mejorasen su eficacia como broncodilatador, *Irwin Slater*, a la sazón en laboratorios *Eli Lilly* sintetizó en 1957 *dicloroisoproterenol*. Esta molécula antagonizaba la estimulación cardíaca causada por *isoproterenol*.

*James Whyte Black*, entonces en laboratorios *ICI Pharma*<sup>33</sup> sintetizó una serie de análogos del *dicloroisoproterenol*. En el año 1964 se sintetizó *propranolol* que, andando el tiempo se ha convertido en patrón para todos los fármacos del grupo («β-bloqueantes»). Se trata de un fármaco *estereoespecífico*: la potencia del *enantiómero* S(-) es dos órdenes de magnitud superior al *enantiómero* R(+), pero dificultades de índole galénica determinan que se comercialice la versión *racémica* [mezcla *equimolar* de los dos isómeros S(-) y R(+)]. Prácticamente todos los «β-bloqueantes» desarrollados desde entonces tienen una estructura *γ-ariloxi-propanolamina*. El bloqueo indiferenciado de los dos subtipos de receptor β (β<sub>1</sub> y β<sub>2</sub>) constituía el principal problema de estos fármacos, fundamentalmente por el riesgo de broncoespasmo (consecuencia del bloqueo del receptor β<sub>2</sub>). La investigación ha ido dirigida a conseguir moléculas *cardioselectivas* (que bloqueen específicamente el receptor β<sub>1</sub>). El grupo farmacológico de los «β-bloqueantes» está constituido actualmente por numerosos principios activos.

Los *β-bloqueantes* deberían prescribirse a todos los pacientes con fallo cardíaco clínicamente estable debida a disfunción sistólica ventricular izquierda. El protocolo de tratamiento ha de incluir un diurético y un IECA (o un ARA-II). El criterio actual es contrario al que se consideraba correcto tiempo ha, según el cual los *β-bloqueantes* se contraindicaban en el fallo cardíaco. Una serie de estudios clínicos modificaron este enfoque terapéutico. Por citar los ensayos clínicos más determinantes en el cambio de paradigma: CIBIS II<sup>34</sup>, MERIT-HF<sup>35</sup> y PRECISE<sup>36</sup>. Estos estudios, y otros, han mostrado

---

<sup>33</sup> *ICI Pharma*, de *Imperial Chemistry Industries*, en la actualidad parte de *AstraZeneca*.

<sup>34</sup> CIBIS II: *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II*. El estudio valoró la eficacia de *bisoprolol* (un bloqueante β<sub>1</sub> *cardioselectivo* en el tratamiento del fallo cardíaco. El estudio fue interrumpido debido a los excelentes resultados del brazo de estudio que era tratado con *bisoprolol*.

que la adición de  $\beta$ -*bloqueantes* al tratamiento estándar con IECAs lograba una significativa reducción de la mortalidad.

El ajuste del tratamiento es complejo, porque se puede producir un empeoramiento inicial, al que sigue una mejoría significativa.

Los  $\beta$ -*bloqueantes* pueden inhibir la activación sostenida del sistema nervioso autónomo simpático. [La activación sostenida del sistema nervioso autónomo simpático es un signo patognomónico de fallo cardíaco].

Los  $\beta$ -*bloqueantes* se recomiendan en todos los pacientes con fallo cardíaco clínicamente estable derivado de disfunción ventricular izquierda, debiendo añadirse al tratamiento un IECA y un diurético.

El ajuste de la dosis del  $\beta$ -*bloqueante* es complejo porque, se ha dicho antes, puede haber un agravamiento inicial, pero pasajero, de la patología. La dosis de mantenimiento debe estar avalada por estudios aleatorizados.

La dosis de  $\beta$ -*bloqueante* ha de reducirse, o el tratamiento interrumpirse, si se produce descompensación cardíaca.

Los  $\beta$ -*bloqueantes* con efecto vasodilatador (específicamente *carvedilol*) tienen una acción más beneficiosa sobre la mortalidad en relación con aquellos  $\beta$ -*bloqueantes* sin acción vasodilatadora.

## EFFECTOS ADVERSOS DE LOS $\beta$ -BLOQUEANTES

El espectro de efectos adversos de todos los  $\beta$ -*bloqueantes* es muy similar, no obstante la importancia que la industria farmacéutica ha querido dar a diversos aspectos tales como la *cardioselectividad* (antagonismo  $\beta_1:\beta_2$ ), actividad agonista parcial<sup>37</sup>,

---

<sup>35</sup> MERIT-HF: *Metoprolol CR/XR Efficacy Randomised Intervention Trial in Heart Failure*. [CR/XR: Controlled Released /Extended Released]. El estudio fue interrumpido prematuramente por un comité independiente debido a los excelentes resultados tras una primera evaluación.

<sup>36</sup> PRECISE: *Prospective Randomised Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise*. Todos los pacientes del estudio (grupo de estudio con *carvedilol* y grupo control) recibían así mismo tratamiento con digoxina, diuréticos e IECAs.

<sup>37</sup> También denominada «actividad *simpaticomimética* intrínseca» (o efecto ISA, de *Intrinsic Sympathicomimetic Activity*).

propiedades estabilizantes de membrana y *liposolubilidad*. La promoción de los  $\beta$ -*bloqueantes* más novedosos se ha dirigido a resaltar la ausencia de efecto simpaticomimético intrínseco (efecto ISA) y su mayor *cardioselectividad* (falta de acción *broncoconstrictora*).

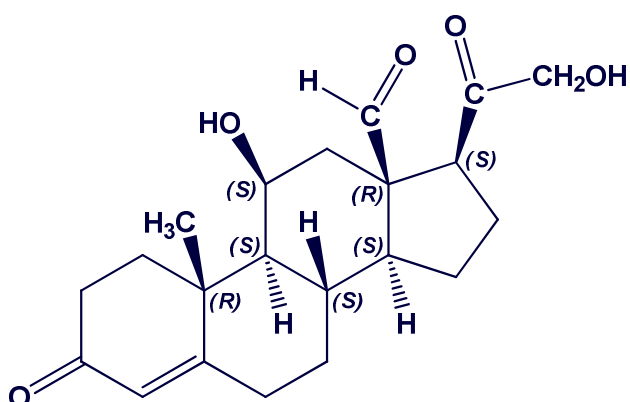
Los  $\beta$ -*bloqueantes* manifiestan un efecto *cardioprotector* tras un infarto de miocardio reduciendo la isquemia miocárdica “silente”. Sin embargo los pacientes han de monitorizarse clínicamente porque no todos responden de modo favorable al tratamiento. En algunos pacientes, el tratamiento con  $\beta$ -*bloqueantes* está contraindicado de modo absoluto, así en situaciones de asma bronquial, bloqueo cardíaco de 2º o 3º grado, claudicación, dolor isquémico en reposo y *pregangrena*.

Los efectos adversos de los  $\beta$  *bloqueantes* son generalmente leves y solo los refieren el 10 y el 20% de los pacientes. Muchos de los efectos adversos son previsibles a partir de consideraciones farmacológicas y físico-químicas. Entre ellos se incluyen: fatiga, vasoconstricción periférica, bradicardia, agravamiento de la insuficiencia cardíaca, alteraciones del patrón de sueño, broncoespasmo, y alteración de la tolerancia a la glucosa. Las molestias gastrointestinales es un efecto secundario relativamente frecuente.

Se han comunicado casos de muerte súbita tras la interrupción de los tratamientos en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica.

Las reacciones de hipersensibilidad prácticamente desaparecieron tras la retirada del *practolol*.

## ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA



**ALDOSTERONA**

Los «antagonistas de la aldosterona» juegan un papel trascendente en el tratamiento del fallo cardíaco debido a que las elevadas concentraciones de aldosterona en el fallo cardíaco.

Los «inhibidores del enzima de conversión de angiotensina» (IECAs)

suprimen parcialmente la síntesis de aldosterona. Por esta razón se suelen asociar con los «antagonistas de la aldosterona». Así, en un paciente con fallo cardíaco grave, la

adición de una dosis baja de *espironolactona* o *eplerenona* a un IECA y un «diurético de asa» disminuye tanto la mortalidad como el riesgo de hospitalización.

Los protocolos clínicos recomiendan que un «antagonista de aldosterona» (*espironolactona*, *eplerenona*) se deben añadir al tratamiento estándar en pacientes con fallo cardíaco (moderado o grave), así como en todos los pacientes tras un infarto de miocardio. La prescripción de los «antagonistas de la aldosterona en el fallo cardíaco leve está más sujeto a controversia.

En todos los pacientes tratados con IECA junto a un «antagonista de la aldosterona» se deben monitorizar los niveles de K<sup>+</sup>.

Los «antagonistas de la aldosterona» están contraindicados en pacientes tratados simultáneamente con IECA + ARA-II.

## GLUCÓSIDOS CARDIOTÓNICOS

Información sobre Historia el descubrimiento de la *digoxina*: consultar página ([Digitalis purpurea: de los remedios populares a la farmacología](#)) [página web: [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)].

## VASODILATADORES

Se han estudiado varios vasodilatadores en el fallo cardíaco.

Se han obtenido resultados favorables con la asociación *dinitrato de isosorbida* e *hidralazina*. La lógica de este proceder consiste en que *dinitrato de isosorbida* da lugar a vasodilatación venosa e *hidralazina* es un vasodilatador arterial. Cuando se usan conjuntamente mejoran la sintomatología a la vez que incrementan la tolerancia al ejercicio. Este tratamiento se ha de considerar siempre una alternativa cuando los IECA o los ARA-II no puedan ser usados por intolerancia; o bien, cuando persiste la sintomatología a pesar del tratamiento con [IECA + ARA-II +  $\beta$ -bloqueante]<sup>38</sup>, sobre todo en personas afroamericanas o sus descendientes.

---

<sup>38</sup> También se puede considerar el tratamiento con [IECA +  $\beta$ -bloqueante + «antagonista de la aldosterona»].



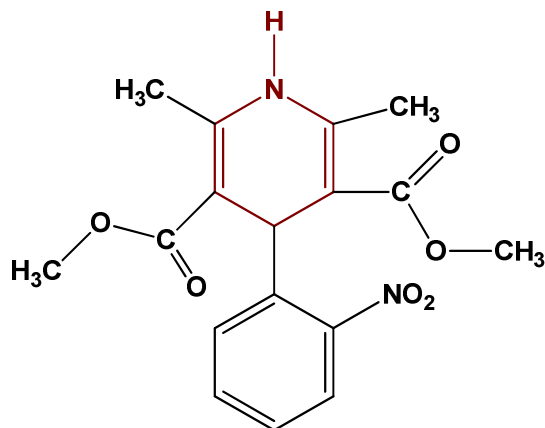
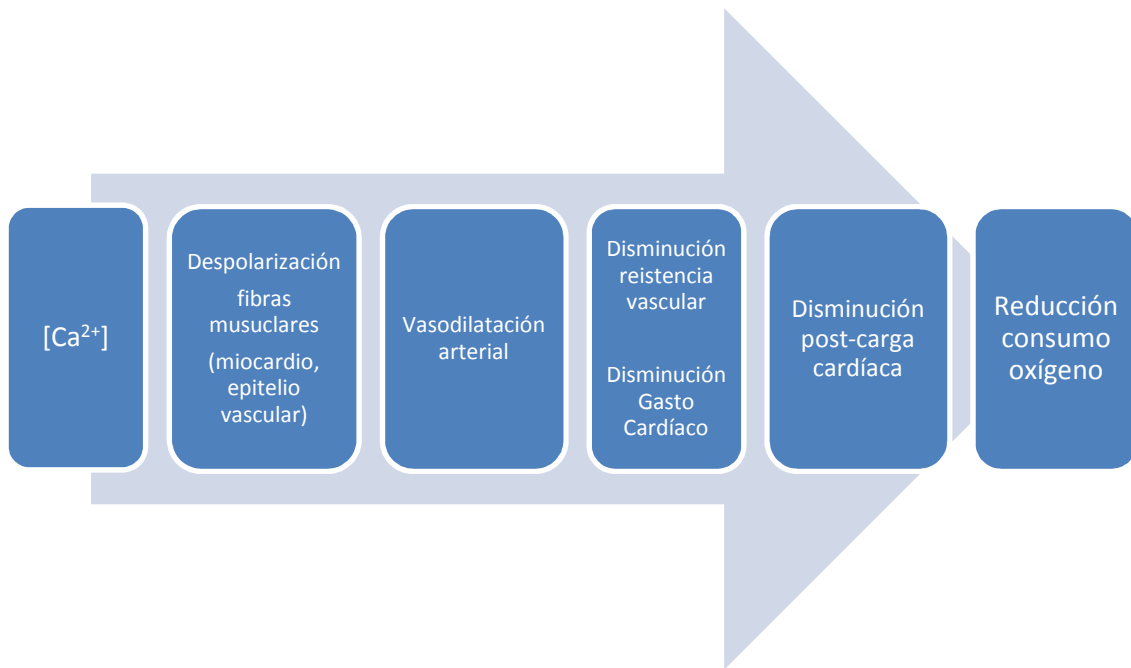
## «BLOQUEANTES DE LOS CANALES LENTOS DEL CALCIO»

Los «bloqueantes de los canales de calcio» bloquean el movimiento del  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los canales lentos (canales L). El catión  $\text{Ca}^{2+}$  juega un papel fisiológico fundamental en la conducción de señales nerviosas y la subsiguiente contracción del músculo liso. Existen numerosos fármacos que interfieren con el movimiento del calcio, siendo los «bloqueantes de los canales lentos de  $\text{Ca}^{2+}$ » los más específicos. Muchos efectos adversos son consecuencia, directa o indirecta, del bloqueo de estos canales. Hasta ahora todos los «bloqueantes de los canales lentos del  $\text{Ca}^{2+}$ » se acomodan a una de las estructuras químicas siguientes: *fenilalquilaminas (verapamilo)*, *benzotiazepina (diltiazem)*, y *dihidropiridinas*, el más numeroso (*amlodipino, darodipino, felodipino, isradipino, lacidipino, lercanidipino, manidipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino y nitrendipino*).

Durante años los derivados *1,4-dihidropiridinas* fueron considerados moléculas de síntesis sin utilidad clínica. A comienzos de la década de 1960 un grupo de investigación de *Bayer* retomó el interés sintetizando más de 200 derivados *1,4-dihidropiridinas*<sup>39</sup>. En 1967 *Wulf Vater* solicitó una patente en Sudáfrica para la actividad vasodilatadora de la uno de tales compuestos a la que designaron *nifedipina*. La investigación detallada de esta molécula evidenció su actividad bloqueante de la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  en las células musculares lisas cardíacas y las que tapizan el epitelio vascular; bloqueo que se extendía a la membrana de los depósitos intracelulares donde se almacena  $\text{Ca}^{2+}$ . Dado que los cationes calcio son necesarios para la despolarización de la membrana de las células lisas, y su contracción subsiguiente, *nifedipina*, al bloquear el trasiego de calcio, daba lugar relajación de las fibras musculares lisas del miocardio y de los vasos arteriales. Estas acciones tienen su trasunto en la dilatación de los vasos coronarios, disminución de la resistencia vascular, reducción del gasto cardíaco, menor post-carga cardíaca y reducción del consumo de oxígeno miocárdico. *Nifedipina* fue comercializado en 1975 inicialmente para tratamiento de la angina e hipertensión.

---

<sup>39</sup> Bossert F., Vater V. Dihydropyridines, a new group of strong effective coronary therapeutic agents. *Naturwiss.* 1971; **58**:578.



Nifedipina

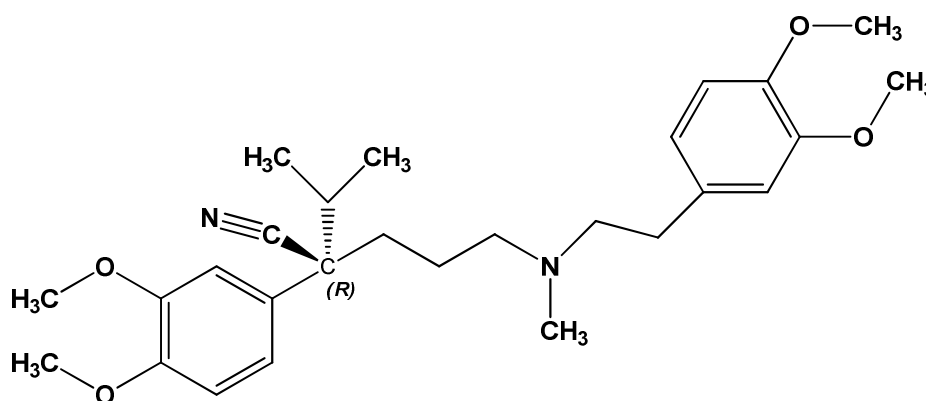
2,6-Dimetil-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato

*Nifedipina* fue el primero de una extensa serie de «bloqueantes de los canales lentos del  $\text{Ca}^{2+}$ » (abreviadamente «bloqueantes del  $\text{Ca}^{2+}$ »). La investigación se dirigió fundamentalmente a conseguir análogos con mayor duración de acción que, de un lado, posibilitasen una posología más cómoda, y, por extensión produjesen menos fluctuaciones de la presión sanguínea y taquicardia refleja compensatoria.

Los efectos adversos de grupo incluyen: cefalea pulsátil, rubor, sofocos y vértigo; así mismo, palpitaciones, calambres musculares, edema en miembros inferiores, hipotensión postural y estreñimiento. Estos efectos (consecuencia de la inhibición de la actividad de la musculatura lisa) raramente comprometen el cumplimiento de la prescripción.

Los efectos más graves (alteraciones de la conducción cardíaca) son mucho menos frecuentes y solo raramente determinan la suspensión del tratamiento.

Aun cuando un trabajo<sup>40</sup> sugiere que *nifedipino* puede ser útil para frenar la progresión del fallo cardíaco, el tratamiento a largo plazo puede empeorar el cuadro clínico. Si se prescriben los «bloqueantes de los canales lentos de Ca<sup>2+</sup>» en el tratamiento del fallo cardíaco, hay que llevar a cabo una monitorización de la situación clínica del paciente, suspendiendo el tratamiento si se observa deterioro de los parámetros de función cardíaca (fracción de eyección, gasto cardíaco).



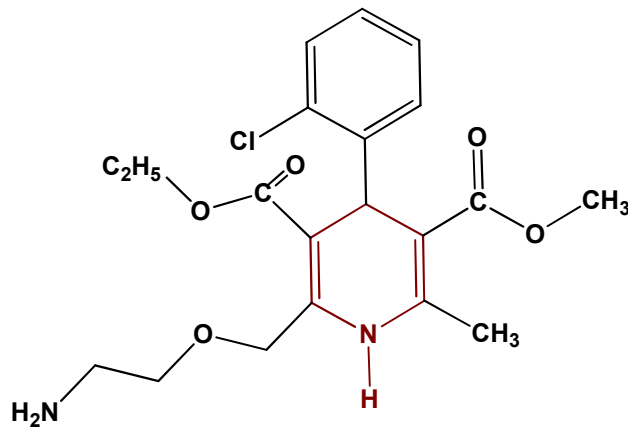
Verapamilo  
(R)-5-((3,4-dimetoxifenetil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropilpentanenitrilo

El efecto supresor de la actividad miocárdica de los «bloqueantes de los canales lentos de Ca<sup>2+</sup>» se compensa parcialmente con el aumento del tono simpático. Este razonamiento condujo a la asociación de *verapamilo* («bloqueante de los canales lentos de Ca<sup>2+</sup>») con «bloqueantes del receptor β-adrenérgico». Esta asociación, si bien fue vista con reticencia en el pasado, hoy día se considera adecuada siempre que la función cardíaca no se halle muy deteriorada<sup>41</sup>.

---

<sup>40</sup> Matsumoto S., et al. Hemodynamic effects of nifedipine in congestive heart failure. Am J Cardiol 1980; **46**(3): 476-80.

<sup>41</sup> Subramanian B., et al. Combined therapy with verapamil and propranolol in chronic stable angina. Am J Cardiol 1982; **49**(1): 125-32.



Amlodipino  
3-Etil-5-metil-2-((2-aminoetoxi)metil)-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato

La acción *inotropa* negativa limita el uso de este grupo farmacológico en el tratamiento del fallo cardíaco, con excepción de *amlodipino*, en razón de su favorable perfil farmacológico.

## «INHIBIDORES DE LA ENZIMA FOSFODIESTERASA»

Los «inhibidores de la fosfodiesterasa» actúan como *inotropo*-positivos y vasodilatadores, una combinación de efectos muy favorable ante un paciente con fallo cardíaco.

*Amrinona* y *milrinona* mejoran las variables hemodinámicas, pudiendo ser útiles en pacientes con fallo cardíaco refractario a tratamientos más convencionales. Sin embargo, los estudios a largo plazo con «inhibidores de la fosfodiesterasa» han sido desalentadores. De hecho una revisión exhaustiva del empleo de estos medicamentos mostró un significativo incremento de la mortalidad. En la actualidad su uso rutinario está relativamente contraindicado.

## ANTIARRITMICOS

Los *antiarrítmicos* no se usan de manera habitual en el tratamiento del fallo cardíaco debido a su acción *inotropa* negativa, a pesar que la muerte súbita en pacientes con fallo cardíaco grave suele sobrevenir por arritmia ventricular.

Los estudios con *amiodarona* (*antiarrítmico* de elección al no tener efecto *inotropo* negativo) han sido contradictorios, concluyéndose que solo ha de recomendarse en

pacientes con arritmias sintomáticas. Se suelen usar dispositivos tales como desfibriladores *implantables* y tratamiento de re-sincronización antes que farmacoterapia *antiarrítmica* de rutina.

## ANTI-TROMBÓTICOS

El fallo cardíaco aumenta de modo significativo el riesgo de *tromboembolismo*.

El empleo de terapia *antitrombótica* debería restringirse a pacientes con fibrilación atrial. El papel del ácido acetilsalicílico es controvertido porque puede contrarrestar parcialmente el beneficio de los IECAs. Las opiniones sobre las ventajas del ácido acetilsalicílico en el fallo cardíaco son discrepantes, coincidiendo en su utilidad cuando existe aterosclerosis.

## MISCELÁNEA

*Ivabradina*, un inhibidor de la «funny current» ( $I_f$ ) que se produce en el tejido del nodo seno auricular tras la despolarización espontánea de sus células y que da inicio a la corriente eléctrica que desencadena la contracción del corazón, reduce la morbilidad y mortalidad asociada al fallo cardíaco. Consultar informe en la página *web* del autor: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/ivabradina-la-f-d-a-autoriza-su-uso-en-estados-unidos> (página *web*: [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com)).

Otros medicamentos han incrementado la mortalidad. Así ha sucedido con *epoprostenol* (prostaglandina vasodilatadora), *ibopamina* (agonista del receptor *dopaminérgico*), *dobutamina* (agonista del receptor *dopaminérgico* administrado en perfusión intravenosa), *moxonidina* (antihipertensivo de acción central).

Los «antagonistas de la endotelina» (vg *bosentan*) se han mostrado ineficaces; así como los «antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral- $\alpha$ », tales como *etanercept* e *infliximab*, que incluso han llegado a agravar la patología de base.

Otras estrategias, tales como la inhibición de la *endopeptidasa* (enzima que inactiva el péptido *natriurético*), usando medicamentos como *candoxatril*, también han fracasado.

*Omapatrilat*, un inhibidor dual de la *endopeptidasa* y el enzima de conversión de angiotensina, ha demostrado modesta acción terapéutica, si bien su empleo está muy limitado por sus efectos adversos.

Los «antagonistas de la vasopresina» (*tolvaptan*) incrementan el aclaramiento de «agua libre»<sup>42</sup> mejorando los síntomas asociados a la sobrecarga de fluidos. Sin embargo esta mejora sintomática no tiene su trasunto en una reducción de la mortalidad.

La descompensación del fallo cardíaco requiere hospitalización e instauración de tratamiento intravenoso. Este asunto trasciende el objetivo de esta revisión.

Zaragoza, a 2 de agosto de 2015

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Farmacia Las Fuentes  
Florentino Ballesteros, 11-13  
50002 Zaragoza

---

<sup>42</sup> «agua libre»: no asociada a electrolitos.