

Insuficiencia cardiaca

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción. Aspectos básicos de la función de bomba del corazón

III. Fisiopatología y aspectos clínicos

IV. Abordaje terapéutico de la insuficiencia cardiaca

- Medidas generales
- Farmacoterapia de la insuficiencia cardiaca

V. El papel asistencial del farmacéutico

VI. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad de gran relevancia sanitaria tanto por el impacto negativo que genera en la persona que la padece como por las implicaciones que su elevada prevalencia y la morbilidad a la que se asocia conllevan para el sistema sanitario. Representa una de las primeras causas de hospitalización y de mortalidad cardiovascular en personas mayores de 65 años, con un coste anual estimado de 2500 millones de euros en España. No obstante, se trata de una enfermedad fuertemente vinculada a factores relacionados con el estilo de vida –tales como el hábito tabáquico, el consumo de alcohol o la obesidad–, por lo que la prevención es un aspecto clave. Con el objetivo de generar una mayor conciencia social sobre la enfermedad, cada 9 de mayo se conmemora el **Día Mundial de la Insuficiencia Cardiaca**.

En la insuficiencia cardiaca la contractilidad de las células musculares del corazón se encuentra deprimida, de modo que este órgano es incapaz de bombear una cantidad de sangre suficiente para satisfacer las demandas del resto de órganos y tejidos del organismo. En respuesta a esta situación se ponen en marcha una serie de mecanismos compensadores –dilatación cardiaca, remodelado ventricular y activación neurohumoral, principalmente– que aunque a corto plazo resultan beneficiosos, a largo plazo aceleran la progresión natural de la insuficiencia cardiaca y disminuyen la supervivencia del paciente.

La estrategia farmacoterapéutica de la insuficiencia cardiaca generalmente implica el uso combinado de fármacos que actúan sobre distintos elementos característicos de la fisiopatología de esta enfermedad. Entre los más utilizados se encuentran determinados inhibidores de la activación neurohumoral

como los bloqueantes β -adrenérgicos o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA); fármacos que aumentan la contractilidad cardiaca –denominados inotrópicos–, como la digoxina; o diuréticos, que mejoran los síntomas de congestión. Además, recientemente se han producido algunas novedades en la farmacoterapia de la insuficiencia cardiaca, con la introducción de vericiguat –un estimulador de la guanilato ciclasa soluble– y la incorporación de dapagliflozina y empagliflozina, también utilizados como anti-diabéticos orales –pues se trata de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2– pero que han obtenido resultados positivos en estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Los farmacéuticos, desde sus distintos ámbitos profesionales, pueden contribuir a mejorar la calidad de vida y los resultados del tratamiento farmacológico de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Los farmacéuticos comunitarios tienen probablemente el papel más destacado, tanto por su capacidad para actuar sobre la prevención de los factores de riesgo a través de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales, como por el hecho de que la mayoría de pacientes que padecen esta enfermedad van a estar en tratamiento crónico ambulatorio.

Con la publicación de esta revisión, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos desea sumarse a la conmemoración de este Día Mundial. Se presentan aquí los aspectos fisiopatológicos más destacados de la insuficiencia cardiaca, su abordaje terapéutico y se pone de relieve la importante función desempeñada por los farmacéuticos en la consecución de los objetivos terapéuticos y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

INTRODUCCIÓN. ASPECTOS BÁSICOS DE LA FUNCIÓN DE BOMBA DEL CORAZÓN

La **insuficiencia cardiaca** (IC) puede definirse como una situación patológica en la que el corazón es incapaz de mantener un volumen minuto (VM) adecuado en relación con el retorno venoso y las necesidades metabólicas del organismo en cada momento, o cuando únicamente puede hacerlo a expensas de unas presiones de llenado ventricular muy elevadas.

Desde un punto de vista epidemiológico, se estima que en España la prevalencia de la IC es de aproximadamente el 1,9% de la población mayor de 18 años, aunque la frecuencia tiende a aumentar con la edad, de modo que en mayores de 80 años la prevalencia aumenta hasta el 9% (Sicras-Mainar *et al*, 2022). Representa una de las primeras causas de hospitalización en mayores de 65 años y de mortalidad cardiovascular, en especial cuando acontece una descompensación de la IC crónica. Otras estimaciones apuntan a una mayor prevalencia, con tasas de hasta el 16% en España en personas mayores de 75 años (Anguita *et al*, 2008). Esta alta prevalencia, unida a la importante morbilidad asociada a la IC, implica un elevado coste para el sistema sanitario, cifrado en hasta 2500 millones de euros anuales en España (Montes-Santiago *et al*, 2014).

La finalidad del corazón es actuar como bomba, impulsando la sangre a través de los vasos sanguíneos mediante la contracción de los ventrículos. Esta contracción depende de un **potencial de acción** que se genera en el nodo sinoauricular (SA) y se propaga por el músculo cardiaco, estimulando la contracción de las células contráctiles¹.

Los potenciales de acción (Figura 1) se inician en el nodo sinoauricular (SA). Desde el nodo auriculoventricular (AV), el potencial de acción se propaga al haz de His, desde donde accede a las ramas derecha e izquierda y llega hasta las fibras de Purkinje. El potencial se

propaga de una célula a otra a través de vías de baja resistencia entre las células (Costanzo, 2011).

La **contractilidad** es la capacidad de las células miocárdicas para desarrollar fuerza y se relaciona con la concentración de Ca^{2+} intracelular, que depende a su vez de la cantidad de Ca^{2+} liberada desde el retículo sarcoplásmico. A nivel fisiológico, podemos distinguir entre factores que afectan a la contractilidad cardiaca relacionados con el sistema nervioso autónomo y los efectos de la frecuencia cardiaca sobre la contractilidad.

- La activación del sistema nervioso simpático tiene efectos inotrópicos positivos, es decir, de aumento de la fuerza contráctil. Por el contrario, la activación del sistema nervioso parasimpático ejerce un efecto inotrópico negativo.

- Los cambios en la frecuencia cardiaca afectan a la contractilidad, de modo que un aumento en la primera produce un incremento en la segunda. Este mecanismo se explica porque el aumento de la frecuencia cardiaca depende de un mayor número de potenciales de acción por unidad de tiempo y, por tanto, de un aumento de la cantidad total de Ca^{2+} que entra en la célula. Por otro lado, los aumentos en la frecuencia cardiaca producidos por una activación del sistema nervioso simpático también implican una mayor entrada de Ca^{2+} a las células contráctiles.

En este sentido, se pueden identificar cuatro **factores que regulan el volumen de sangre que el corazón expulsa en un minuto** (volumen minuto): la precarga, la poscarga, la contractilidad y la frecuencia cardiaca.

¹ En el corazón se encuentran dos tipos distintos de células musculares: las células contráctiles y las células de conducción. Las células contráctiles son la población mayoritaria en aurículas y ventrículos y, como indica su nombre, se contraen en respuesta

a un potencial de acción. Las células de conducción no generan fuerza contráctil, sino que contribuyen a propagar con rapidez los potenciales de acción por todo el miocardio.

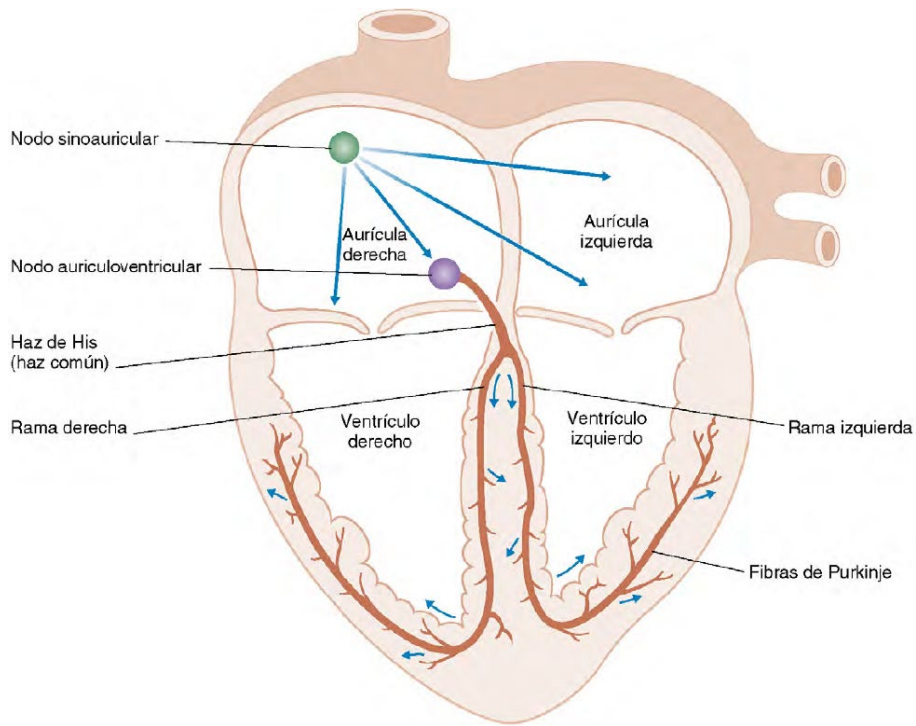


Figura 1. Secuencia de activación del miocardio en respuesta a un potencial de acción. Tomada de (Costanzo, 2011).

- Precarga: es la presión que distiende al miocardio durante la diástole y condiciona el grado de elongación de la célula cardiaca antes de contraerse. Equivale a la presión que existe en el ventrículo al final de la diástole (presión telediastólica). La representación del volumen minuto frente a la precarga (Figura 2) permite construir una curva de función ventricular que relaciona el llenado de sangre del ventrículo durante la diástole (precarga) con el volumen de sangre expulsado durante la sístole. De acuerdo a la Ley de Frank-Starling, el volumen de sangre expulsado por el ventrículo depende del volumen presente en el ventrículo al final de la diástole.

- Poscarga: es la fuerza que deben ejercer los ventrículos para abrir las válvulas sigmoideas presentes en la arteria pulmonar y en la aorta y enviar la sangre a la circulación pulmonar y sistémica, respectivamente.

- La contractilidad, que viene determinada por la concentración de Ca^{2+} intracelular libre durante la sístole y por los niveles celulares de ATP.

- La frecuencia cardiaca está controlada por el sistema nervioso autónomo. En la IC aumenta el tono simpático y se produce una taquicardia compensadora encaminada a mantener el volumen minuto, pero que no consigue aumentar la contractilidad cardiaca.

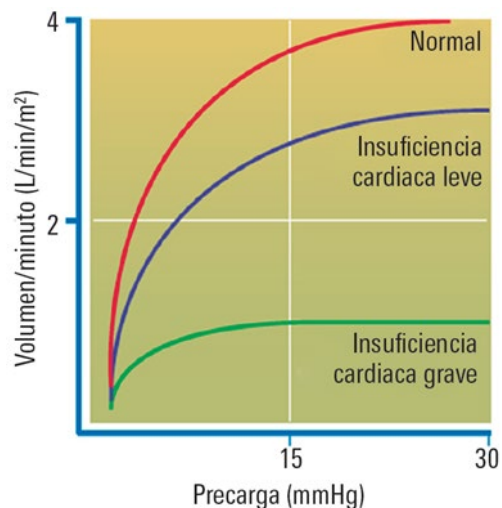


Figura 2. Relación entre la precarga y el volumen minuto. Tomada de (Tamargo et al., 2020a).

El **acoplamiento excitación-contracción** es el proceso que coordina la despolarización de la célula cardiaca con su contracción. El proceso de contracción se inicia con la entrada de Ca^{2+} al interior del cardiomiocito a través de canales de tipo L que se abren durante la fase de meseta del potencial de acción –que es un periodo sostenido de despolarización, responsable de la larga duración del potencial de acción y del periodo refractario–, o también a través del intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. La entrada de calcio activa los canales de rianodina (RyR2) localizados en la superficie del retículo sarcoplásmico e induce la liberación de grandes cantidades de Ca^{2+} hacia el citoplasma. De este modo, aumenta la concentración de calcio a nivel de las proteínas contráctiles. Durante la diástole, la superficie activa de la actina está recubierta por el complejo troponina I (TnI)-tropomiosina, lo que impide que esta proteína pueda formar enlaces cruzados con la cabeza de la miosina. Durante la sístole, el calcio se une a la troponina C (TnC) y provoca en ella un cambio conformacional que disocia el complejo TnI-tropomiosina de la actina, dejando libres las zonas activas de ésta y permitiendo la formación de enlaces cruzados entre la actina y la miosina². Durante la diástole disminuye rápidamente la concentración de calcio a nivel de las proteínas contráctiles y se produce la relajación cardiaca como consecuencia de la activación de la ATPasa dependiente de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico y de la salida de este catión al medio extracelular a través de la activación de una ATPasa dependiente de Ca^{2+} de la membrana celular o a través del intercambiador de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$.

La función de bomba del corazón puede estar deprimida por distintos motivos, como:

- Una **disfunción de la contractilidad cardiaca** debida a la pérdida de células musculares del miocardio –denominadas cardiomiocitos–, que puede ocurrir tras un infarto de miocardio o como consecuencia de la administración de fármacos cardiotóxicos.

- Una **sobrecarga de presión** impuesta al corazón provocada por valvulopatías como la estenosis aórtica o pulmonar, por coartación o estrechamiento aórtico o por la presencia de hipertensión arterial (HTA) sistémica o pulmonar.

- Una **sobrecarga de volumen**, por ejemplo en situaciones de hipervolemia o por insuficiencia valvular (mitral, aórtica o tricuspídea) o defectos del tabique interauricular o interventricular.

- Una **disminución del llenado ventricular** secundaria a diversos factores, como alteraciones de la distensibilidad, hipovolemia, pericarditis constrictiva, valvulopatías (estenosis tricuspídea o mitral), miocardiopatías o taquiarritmias cardiacas. Las taquiarritmias pueden producir IC al reducir el tiempo de llenado ventricular y aumentar la demanda miocárdica de oxígeno (DMO_2).

- Otros factores, como infecciones generales y respiratorias, alteraciones metabólicas (hipertiroidismo, feocromocitoma, enfermedad de Cushing), algunos fármacos (bloqueantes β -adrenérgicos (BBA), antiarrítmicos, bloqueantes de los canales de calcio, entre otros), el alcoholismo y enfermedades como el lupus eritematoso o la esclerodermia.

² Las fibras musculares del músculo cardiaco están compuestas por filamentos gruesos formados por miosina y por filamentos finos cuyos componentes son la actina, la tropomiosina y la

troponina. La troponina es un complejo de tres proteínas (troponina C, troponina I y troponina T).

FISIOPATOLOGÍA Y ASPECTOS CLÍNICOS

La IC puede ser explicada en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), que es el cociente, expresado en porcentaje, entre el volumen sistólico (cantidad de sangre que bombea el ventrículo con cada latido) y el volumen diastólico final, y constituye un índice indirecto del acortamiento de la cavidad ventricular durante la sístole. En condiciones normales, el corazón expulsa entre el 55% y el 70% del volumen de sangre durante la sístole, aunque este porcentaje puede aumentar hasta el 85% durante el ejercicio.

En la **IC sistólica**, la anomalía primaria es un déficit de la contractilidad cardiaca que se caracteriza por un aumento del tamaño cardiaco y de la presión telediastólica y una disminución de la FEVI (por debajo del 40%) y del volumen minuto cardiaco. En pacientes con IC sistólica, la sangre que no puede ser expulsada durante la sístole se acumula retrógradamente originando signos y síntomas de congestión pulmonar (disnea y edema pulmonar) y sistémica (edemas). Sin embargo, hasta un 50% de los pacientes presenta una FEVI normal ($\geq 50\%$), el corazón no está dilatado y lo que se observa es una alteración de la distensibilidad ventricular que dificulta la relajación y aumenta la presión diastólica final ventricular, por lo que presentan una **IC diastólica o con fracción de eyección preservada**.

La IC también puede categorizarse como *de nueva aparición*, cuando es el primer episodio; como *congestiva*, cuando se produce acúmulo de líquidos (edemas) a nivel pulmonar y sistémico; como *crónica*, cuando se desarrolla a lo largo de meses o años; o como *aguda*, si los signos y síntomas aparecen con rapidez o empeoran rápidamente (descompensación). También se puede distinguir la *disfunción ventricular asintomática*, que se caracteriza por una FEVI inferior al 40% en ausencia de síntomas clínicos.

Además, es importante distinguir entre **IC izquierda** e **IC derecha**, dependiendo del ventrículo que sea insuficiente (McCorry *et al.*, 2019). La parte izquierda del corazón se encarga de bombear sangre oxigenada desde los pulmones hacia los tejidos periféricos. Las causas más comunes de IC izquierda son el

infarto de miocardio, cardiomiopatía y la hipertensión crónica. Este tipo de IC se asocia frecuentemente con la congestión a nivel pulmonar (IC congestiva) y, por tanto, con un aumento de la presión pulmonar. Por otro lado, la IC derecha suele ser consecuencia de la IC izquierda como resultado del incremento de la presión pulmonar, dado que el ventrículo derecho se encarga de suministrar sangre a los pulmones y, en estas condiciones, se producirá un aumento de la resistencia al flujo.

La clasificación más habitual de la IC es la propuesta por la New York Heart Association (NYHA), que divide a la IC en cuatro clases funcionales (Tabla 1).

En los pacientes con insuficiencia cardiaca se ponen en marcha varios **mecanismos que intentan compensar la reducción del volumen minuto**. Aunque a corto plazo estos mecanismos son beneficiosos, a largo plazo aceleran la progresión natural de la insuficiencia cardiaca y disminuyen la supervivencia del paciente. Estos mecanismos se describen a continuación.

- **Dilatación cardiaca** (ley de Frank-Starling). El ventrículo insuficiente presenta un aumento de la presión y del volumen ventriculares al final de la diástole (precarga), como consecuencia de la disminución del volumen de eyección (volumen latido) y del aumento del volumen residual que dilata la cavidad ventricular. Esta dilatación aumenta la fuerza contráctil y el volumen de eyección ventricular durante la sístole (ley de Frank-Starling). Sin embargo, en la insuficiencia cardiaca la curva de función ventricular es plana y el aumento de la precarga no aumenta el volumen de eyección. Además, el aumento de la precarga tiene dos inconvenientes: primero, al incrementar la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y la presión capilar pulmonar, facilita la aparición de signos de congestión pulmonar (disnea); además, también incrementa la tensión de la pared ventricular y las demandas miocárdicas de O_2 , lo que puede producir o agravar la isquemia cardiaca.

- **Hipertrofia cardiaca o remodelado ventricular**. Cuando existe una sobrecarga hemodinámica, ya sea de presión o de volumen, el

ventrículo responde con un aumento de la masa muscular. Según la ley de Laplace ($T = P \times R/2h$), la tensión (T) a la que está sometida la pared ventricular es directamente proporcional a la presión intraventricular (P) y al radio (R), e inversamente proporcional al grosor de la pared ventricular (h). Por tanto, la hipertrofia es un mecanismo compensador que se encamina a reducir la tensión de la pared ventricular y aumentar la función sistólica. Sin embargo, la hipertrofia no se acompaña de un aumento paralelo de la vascularización coronaria, lo que puede acentuar la isquemia (incluso en ausencia de enfermedad coronaria) y la necrosis cardiaca. Por otro lado, la hipertrofia se acompaña de una marcada fibrosis que altera la arquitectura ventricular, reduce su distensibilidad y acentúa la disminución del VM. Por tanto, la hipertrofia y la fibrosis aceleran la progresión de la insuficiencia cardiaca y aumentan la morbimortalidad.

- **Activación neurohumoral.** La reducción del volumen minuto cardiaco activa diversos mecanismos neurohumorales con distintos efectos fisiológicos, predominando los que presentan propiedades vasoconstrictoras, antidiuréticas y mitogénicas (sistema renina-angiotensina-aldosterona, tono simpático, vasopresina y endotelina 1), y aceleran la progresión de la insuficiencia cardiaca. A corto plazo, la activación neurohumoral produce

una vasoconstricción arteriovenosa que ayuda a mantener la presión arterial, redistribuye los

flujos sanguíneos (aumenta los flujos cerebral y coronario y disminuye la perfusión a nivel renal, esplácnico y cutáneo) y aumenta la contractilidad y la frecuencia cardíacas. Sin embargo, a largo plazo, la vasoconstricción arteriovenosa reduce aún más el volumen minuto; la retención hidrosalina facilita la aparición de edemas y signos de congestión pulmonar; el aumento de la frecuencia cardíaca facilita la aparición de taquiarritmias e incrementa las demandas miocárdicas de O_2 ; y los efectos proliferativos acentúan la hipertrofia y la fibrosis cardiaca. Además, el aumento de la contractilidad y la frecuencia cardíacas y de las resistencias vasculares periféricas incrementa las demandas miocárdicas de O_2 y la isquemia cardiaca, la principal causa de IC. Por tanto, a largo plazo, la activación neurohumoral empeora la función ventricular, acelera la progresión de la IC y aumenta la morbimortalidad del paciente. De hecho, los pacientes con IC que presentan los niveles plasmáticos más elevados de renina, angiotensina II, aldosterona, noradrenalina o endotelina 1 presentan menor supervivencia. Los agonistas β -adrenérgicos aumentan la mortalidad, mientras que los inhibidores del SRAA y los betabloqueantes mejoran la sintomatología y reducen la morbimortalidad del paciente. Estos hallazgos han sido la base para la utilización de inhibidores neurohumorales en el tratamiento de la IC.

Tabla 1. Clasificación de la IC según los criterios de la NYHA.

Clase I	Pacientes asintomáticos sin limitación de la actividad física.
Clase II	Pacientes con síntomas (fatiga, palpitaciones, disnea) al realizar actividades físicas habituales, pero no en reposo.
Clase III	Los pacientes presentan una acusada limitación para la actividad física, pero no aparecen síntomas en reposo.
Clase IV	Los síntomas de la IC se presentan incluso en reposo y aumentan con cualquier tipo de actividad física.

Por otro lado, como se indicó anteriormente, una de las causas principales que pueden deteriorar la función de bomba del corazón es una sobrecarga de presión impuesta a este órgano, frecuentemente como consecuencia la presencia de hipertensión arterial pulmonar,

que se define como la existencia de una presión media en la arteria pulmonar (PAP_m) superior a 25 mm Hg en reposo o superior a 30 mm Hg durante el ejercicio. La hipertensión pulmonar suele presentarse en las etapas

avanzadas de gran parte de las enfermedades cardíacas y pulmonares (en particular, la IC).

En condiciones normales, los pulmones reciben flujo venoso sistémico desde la arteria pulmonar y sangre arterial a través de la circulación bronquial. De la circulación pulmonar depende la oxigenación de la hemoglobina, la eliminación de partículas y bacterias y la eliminación de dióxido de carbono.

La circulación pulmonar se caracteriza por su gran capacitancia y baja presión y resistencia. En reposo, existen amplios territorios capilares sin flujo. El reclutamiento de territorios capilares sin perfusión previa (reclutamiento vascular) y la distensión capilar permiten incrementar el flujo pulmonar de forma muy ostensible sin que aumente la presión arterial pulmonar. En condiciones normales, la presión sistólica de la arteria pulmonar (a nivel del mar), está entre 18 y 25 mm Hg, mientras que la diastólica es de 8 a 10 mm Hg. Por su parte, la presión venosa pulmonar media es de 6 a 10 mm Hg. Esto supone que la diferencia de presión arteriovenosa que mueve al débito cardíaco a través del lecho pulmonar es de 2 a 10 mm Hg.

La hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda es una entidad fisiopatológica y hemodinámica presente en una amplia variedad de situaciones clínicas que afectan a las estructuras cardíacas izquierdas, como la insuficiencia cardíaca con FEVI reducida; de hecho, actualmente se la considera como un elemento de primer orden en la evaluación cardiológica. En el paciente con insuficiencia cardíaca, la presencia de hipertensión pulmonar y la función del ventrículo derecho son factores determinantes del cuadro clínico, elementos esenciales en la valoración pronóstica y variables indispensables para algunas de las más importantes decisiones terapéuticas. El proceso fisiopatológico se inicia de forma pasiva para luego dar paso a un componente reactivo. Éste, a su vez, tiene un componente reversible con vasodilatadores y otro fijo, cuyo sustrato es la vasculopatía congestiva, esencialmente hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima arterial pulmonar (Delgado, 2010).

Los principales síntomas asociados a la hipertensión pulmonar son la disnea de esfuerzo y fatigabilidad ante cualquier ejercicio físico, dolor torácico, síncope e insuficiencia cardíaca

derecha. La disnea y fatigabilidad fácil se deben a la dificultad para entregar oxígeno durante actividad física como resultado de la inhabilidad para aumentar el VM cuando la demanda aumenta en pacientes con enfermedad pulmonar pura y además por aumento de la presión venosa pulmonar en los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria. Por su parte, el dolor torácico se produce por isquemia ventricular derecha, por flujo coronario reducido ante una masa ventricular aumentada y por presiones sistólicas y diastólicas elevadas. El síncope, que frecuentemente se relaciona al esfuerzo, se produce por un débito muy disminuido, con caída del flujo cerebral, y puede ser exacerbado por la vasodilatación periférica durante el esfuerzo físico.

En la hipertensión pulmonar secundaria los síntomas suelen ser poco llamativos, generalmente eclipsados por los de la enfermedad de base. La presión en la arteria pulmonar (PAP) depende de la resistencia vascular pulmonar (RVP), el gasto cardíaco (GC) y la presión del flujo de salida (PFS) poscapilar. Cualquier aumento en algunos de estos términos conducirá a hipertensión pulmonar, en la medida en que los mecanismos de distensión y reclutamiento vascular pulmonar no puedan responder de forma compensatoria.

El aumento de la RVP implica una pérdida de área conjunta del territorio vascular arterial, que puede originarse por una obstrucción vascular, como sucede con los trombos pulmonares, por un estrechamiento de la luz vascular, como ocurre con la vasoconstricción arterial, o bien por un engrosamiento de la pared vascular que también estrecha la luz arterial. Por su parte, el incremento del gasto cardíaco sucede cuando existen grandes cortocircuitos vasculares de izquierda a derecha, secundarios a importantes defectos del tabique cardíaco u otras malformaciones congénitas cardiovasculares. No obstante, la causa más común de hipertensión pulmonar es el aumento de la presión del flujo de salida, generalmente secundario a disfunción ventricular izquierda, con menor frecuencia por enfermedad de la válvula mitral y solo en muy raras ocasiones por afectación del territorio venoso pulmonar.

En condiciones normales, la célula del endotelio pulmonar mantiene a la célula muscular lisa en estado de relajación. En la hipertensión

pulmonar primaria existe una anomalía del endotelio vascular pulmonar, produciéndose un aumento de los mediadores endoteliales vasoconstrictores, así como de los mediadores plaquetarios vasoconstrictores y una disminución de la actividad de canales de potasio del músculo liso, con aumento del calcio intracelular y aumento del tono vascular. Esto impide o dificulta la obtención de un estado de relajación del músculo liso, y en un estado procoagulante que facilita el desarrollo de trombosis.

En cuanto a los signos y síntomas de la IC, debe tenerse en cuenta que algunos son característicos de la disfunción ventricular izquierda mientras que otros se relacionan en mayor medida con la insuficiencia del ventrículo derecho (McCorry *et al.*, 2019).

Los signos y síntomas de IC izquierda incluyen edema pulmonar, disnea, tos, problemas en la perfusión sistémica que pueden conducir a cianosis, fatiga y debilidad muscular. Durante la exploración del paciente, es común identificar estertores o sonidos crepitantes con la respiración debido a la acumulación de líquido en los pulmones. Puede producirse dificultad respiratoria, especialmente cuando el paciente se encuentra tumbado.

Por su lado, en pacientes con IC derecha uno de los síntomas más característicos es el edema periférico. Además, puede producirse edema a nivel visceral, especialmente en el hígado, que puede provocar daño e insuficiencia en el órgano. También es común la ascitis (acumulación de líquido en la cavidad abdominal).

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Medidas generales

Es importante que el paciente y sus cuidadores conozcan los signos y síntomas de la IC, como disnea, fatiga y edema (especialmente en los tobillos y en el abdomen), con el objetivo de poder valorar la evolución de la enfermedad. Es recomendable que el paciente se pese todos los días antes del desayuno, con la misma ropa y en la misma báscula para evaluar una posible ganancia de peso. Si se producen aumentos de 1-2 kg a la semana sin motivo aparente, se debe acudir a la consulta médica, pues podría ser indicativo de la aparición de edemas.

En el control de los síntomas es fundamental la toma de la medicación de acuerdo a la pauta prescrita y el mantenimiento de unos hábitos de vida saludables, incluyendo el abandono del hábito tabáquico y el control de la dieta para mantener un peso saludable.

En este sentido, un problema habitual del paciente con IC es la falta de apetito, lo que eleva el riesgo de acabar padeciendo caquexia, especialmente en pacientes ancianos. La ingesta de líquidos únicamente se restringirá en los casos en que exista edema con hiponatremia, sin

olvidar que el paciente debe beber agua en cantidad suficiente para mantener un adecuado funcionamiento renal. En cambio, se debe evitar la ingesta de alcohol, o limitarla a cantidades inferiores a 30 gramos diarios (aproximadamente, una copa de 250 ml de vino). También se deberá restringir el consumo de sal.

El ejercicio moderado y adaptado a la situación de cada paciente contribuye a mejorar el estado general de salud, mientras que el sedentarismo disminuye la masa muscular y favorece el estreñimiento, la sensación de fatiga y la anorexia.

Farmacoterapia de la insuficiencia cardiaca

El tratamiento farmacológico de la IC puede basarse en distintas estrategias, como: el aumento de la contractilidad con inotrópicos positivos; la mejora de los signos de congestión pulmonar y periférica con diuréticos; la reducción de la precarga o de la poscarga o de ambas con el objetivo de mejorar la función ventricular; la inhibición de la activación

neurohumoral; y la reducción selectiva de la frecuencia cardiaca.

Inotrópicos positivos

Los fármacos inotrópicos positivos aumentan la contractilidad y el VM cardiacos actuando directamente sobre los cardiomiocitos. Están indicados en pacientes con IC sistólica con reducción de la FEVI, signos y síntomas de congestión e hipoperfusión tisular (piel fría y sudorosa, afectación renal, disfunción hepática o confusión mental) a pesar del uso de vasodilatadores o diuréticos.

Los inotrópicos aumentan la contractilidad, pero también puede incrementar la frecuencia cardiaca y el consumo miocárdico de oxígeno, lo que agrava la cardiopatía isquémica y podría acelerar la progresión de la enfermedad. Además, están contraindicados en IC diastólica.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) recomiendan el uso de inotrópicos en pacientes con hipoperfusión periférica debida a un bajo gasto cardiaco. Sin embargo, la necesidad de actuación rápida puede llegar a implicar un desafío a la hora de identificar a los pacientes con bajo gasto cardiaco que podrían beneficiarse de la administración un agente inotrópico y de establecer una dosis apropiada (Farmakis *et al.*, 2019).

Digoxina

Es un glucósido obtenido de las hojas de *Digitalis lanata*. Su estructura química (Figura 3) presenta una aglicona o genina, constituida por un núcleo de ciclopentanoperhidrofentaneno sustituido y unido a una lactona insaturada de 5 miembros, y una fracción glucídica compuesta por tres moléculas de digitoxosa. La genina es la responsable de los efectos farmacológicos, mientras que la fracción glucídica determina la liposolubilidad, la potencia y

las características farmacocinéticas del fármaco. Está disponible también un derivado metilado de la digoxina (metildigoxina), que incrementa la biodisponibilidad oral y en el hígado se metaboliza por desmetilación a digoxina.

La digoxina actúa mediante su unión reversible y saturable a la superficie extracelular de la subunidad α de la enzima adenosina trifosfatasa dependiente de la ATPasa de Na^+/K^+ , que intercambia la entrada de dos iones K^+ por la salida de 3 iones de Na^+ , bloqueando su actividad. Así, se produce un incremento progresivo de la concentración intracelular de iones sodio y una reducción intracelular de potasio³. El aumento de la concentración de sodio intracelular activa el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, lo que incrementa la entrada de iones calcio a la célula⁴ a nivel de las proteínas contráctiles, favoreciendo el aumento de la contractilidad cardiaca. La entrada de iones calcio también aumenta la cantidad almacenada en el retículo sarcoplásmico y, así, la cantidad liberada en subsecuentes potenciales de acción.

De este modo, la digoxina aumenta la fuerza contráctil, el volumen latido y el volumen minuto cardiacos, tanto en reposo como durante el ejercicio, y disminuye la frecuencia cardiaca, la presión y el volumen telediastólico ventriculares, la presión capilar pulmonar, la tensión de la pared ventricular y el tamaño cardiaco. Como consecuencia, la digoxina aumenta el volumen minuto para cualquier presión telediastólica ventricular y mejora los signos de congestión pulmonar, la hipoperfusión tisular y la tolerancia al ejercicio. El aumento del volumen minuto, unido a la inhibición neurohumoral que la digoxina produce, contribuye a reducir las RVP y a mejorar la perfusión tisular. De hecho, la digoxina disminuye la vasoconstricción de las arteriolas aferentes renales y aumenta el flujo sanguíneo renal, la velocidad de filtración glomerular y la excreción de sodio y agua. Este efecto natriurético contribuye también a reducir los edemas y las presiones telediastólica ventricular y capilar pulmonar.

³ La hiperpotasemia reduce la afinidad de la digoxina por la enzima, mientras que la hipopotasemia potencia los efectos del fármaco. Esta es la base del uso de sales de potasio en el tratamiento de la intoxicación digitalica.

⁴ La actividad de este intercambiador produce la salida de tres iones Na^+ y la entrada a la célula de un ion Ca^{2+} .

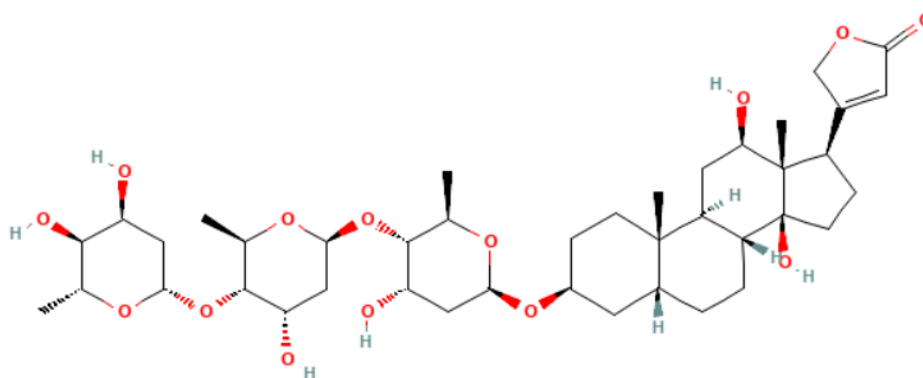


Figura 3. Estructura química de la digoxina.

La digoxina es un fármaco de estrecho margen terapéutico, cuyas concentraciones plasmáticas se monitorizan habitualmente. La intoxicación digitalica puede producir síntomas muy diversos, que pueden dividirse entre manifestaciones cardiacas y manifestaciones extracardiacas. Los efectos a nivel cardiaco suelen consistir en arritmias (tanto bradiarritmias como taquiarritmias), especialmente en presencia de hipopotasemia; a nivel extracardiaco, son características los trastornos de la visión (visión borrosa, visión de halos coloreados), las molestias gastrointestinales (náuseas y vómitos) y los trastornos neurológicos (parestias, cefalea, fatiga) y psiquiátricos (confusión, desorientación, depresión). El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco y la administración de potasio (habitualmente en forma de KCl) para desplazar al fármaco de la ATPasa. Las taquiarritmias pueden tratarse con lidocaína, que no deprime los nodos SA y VA ni la contractilidad miocárdica, mientras que la bradicardia se suele tratar con atropina. Existe además un tratamiento específico utilizado en intoxicaciones graves que consiste en fragmentos Fab de anticuerpos antidigoxina que neutralizan al fármaco y reducen la fracción libre, lo que permite suprimir las arritmias ventriculares en pocos minutos. No obstante, la administración de estos fragmentos de anticuerpos neutralizantes se puede asociar a efectos adversos como consecuencia de

la cesación del efecto dromotrópico⁵ producido por la digoxina, que puede derivar en una fibrilación auricular y en el empeoramiento de la IC (Hassan *et al.*, 2022).

Los medicamentos que contienen digoxina (Digoxina Kern Pharma®, Digoxina Teofarma®) se encuentran disponibles en España en forma de comprimidos orales y en solución inyectable en ampollas para infusión intravenosa. También está comercializado un medicamento con metildigoxina (Lanirapid®). Digoxina y metildigoxina está indicados en el tratamiento de la IC crónica y en alteraciones del ritmo cardiaco (fibrilación auricular, aleteo auricular y taquicardia paroxística supraventricular).

Frecuentemente se utiliza asociada a un diurético, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores AT1 de la angiotensina II y/o un BBA. Sin embargo, la digoxina no es útil en la reducción de la mortalidad, por lo que actualmente solo se utiliza en pacientes que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento estándar.

⁵ El efecto dromotrópico positivo consiste en un aumento de la velocidad de conducción en el nodo AV y, en consecuencia, en la transmisión de los impulsos cardiacos.

Otros inotrópicos

En pacientes con IC aguda o descompensación de la IC crónica que cursan con reducción del volumen minuto y signos de hipoperfusión o congestión a pesar del uso de vasodilatadores o diuréticos, se pueden emplear fármacos que aumentan los niveles intracelulares de AMP cíclico (AMPc) y la sensibilidad de las proteínas contráctiles al Ca^{2+} .

El incremento de la concentración de AMPc conduce a la activación de la proteína cinasa A (PKA), que a nivel cardiaco produce un aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} y de la contractilidad, la frecuencia cardiaca y del consumo miocárdico de oxígeno, lo que agrava la cardiopatía isquémica y podría incrementar la mortalidad en estos pacientes. Sin embargo, la PKA a nivel vascular disminuye la concentración de Ca^{2+} intracelular al inhibir la entrada de este ion a través de los canales de tipo L, facilitar su salida y aumentar su captación en el retículo sarcoplásmico. De este modo, se produce una vasodilatación arteriovenosa que reduce las RVP y pulmonares.

Se utilizan con este propósito fármacos **simpaticomiméticos** como la dopamina, la dobutamina y el isoproterenol; **inhibidores de la fosfodiesterasa III** (PDE3) como la milrinona; y **fármacos que aumentan la sensibilidad al Ca^{2+} de las proteínas contráctiles**, como levosimendán.

Simpaticomiméticos

Dopamina (Dopamina Grifols®) y dobutamina (Dobutamina Hospira® y Dobutamina Hikma®) están indicadas en situaciones de desequilibrio hemodinámico que pueden producirse en la descompensación de la IC crónica.

La **dopamina** es una catecolamina precursora de la noradrenalina. Sus acciones

hemodinámicas son consecuencia de la activación de los receptores dopaminérgicos (DA1 y DA2) y adrenérgicos (α - y β -adrenérgicos) y de la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas. Presenta una semivida muy corta (1-3 minutos), por lo que se administra en infusión intravenosa continua. Dosis bajas ($< 3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) permiten incrementar el flujo sanguíneo renal y la diuresis en pacientes con IC descompensada; en dosis intermedias ($3\text{-}5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) se utiliza en IC aguda que cursa con hipotensión y signos de hipoperfusión periférica o congestión; en dosis superiores a $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ aumenta las RVP, la presión arterial, la contractilidad y la frecuencia cardiaca, por lo que es útil en situaciones de hipotensión arterial o de *shock*.

La **dobutamina** es el inotrópico positivo más usado en el tratamiento de la IC aguda producida como resultado de una depresión de la contractilidad cardiaca asociada a un VM bajo y a una presión capilar pulmonar aumentada. La dobutamina es también una catecolamina sintética N-sustituida (**Figura 4**) que estimula preferentemente los receptores β_1 -adrenérgicos, aumentando la contractilidad y el volumen minuto cardiacos, sin apenas modificar la frecuencia cardiaca o el flujo sanguíneo renal. La dobutamina aumenta la velocidad de conducción a través del nodo AV, por lo que debe asociarse a digoxina en enfermos con IC para controlar la frecuencia ventricular. Produce también un aumento de la diuresis por aumento del flujo sanguíneo renal como consecuencia del aumento del VM cardiaco.

Tanto dopamina como dobutamina, aunque especialmente la primera, pueden producir numerosas reacciones adversas debido a la interacción con numerosos receptores. Las más características son taquiarritmias, palpitaciones y dolor de cabeza. La dopamina produce con frecuencia náuseas y vómitos por estimulación directa de la zona quimiorreceptora del área postrema.

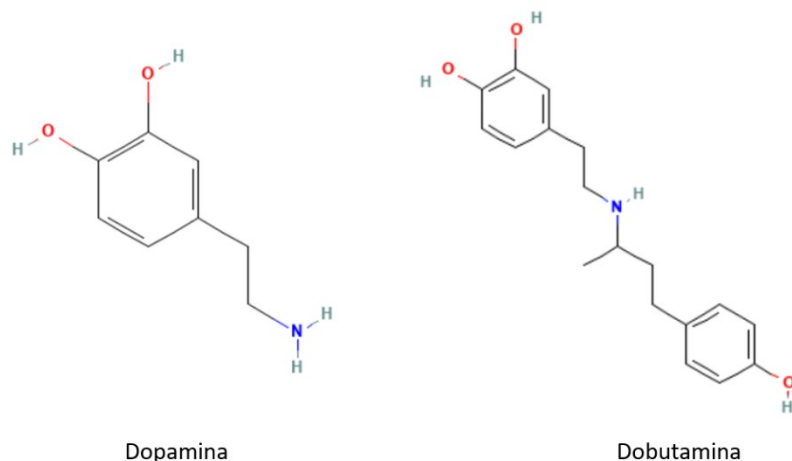


Figura 4. Estructuras químicas de dopamina y dobutamina.

La **isoprenalina** (Figura 5) es una amina adrenérgica sintética relacionada estructuralmente con la adrenalina. Aumenta la contractilidad y la frecuencia cardiaca, produce vasodilatación a nivel del músculo esquelético, renal y mesentérico y mejora el volumen minuto cardiaco. Se administra en perfusión intravenosa, estando indicada en situaciones que cursan con un gasto cardiaco insuficiente, en bradicardia, bloqueo cardiaco o síndrome de Morgagni-Stokes-Adams⁶.

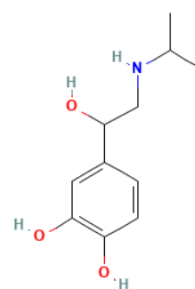


Figura 5. Estructura química de la isoprenalina.

Las principales reacciones adversas de isoprenalina son palpitaciones, taquiarritmias, hipotensión, temblores, cefaleas, sudoración y sofocos. Otras reacciones adversas menos frecuentes incluyen ansiedad, inquietud, insomnio, confusión, irritabilidad y estados psicóticos. Debido a que el fármaco aumenta las DMO_2 , puede precipitar crisis de angina de pecho y arritmias en pacientes con cardiopatía isquémica.

La administración de isoprenalina está contraindicada en pacientes con cardiopatía isquémica, taquiarritmias, cardiopatía descompensada, estenosis aórtica, infarto de miocardio reciente, taquicardia o bloqueo cardiaco inducido por digitálicos.

Inhibidores de la fosfodiesterasa III

La **milrinona** (Figura 6) inhibe la enzima fosfodiesterasa III cardiaca (PDE3), enzima que cataliza la degradación del AMPc en 5'-AMP. Como consecuencia, aumenta los niveles intracelulares de AMPc produciendo un efecto inotrópico y vasodilatador (efecto inodilatador). La milrinona aumenta la contractilidad, el volumen latido y el VM cardiacos y reduce las presiones telediastólica ventricular y capilar pulmonar, las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial. De este modo, mejora los signos de congestión pulmonar, disminuye los signos de hipoperfusión periférica (reducción de la función renal, piel fría, confusión mental, hipotensión) e incrementa la tolerancia al ejercicio. Su efecto inotrópico

⁶ El síndrome de Morgagni-Stokes-Adams se caracteriza por hipoperfusión cerebral como consecuencia de un bloqueo cardiaco o de una arritmia que suele producir desfallecimientos.

es aditivo al de la dopamina o la dobutamina y, a diferencia de estos fármacos, su acción inotrópica se mantiene en pacientes tratados con un BBA.

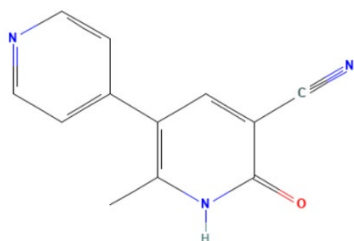


Figura 6. Estructura química de la milrinona.

Se encuentra comercializada en España (Corotrop®) en una presentación en forma de ampollas con solución inyectable por vía intravenosa. Está indicada para el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardiaca congestiva aguda. Se utiliza en pacientes con IC aguda o crónica descompensada e hipoperfusión periférica refractaria a diuréticos y vasodilatadores con una presión arterial preservada y una respuesta inadecuada a dobutamina y/o en aquellos tratados con BBA, o en pacientes con IC en lista de espera de trasplante cardiaco. No obstante, es probable que milrinona no represente una ventaja frente a dobutamina en este tipo de situación clínica (Mathew *et al*, 2021).

Los efectos adversos más frecuentes que milrinona puede producir son hipotensión, taquiarritmias (extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular), intolerancia digestiva (anorexia, vómitos, náuseas, dolor abdominal, elevación de transaminasas), retención hidrosalina, cefaleas, cansancio muscular, erupciones cutáneas, fiebre, prurito y dolor en el punto de inyección. En pacientes con FA puede producir un aumento de la frecuencia ventricular, debido a que acelera la conducción a través del nódulo AV. En pacientes con IC y cardiopatía isquémica, la milrinona acelera el deterioro de la función ventricular y aumenta la incidencia de taquiarritmias y la mortalidad del paciente.

La milrinona está contraindicada en pacientes con taquiarritmias cardiacas y se administrará con precaución en aquellos con hipotensión arterial y estenosis aórtica. La milrinona forma un precipitado con la furosemida y con la

bumetanida, lo que contraindica la administración conjunta.

Fármacos que aumentan la sensibilidad al Ca^{2+} de las proteínas contráctiles

Levosimendán (Figura 7) presenta un mecanismo de acción distinto al de otros inotrópicos positivos. Se une al dominio N-terminal de la TnC y aumenta la sensibilidad de esta proteína por el Ca^{2+} intracelular. Como consecuencia, acelera la formación y el número de enlaces cruzados entre actina y miosina y la fuerza de contracción del corazón sin modificar la concentración intracelular de calcio, los niveles intracelulares de AMPc, el consumo de ATP o las DMO_2 . La afinidad de levosimendán por la TnC es calcio-dependiente: aumenta cuando lo hace la concentración intracelular de calcio durante la sístole y disminuye durante la diástole, por lo que, a diferencia de la dopamina y la dobutamina, no modifica la relajación ventricular y sus efectos persisten en pacientes tratados con BBA.

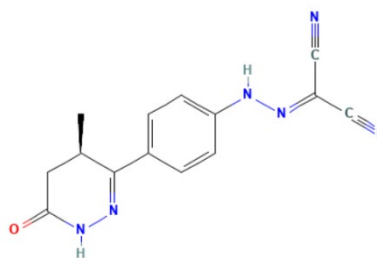


Figura 7. Estructura química de levosimendán.

A nivel vascular, el levosimendán activa diversos canales de K^+ , lo que hiperpolariza el potencial de membrana vascular, disminuye la probabilidad de apertura de los canales de Ca^{2+} de tipo L y la concentración intracelular de calcio, produciendo una vasodilatación arteriovenosa. Así, aumenta el VM cardiaco, disminuye la presión capilar pulmonar y las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares y mejora la disnea y la fatiga del paciente. Levosimendán no modifica directamente la frecuencia cardiaca, pero si se administra una dosis de carga puede producir una importante reducción de la presión arterial acompañada de taquicardia refleja.

Está comercializado en España (Simdax® y EFG) en forma de solución para perfusión intravenosa, estando indicado en el tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda severa de la insuficiencia cardiaca crónica en situaciones donde el tratamiento convencional no es suficiente o en casos donde se considere apropiado un soporte inotrópico.

En pacientes con IC grave, el levosimendán es efectivo en el control de los parámetros hemodinámicos, presenta un escaso riesgo arritmogénico y prolonga la supervivencia y el tiempo que el paciente permanece sin hospitalizar. Como ventaja respecto a la dobutamina, destaca que no aparece tolerancia a sus efectos. Además, el efecto inotrópico del levosimendán persiste en pacientes tratados con BBA, por lo que constituye una alternativa a dobutamina y dopamina en pacientes con IC que están tratados con estos fármacos.

En pacientes con IC y FEVI reducida, en un metaanálisis se asoció el tratamiento intermitente con levosimendán con una mejora en la clase funcional según NYHA y en la FEVI, así como con una reducción de la mortalidad por causa cardiovascular (Elshehry *et al*, 2022).

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor en el punto de inyección, cefaleas, mareos, náuseas, vómitos, hipotensión arterial, palpitaciones, taquiarritmias (más frecuentes en pacientes que desarrollan hipotensión) e hipopotasemia. La hipotensión o la taquicardia intensa pueden motivar la suspensión del tratamiento.

La administración de levosimendán está contraindicada en pacientes con hipotensión grave (presión arterial sistólica (PAS) <100 mm Hg), insuficiencia hepática o renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), taquiarritmias ventriculares u obstrucciones mecánicas que afecten al llenado o vaciado ventricular (estenosis mitral o estenosis tricúspidea) y en pacientes con historial de *torsades de pointes*. Cuando se administra una dosis alta de carga puede producir una

marcada hipotensión acompañada de taquicardia refleja o efectos proarritmogénicos.

Diuréticos

En la IC, la reducción del VM disminuye el flujo sanguíneo renal, lo que lleva a una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), del tono simpático y de la liberación de vasopresina, disminuyendo la excreción urinaria de Na⁺ y agua.

Esta retención hidrosalina aumenta la presión y el volumen telediastólico ventricular izquierdo, lo que por la ley de Frank-Starling permite al ventrículo, dentro de ciertos límites, aumentar el VM, pero a la vez produce un aumento de las presiones venosa y pulmonar que facilita la aparición de edemas periféricos y de signos de congestión pulmonar, como disnea. A pesar de esto, no existe consenso respecto a una necesidad general de restricción de la ingesta de sodio y líquidos en pacientes con IC, sino que las recomendaciones deberán establecerse en función de la situación de cada paciente (Mullens *et al*, 2019).

Los diuréticos del asa y las tiazidas producen una pérdida neta de Na⁺ y de agua del organismo actuando directamente sobre el riñón (Figura 8). Los diuréticos tiazídicos y del asa mejoran los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes con signos o síntomas de congestión sistémica (edemas periféricos) o pulmonar (disnea) y reducen las hospitalizaciones por IC, pero no modifican la mortalidad de los pacientes con IC.

Los diuréticos (Figura 9) son los fármacos de elección en la IC que cursa con signos y síntomas clínicos de congestión pulmonar (disnea) y/o periférica (edemas). Sin embargo, no hay evidencia de que reduzcan (o incluso podrían aumentar) la mortalidad, debido al deterioro de la función renal y a la activación neurohumoral (aumentan los niveles plasmáticos de renina, angiotensina II y noradrenalina) que producen. Por ello, deben siempre administrarse asociados a un IECA y/o un BBA.

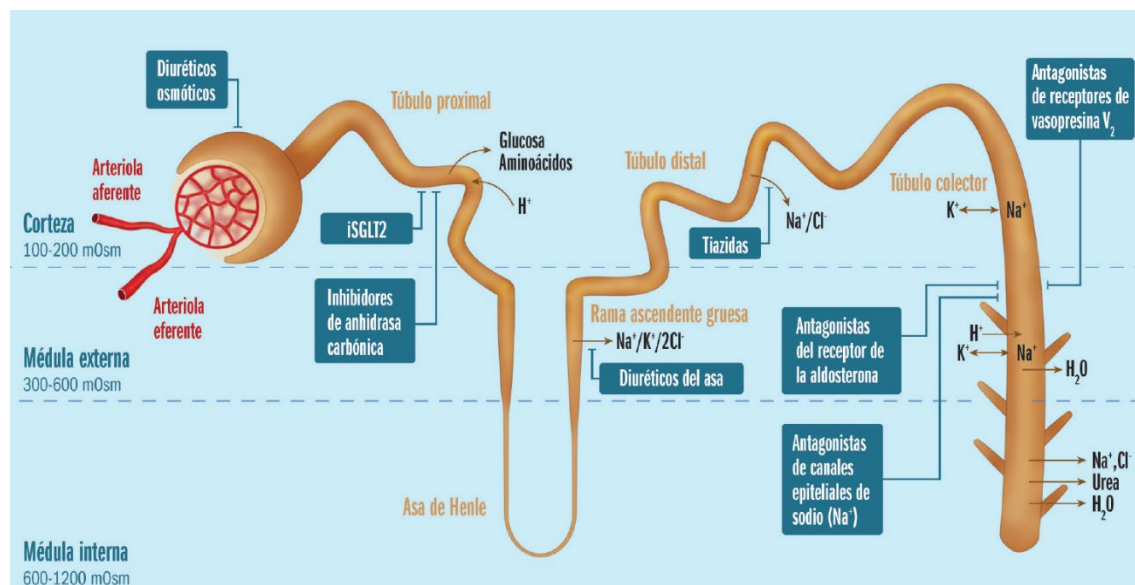


Figura 8. Esquema de la nefrona y lugares de acción de los fármacos diuréticos. Tomada de (Díaz et al., 2020).

ADH: hormona antidiurética; Cl⁻: ion cloruro; H⁺: hidrogeniones; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; K⁺: ion potasio.

Respecto a los usos clínicos de los diuréticos en esta enfermedad (Tabla 2), en IC aguda se utilizan diuréticos del asa por vía intravenosa, ya que el edema de la mucosa digestiva disminuye su absorción oral. Por esta vía producen un rápido efecto vasodilatador venoso y arterial pulmonar que permite reducir las resistencias vasculares pulmonares y los signos de congestión sistémica y pulmonar. Estos efectos preceden incluso a la acción diurética. El posterior efecto diurético también contribuye a disminuir la volemia, las presiones telediastólica ventricular y capilar pulmonar y la tensión de la pared ventricular. Estos efectos, además, disminuyen la tensión de la pared ventricular y el consumo miocárdico de O₂. A dosis altas, si la diuresis es muy marcada y la presión telediastólica ventricular izquierda cae por debajo de 12 mm Hg, pueden disminuir el VM cardíaco. La combinación de un diurético del asa con dopamina, dobutamina o nitratos produce una respuesta hemodinámica mejor que la producida por un diurético del asa a dosis altas. La combinación de dosis bajas de tiazidas y espironolactona con diuréticos del asa también es más efectiva y mejor tolerada que la administración de diuréticos del asa a dosis altas. Si se inicia el tratamiento con una tiazida, se debe tener en cuenta que su

acción diurética desaparece cuando la velocidad de filtración glomerular es <30 ml/min.

En IC crónica, se utilizan tiazidas y diuréticos del asa siempre asociados a un inhibidor del SRAA (un IECA o un ARA-II y un antagonista de los receptores de la aldosterona) y a un BBA. Esta combinación permite, además, contrarrestar la hipopotasemia producida por el diurético.

La administración de diuréticos debe reservarse a los pacientes con síntomas de retención hidrosalina, pudiendo existir periodos en los que se puede reducir de forma importante la dosis o incluso suspenderse el tratamiento diurético. Por tanto, se recomienda enseñar al paciente a reajustar la dosis del diurético de acuerdo a los signos y síntomas de congestión y el peso corporal, para prevenir una diuresis excesiva que produciría una reducción de la precarga y del VM; esta recomendación es muy importante en pacientes con hipotensión, hipoperfusión renal o IC diastólica. Los diuréticos ahorradores de K⁺ (amilorida, triamtereno) son muy poco potentes, pero se utilizan asociados a las tiazidas o a los diuréticos del asa para aumentar el efecto natriurético y contrarrestar la hipopotasemia y el hiperaldosteronismo que estos producen.

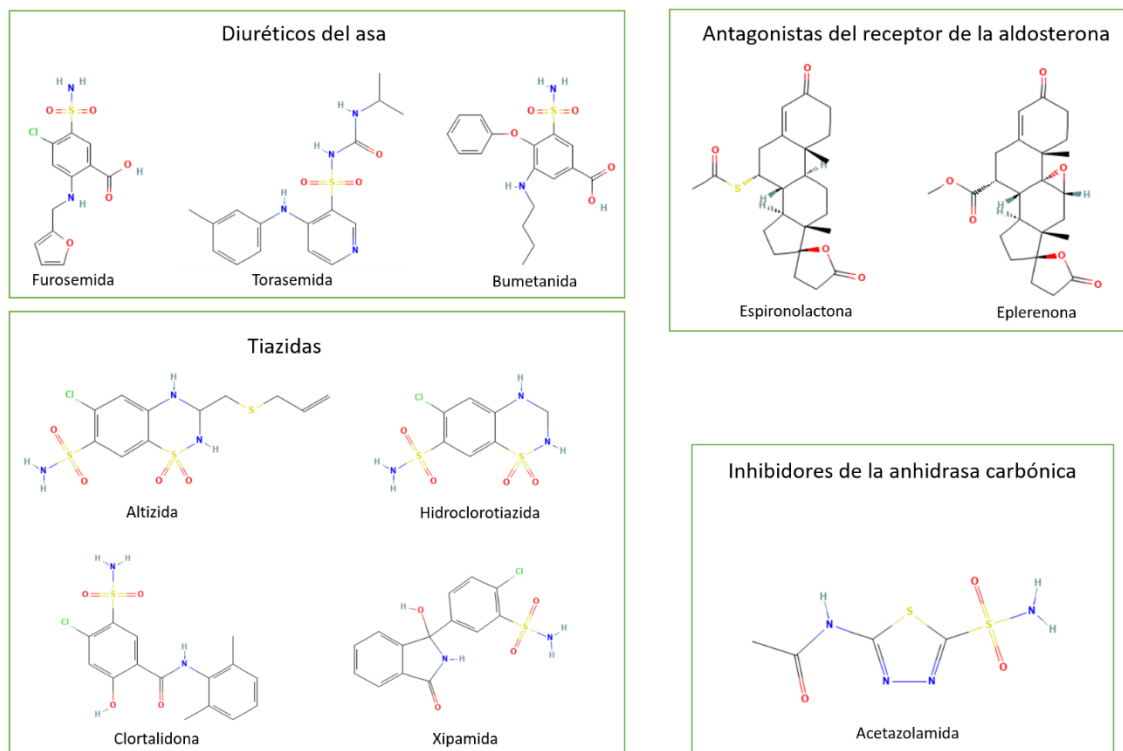


Figura 9. Diuréticos con indicación en IC.

Durante el tratamiento con diuréticos, se deben vigilar periódicamente los niveles plasmáticos de potasio, particularmente si el paciente

recibe otros fármacos que producen retención de este ion.

Tabla 2. Clasificación de los fármacos diuréticos usados en IC.

Grupo	Fármacos	Mecanismo de acción
Diuréticos del asa.	Furosemida, torasemida, bumetanida.	Inhibición del sistema de cotransporte $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle.
Tiazidas.	Altizida, hidroclorotiazida, clortalidona, xipamida.	Inhibición del transportador Na^+/Cl^- en el túbulo distal.
Ahorrradores de K^+: antagonistas de los receptores de la aldosterona.	Espironolactona, eplerenona.	Competencia con la aldosterona por su receptor, inhibiendo así la retención distal de Na^+ y la secreción distal de K^+ .
Inhibidores de la anhidrasa carbónica.	Acetazolamida.	Inhibición de la anhidrasa carbónica.

Aunque clasificados como diuréticos, en IC se utilizan fundamentalmente por su acción antagonista de la aldosterona, por lo que se comentarán en un apartado específico.

Fármacos vasodilatadores

En pacientes con IC, la reducción del VM cardiaco produce una activación neurohumoral que aumenta las resistencias vasculares periféricas. Por otro lado, en pacientes con un infarto de miocardio extenso el número de células cardiacas capaces de contraerse ha disminuido y en estas condiciones los fármacos inotrópicos positivos aumentan poco el volumen minuto y sí las DMO_2 , agravan la isquemia miocárdica y aceleran la progresión de la IC. En estas circunstancias, los fármacos que producen vasodilatación venosa, arterial o arteriovenosa mejoran la función ventricular y constituyen el tratamiento más idóneo de la IC.

Fármacos que reducen la precarga (vasodilatadores venosos)

La precarga puede disminuirse reduciendo la volemia con diuréticos o aumentando la capacitancia del territorio venoso con fármacos vasodilatadores venosos. Estos fármacos disminuyen la presión y el volumen telediastólico ventricular, la presión capilar pulmonar y los signos de congestión pulmonar.

Los **nitratos** (Figura 10) actúan como vasodilatadores venosos a través de la activación de

la vía NO-guanilil ciclasa-guanosín monofosfato cíclico (GMPc).

A dosis terapéuticas, los nitratos aumentan la capacitancia del territorio venoso y disminuyen el retorno venoso, la presión y el volumen telediastólico ventricular y la presión capilar pulmonar, mejorando los signos de congestión pulmonar, la tensión de la pared ventricular, las DMO_2 y la isquemia cardiaca. Además, los nitratos producen vasodilatación coronaria, tanto por una acción directa como por reducir la presión telediastólica ventricular y suprimen los cuadros de vasoespasmo coronario. El resultado es una reducción de la isquemia miocárdica, que puede mejorar la función sistólica y diastólica cardiaca. Sin embargo, los nitratos apenas modifican el VM, aunque sí disminuyen los signos de congestión pulmonar.

A dosis altas, los nitratos producen también una vasodilatación arteriolar que reduce las resistencias vasculares periféricas (poscarga), y pueden aumentar el VM cardiaco. Sin embargo, a estas dosis también reducen la presión arterial y la presión de perfusión coronaria y pueden producir un aumento reflejo de la frecuencia cardiaca, que podría incrementar las DMO_2 . Estos efectos podrían contrarrestar sus efectos antianginosos.

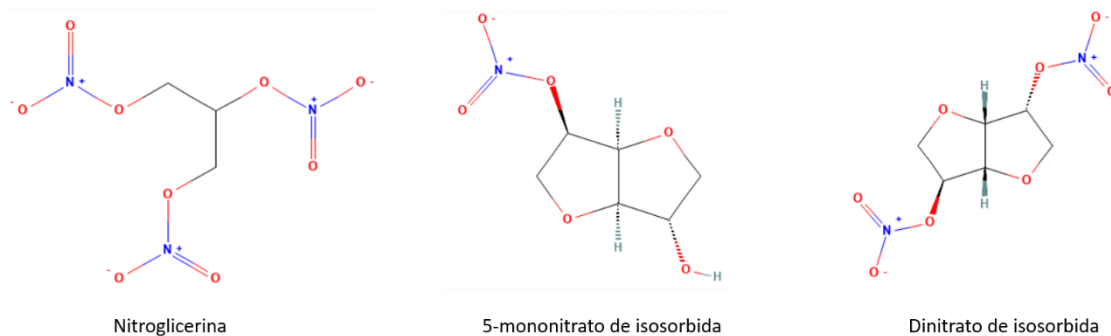


Figura 10. Estructura química de los nitratos utilizados en IC.

La **nitroglicerina** por vía **intravenosa** es de elección en pacientes con IC aguda asociada a infarto de miocardio o signos de congestión pulmonar (disnea, edema agudo de pulmón) y PAS > 90 mm Hg. Sus efectos son inmediatos y desaparecen 10-30 minutos tras suspender la infusión. En una concentración de 1 mg/ml (Solinitrina®) está indicada en insuficiencia

ventricular izquierda congestiva, mientras que en una concentración de 5 mg/ml (Solinitrina Fuerte®) está indicada en IC congestiva asociada a infarto agudo de miocardio. En pacientes con un VM cardiaco reducido, la nitroglicerina puede asociarse a vasodilatadores arteriales y en hipotensos a dopamina o dobutamina; en pacientes con edema agudo de

pulmón, la administración intravenosa de nitratos y furosemida es más eficaz que la administración de dosis altas de furosemida.

En tratamientos crónicos, se emplean los **parches transdérmicos** de nitroglicerina (EFG, Cordiplast®, Dermatrans®, Epinitril®, Minitrans®, Nitroderm TTS®, Nitroplast®, Trinipatch®) y formulaciones retardadas de **5-mononitrato de isosorbida** (Coronur retard®, Dolak retard®, Uniket retard®), que permiten una única toma diaria. La nitroglicerina percutánea, administrada por la noche es muy eficaz en pacientes con disnea en reposo (ortopnea) o nocturna.

Fármacos que reducen la poscarga (vasodilatadores arteriales)

En presencia de IC, la poscarga regula el VM, por lo que un aumento de las resistencias vasculares sistémicas disminuye el VM cardiaco. Los vasodilatadores arteriales disminuyen las resistencias vasculares periféricas (poscarga) y, como consecuencia, aumentan el VM y mejoran los signos de hipoperfusión periférica. Sin embargo, la reducción de las resistencias vasculares periféricas no implica necesariamente una reducción de la presión arterial, ya que los vasodilatadores arteriales también aumentan el VM⁷. Sin embargo, a dosis altas, los vasodilatadores arteriales pueden producir una reducción excesiva de la presión arterial, que disminuye la presión de perfusión coronaria y agrava la cardiopatía isquémica. Por ello, están contraindicados en pacientes con una PAS < 90 mm Hg o una valvulopatía obstructiva importante, en los que pueden producir hipotensión arterial y reducir la perfusión de órganos centrales.

Los bloqueantes de los canales de calcio de tipo L (**dihidropiridinas**, **diltiazem** y **verapamilo**) presentan propiedades antihipertensoras y antianginosas, por lo que *a priori* podrían ser de utilidad en la IC secundaria a hipertensión arterial (HTA) o cardiopatía isquémica, respectivamente. Sin embargo, estos fármacos deprimen la contractilidad cardiaca y producen una marcada activación neurohumoral

secundaria a su potente acción vasodilatadora arteriolar. Ello explica por qué diltiazem y verapamilo aumentan la mortalidad en pacientes con IC sistólica y congestión pulmonar, estando contraindicados en estos casos. Sin embargo, en pacientes con IC sistólica en clase funcional II-III tratados con un IECA, digoxina y un diurético, el amlodipino y el felodipino aumentan la tolerancia al ejercicio sin modificar la supervivencia del paciente, siendo los únicos bloqueantes de los canales de Ca²⁺ recomendados en pacientes con IC sistólica que presenten HTA o angina de pecho a pesar del tratamiento estándar. Diltiazem y verapamilo (no las dihidropiridinas) deprimen el paso de impulsos de las aurículas a los ventrículos y controlan la frecuencia ventricular, siendo útiles si la IC es producida por taquiarritmias supraventriculares, como la fibrilación auricular.

Vasodilatadores arteriovenosos

Reducen la precarga y la poscarga y aumentan el VM cardiaco, mejorando tanto los signos de congestión pulmonar como los de hipoperfusión tisular sin modificar la presión arterial o la frecuencia cardiaca.

Nitroprusiato (Figura 11) es el vasodilatador arteriovenoso más rápido y potente, por lo que debe administrarse en medio hospitalario por vía intravenosa y bajo monitorización hemodinámica. Actúa como un donador de NO, que activa la vía NO-guanilil ciclasa-GMPc e induce la apertura de diversos canales de K⁺.

Por su acción venodilatadora disminuye las presiones de la aurícula derecha, telediastólica del ventrículo izquierdo (precarga) y capilar pulmonar, mejorando los signos de congestión pulmonar. Por su acción vasodilatadora arteriolar disminuye las resistencias vasculares periféricas (poscarga) y aumenta el VM, aunque la frecuencia cardiaca apenas se modifica. Como consecuencia de ambas acciones, el nitroprusiato reduce la tensión de la pared ventricular y el consumo miocárdico de O₂. El aumento del VM cardiaco mejora el flujo sanguíneo renal, incrementa la tasa de filtración glomerular y aumenta la diuresis. Así,

⁷ Dado que presión arterial = volumen minuto x resistencias vasculares periféricas.

permite reducir la incidencia de mortalidad, rehospitalización y reduce el tiempo de estancia en el hospital en pacientes con IC aguda (Garatti *et al.*, 2022).

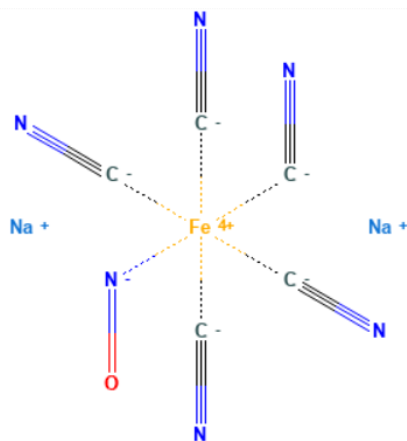


Figura 11. Estructura química del nitroprusiato de sodio.

En relación a sus usos clínicos, el nitroprusiato (Nitroprussiat Fides®) se utiliza en pacientes con IC aguda y PAS > 110 mm Hg; puede utilizarse con precaución en pacientes con la PAS entre 90 y 110 mm Hg. También se utiliza para reducir la presión arterial en pacientes con disección aguda de aorta. El nitroprusiato es muy eficaz en la IC asociada a un aumento de la poscarga (HTA, edema pulmonar), regurgitación mitral o aórtica, rotura del músculo papilar o *shunts* izquierda-derecha por un defecto interventricular. La relación beneficio-riesgo deberá evaluarse en cada paciente por parte del cirujano y el anestesiólogo. La administración de nitroprusiato debe ser obligatoriamente supervisada por personal especializado, y realizarse solamente en lugares que dispongan de equipos para la monitorización constante de la presión arterial. Debe administrarse disuelto en suero glucosado al 5%.

Tras infusiones demasiado rápidas, pueden aparecer crisis hipotensivas y reacciones adversas que podrían manifestarse en forma de náuseas y vómitos, sudoración excesiva, cefalea, nerviosismo, agitación, calambres musculares, dolor precordial, palpitaciones, mareos, debilidad, rash, dolor abdominal, confusión y somnolencia.

En tratamientos prolongados, a dosis elevadas (2 µg/kg/min), o cuando exista una depleción de tiosulfato endógeno, que transforma el

cianuro en tiocianato, pueden aumentar los niveles plasmáticos de cianuro, lo que produce taquicardia, sudoración excesiva, acidosis metabólica, hiperventilación y arritmias. También se puede observar metahemoglobinemia e hipotiroidismo. La intoxicación por tiocianato produce anorexia, náuseas, fatiga, desorientación y psicosis. Las reacciones adversas del cianuro pueden minimizarse administrando hidroxocobalamina (vitamina B12) que reacciona con el cianuro para formar cianocobalamina, lo que impide el paso del cianuro a los tejidos.

Por otro lado, la hidralazina (Figura 12) es un vasodilatador que actúa fundamentalmente sobre las arterias, posiblemente por facilitar la apertura de canales de K⁺, que reduce la poscarga y aumenta el VM cardiaco, potenciándose su eficacia cuando se asocia a un vasodilatador venoso (nitratos). La asociación de hidralazina y dinitrato de isosorbida (vasodilatador venoso) mejora los signos y síntomas de IC, aumenta el VM cardiaco y la tolerancia al ejercicio y reduce la mortalidad total y las hospitalizaciones por IC.

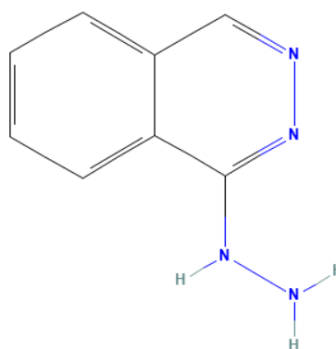


Figura 12. Estructura química de la hidralazina.

Respecto a sus usos clínicos, en pacientes con IC sistólica (clase funcional III-IV de la NYHA) la asociación de hidralazina (Hydrapres®) y dinitrato de isosorbida (Iso-Lacer®) mejora la función ventricular y la capacidad de ejercicio y reduce la mortalidad total y las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC. Esta asociación se utiliza en pacientes con IC sistólica con intolerancia a IECA o ARA-II (por tos, hipotensión arterial o insuficiencia renal) o en los que estos están contraindicados (hiperpotasemia, embarazo, historia de edema angio-neurótico) o que siguen sintomáticos a pesar del tratamiento con diuréticos, un IECA (o

ARA-II), un BBA y un antagonista del receptor de la aldosterona (espironolactona o eplerenona).

Los efectos adversos más comunes de la combinación son cefaleas, taquicardia, náuseas, mareos, edemas, enrojecimiento cutáneo, congestión nasal y erupciones cutáneas.

Inhibidores neurohumorales

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

En pacientes con IC aumentan los niveles plasmáticos de renina, angiotensina II y aldosterona, habiéndose demostrado que la activación del SRAA facilita la progresión de la enfermedad y aumenta la mortalidad del paciente. La estimulación de los receptores AT1 de la angiotensina II produce vasoconstricción

arteriovenosa, activación neurohumoral (aumenta el tono simpático central y periférico, estimula la liberación de vasopresina y aldosterona), efectos tróficos (hipertrofia y fibrosis cardiaca), agregantes plaquetarios y proarrítmicos y aumenta el estrés oxidativo y la producción de radicales libres. A nivel renal, aumenta la reabsorción de Na⁺ y agua, tanto por una acción directa a nivel del túbulo proximal, como a través de la liberación de aldosterona y vasopresina, que actúan a nivel del túbulo distal o colector.

Podemos distinguir cuatro grupos de inhibidores del SRAA que se utilizan en el tratamiento de la IC. Los más frecuentemente empleados son los IECA y los ARA-II (Figura 13), pero se encuentran indicados también algunos antagonistas de la aldosterona y una combinación más novedosa basada en la inhibición dual de la neprilisina y del receptor AT1 de la angiotensina II.

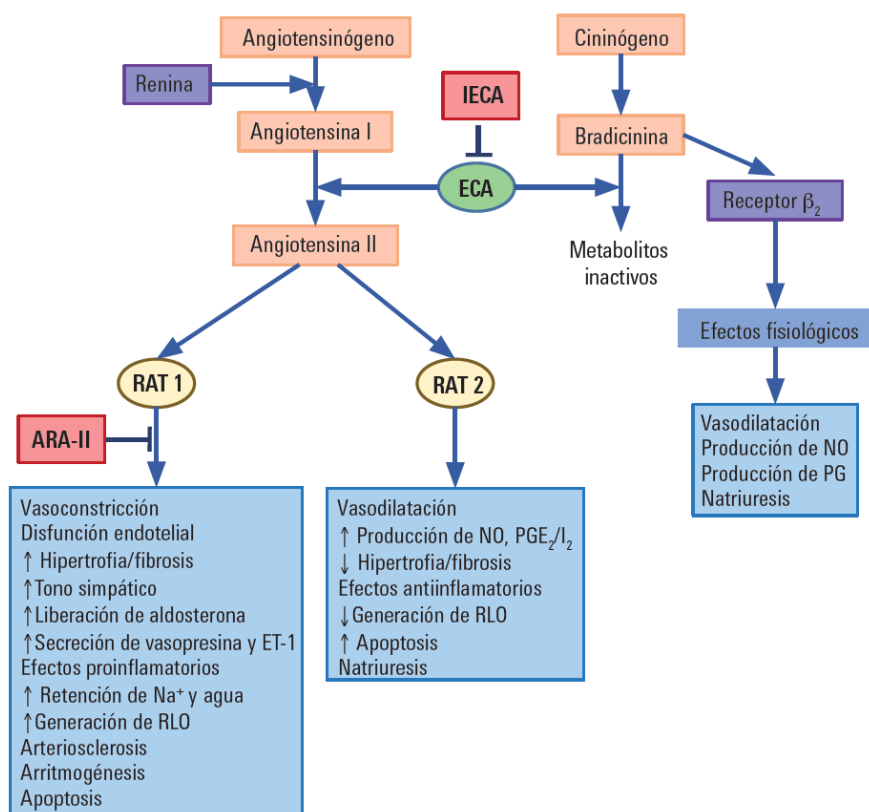


Figura 13. Representación esquemática del mecanismo de acción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de los antagonistas específicos de los receptores AT1 de la angiotensina 2 (ARA-II). Tomada de (Tamargo et al., 2020b).

ECA: enzima convertidora de angiotensina; NO: óxido nítrico; PG: prostaglandinas; RAT1: receptor AT1 de la angiotensina II; RAT2: receptor AT2 de la angiotensina II; RLO: radicales libres de oxígeno.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Figura 14) producen un bloqueo competitivo de la enzima de conversión, que transforma la angiotensina I en angiotensina II, lo que disminuye los niveles plasmáticos y tisulares de ésta y sus efectos fisiopatológicos. Además, inhiben la cininasa II, enzima que degrada la bradiginina, aumentando sus niveles plasmáticos y tisulares. La bradiginina presenta propiedades vasodilatadoras directas y estimula la liberación de NO y prostaglandinas E2 y F2, que poseen propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas que antagonizan las acciones de la angiotensina II.

Como consecuencia, los IECA: a) actúan como vasodilatadores arteriovenosos que reducen los signos de congestión pulmonar e hipoperfusión periférica (aumentan los flujos sanguíneos renal, coronario, muscular y cerebral) e incrementan el VM cardiaco y la tolerancia al ejercicio. Su acción vasodilatadora muscular esquelética, unida a la regresión del remodelado vascular (reducen la hiperplasia e hipertrofia de las células musculares lisas vasculares y el grosor de la capa media vascular) explicaría, en parte, la mejoría de la tolerancia al ejercicio producida por los IECA; b) inhiben la activación neurohumoral (disminuyen los niveles plasmáticos de noradrenalina, angiotensina II y aldosterona); c) producen un efecto diurético y natriurético, ya que bloquean la síntesis de angiotensina II y la liberación de aldosterona, y aumentan el VM cardiaco y el flujo sanguíneo renal; y d) inhiben la progresión o revierten la hipertrofia, la fibrosis y el remodelado ventricular en pacientes hipertensos o postinfarto de miocardio, y retrasan la progresión de la IC.

Dado que pueden producir hipotensión sintomática, hiperpotasemia, tos y un empeoramiento de la función renal, se recomienda monitorizar durante el tratamiento la presión arterial, la función renal y los niveles plasmáticos de potasio, especialmente si se combinan con un antagonista de la aldosterona y un BBA.

Los usos clínicos de los IECA son:

a) IC sistólica. En pacientes con IC con FEVI reducida tratados con un BBA, diuréticos y digoxina, los IECA mejoran la función ventricular, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, disminuyen los signos y síntomas, retrasan la progresión de la enfermedad y reducen la mortalidad (total, súbita o por IC) y las hospitalizaciones. Por tanto, salvo que su uso esté contraindicado ($PAS \leq 100$ mm Hg, estenosis bilateral de las arterias renales, embarazo, sensibilidad alérgica o tos) se debe administrar un IECA asociado a un BBA y a un antagonista del receptor de la aldosterona en todos estos pacientes con IC sistólica, independientemente de sus síntomas. La reducción de la mortalidad guarda una relación directa con el grado de deterioro previo de la función ventricular, siendo más llamativa en los pacientes con FEVI más deprimida ($< 35\%$).

b) IC postinfarto de miocardio. Tras un infarto de miocardio aparecen cambios en el volumen, masa y arquitectura ventricular a los que se denomina *remodelado*. A las pocas horas o días del infarto, la fuerza ejercida por la presión intraventricular sobre la zona infartada produce primero un adelgazamiento de la pared y posteriormente su expansión, formándose una dilatación (aneurisma) ventricular. Al cabo de unas semanas, el proceso de expansión se detiene debido a la formación de tejido fibroso y en el miocardio sano se produce una hipertrofia que compensa parcialmente la falta de contractilidad en la zona infartada pero que, a largo plazo, contribuye a la progresión de la IC y a la muerte del paciente. La administración crónica de un IECA a partir de los 3-10 primeros días después del infarto (antes del alta hospitalaria) retrasa o previene el remodelado y la disfunción ventricular, aumenta la fracción de eyección y reduce el reinfarcto, las rehospitalizaciones por IC y la mortalidad.

El efecto beneficioso de los IECA sobre el remodelado ventricular es el resultado de sus acciones vasodilatadoras (que reducen la presión y el estrés de la pared ventricular, que facilitan la expansión de la zona necrótica), antiproliferativas (inhiben la hipertrofia, la fibrosis y la dilatación cardiaca), antiisquémicas (disminuyen las DMO₂) y cardioprotectoras.

c) Profilaxis de la IC. En pacientes con disfunción ventricular asintomática que presentan una FEVI $\leq 35\%$ y activación neurohumoral

aunque no se acompañe de síntomas clínicos, los IECA disminuyen la progresión del cuadro hacia IC sintomática.

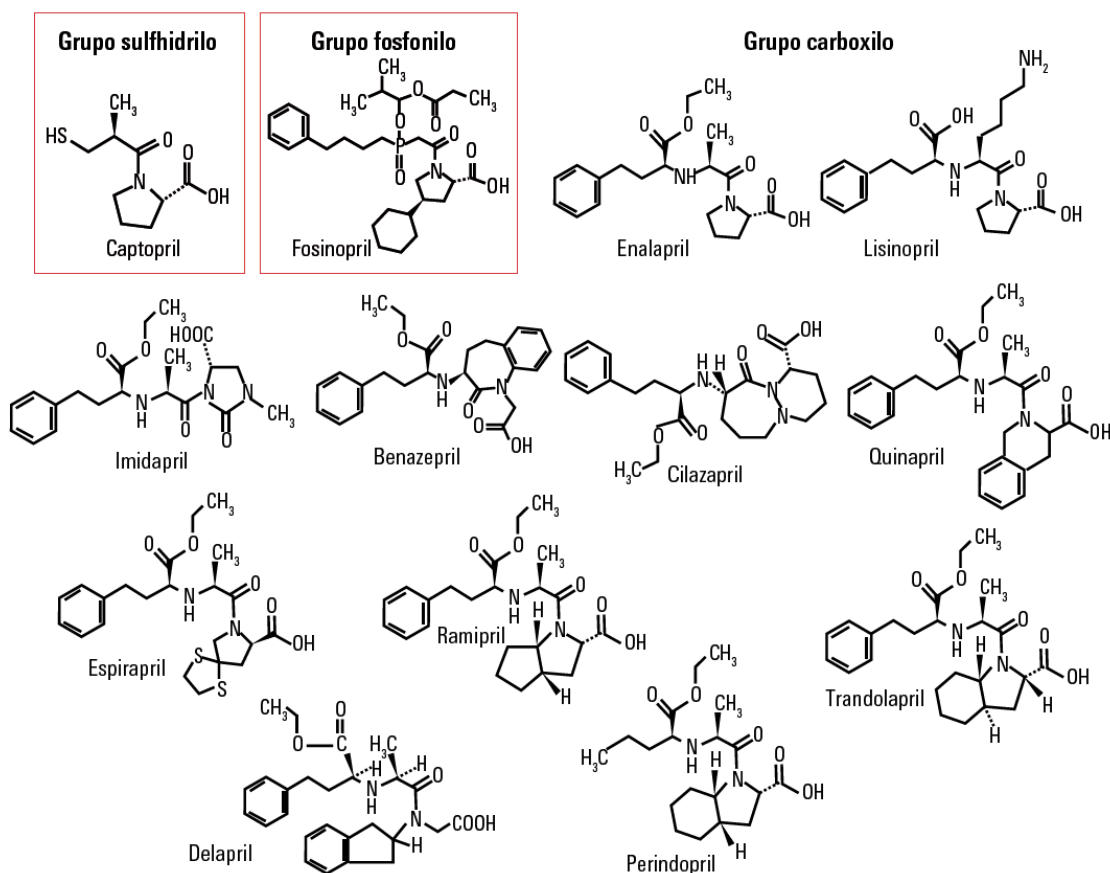


Figura 14. Estructura química de los IECA. Tomada de (Tamargo et al., 2020b).

Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II

Estos fármacos (Figura 15) bloquean de forma competitiva y selectiva las acciones de la angiotensina II mediadas a través de la estimulación de los receptores AT1, permitiendo que la angiotensina II sintetizada estimule los receptores AT2, por lo que los efectos de los ARA-II son consecuencia del bloqueo de los receptores AT1 y la estimulación de los AT2. La estimulación de los receptores AT2 produce efectos vasodilatadores, natriuréticos y

antitróficos que están mediados a través de la liberación de NO y prostaglandinas (E2 e I2) y un aumento de la conductancia al K⁺. Al igual que los IECA, los ARA-II actúan como vasodilatadores arteriovenosos, producen una mejoría clínica y hemodinámica (reducen las presiones telediastólica del ventrículo izquierdo y capilar pulmonar), aumentan el VM cardiaco y la excreción renal de Na⁺ y agua e inhiben la activación neurohumoral. Estos efectos se acompañan de una reducción en los niveles plasmáticos de aldosterona, noradrenalina y péptidos natriuréticos auriculares.

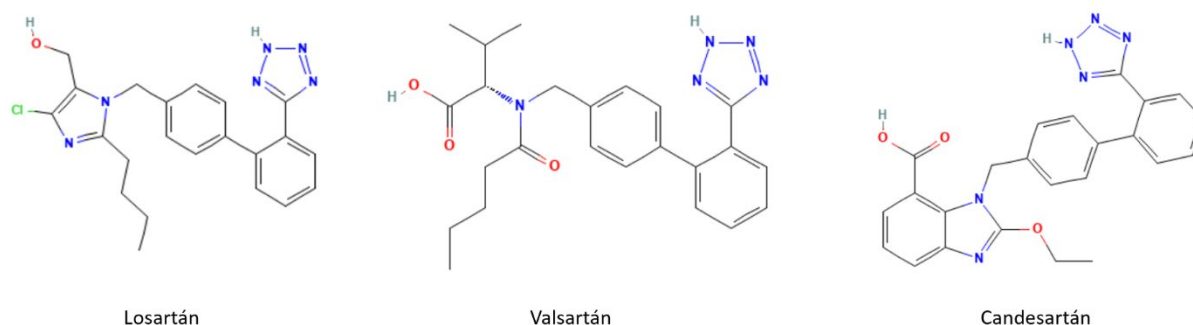


Figura 15. Estructura química de los ARA-II indicados en España en IC.

Los ARA-II pueden producir hipotensión sintomática, hiperpotasemia y un empeoramiento de la función renal, pero a diferencia de los IECA no producen tos. Se recomienda monitorizar durante el tratamiento la presión arterial, la función renal y los niveles plasmáticos de K^+ , especialmente si se combina con un antagonista de la aldosterona y un BBA. Al igual que los IECA, los ARA-II están contraindicados en pacientes con hiperpotasemia, estenosis renal bilateral o estenosis de la arteria renal con riñón único y en embarazadas.

En pacientes con IC sistólica y FEVI $\leq 40\%$ que no toleran los IECA (especialmente por la aparición de tos seca), los ARA-II producen una mejoría clínica y hemodinámica y reducen el remodelado cardiaco, las hospitalizaciones y la mortalidad asociada a IC. Sin embargo, los ARA-II son menos efectivos que los IECA y los antagonistas de la aldosterona para reducir la mortalidad de los pacientes con IC. No se recomienda combinar un IECA y un ARA-II en pacientes con IC, ya que aumenta el riesgo de hipotensión arterial y deterioro de la función renal.

Antagonistas de los receptores de la aldosterona

La aldosterona es una hormona mineralocorticoide que se sintetiza y libera en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, y su síntesis y secreción es regulada por diversos mecanismos, uno de los cuales es la angiotensina II, a través de la estimulación de los receptores AT1. A nivel cardiaco, la aldosterona aumenta la hipertrofia de las células musculares y estimula la fibrosis cardiaca, disminuyendo la distensibilidad ventricular y juega un papel

central en el remodelado cardiaco que aparece en pacientes con IC, HTA o postinfarto de miocardio. A nivel de la pared vascular, produce disfunción endotelial, hipertrofia e hiperplasia de las células musculares lisas vasculares y aumenta la fibrosis, lo que aumenta el tono vascular y disminuye la distensibilidad arterial. A nivel del túbulo renal distal y colector produce retención de Na^+ y agua y aumenta la excreción de K^+ y Mg^{2+} , facilitando la aparición de edemas. Además, aumenta el tono simpático, lo que, unido a la hipopotasemia y la fibrosis, facilita la aparición de arritmias cardiacas. Los IECA y ARA-II disminuyen los niveles plasmáticos de aldosterona, pero esta reducción desaparece al cabo unos pocos meses de tratamiento, ya que la aldosterona puede ser sintetizada por vías independientes de la angiotensina II. Esta es la base de para la utilización de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, como **espironolactona** y **eplerenona**, en el tratamiento de la IC. La espironolactona es, además, un antagonista de los receptores para andrógenos y progesterona, lo que explica la aparición de ginecomastia, irregularidades de la menstruación, amenorrea e impotencia durante el tratamiento.

En pacientes con IC sistólica (clase funcional de la NYHA II-IV, FEVI $< 35\%$) tratados con IECA (o ARA-II), BBA y diuréticos, ambos fármacos mejoran la sintomatología y la tolerancia al ejercicio y reducen las hospitalizaciones y la mortalidad por IC. No obstante, en un estudio observacional con datos de la práctica clínica habitual, se ha observado un menor riesgo de mortalidad, de muerte cardiovascular y de hospitalización por IC con el uso de

eplerenona en comparación con espironolactona (Pardo-Martínez *et al.*, 2022).

Además, en pacientes con infarto de miocardio y disfunción ventricular sistólica grave la eplerenona disminuye la mortalidad total y las hospitalizaciones cardiovasculares. Por ello, se recomienda administrar un antagonista de los receptores de la aldosterona a todos los pacientes con IC sistólica sintomática en ausencia de hiperpotasemia y disfunción renal significativa.

El riesgo de hiperpotasemia aumenta en pacientes con insuficiencia renal o cuando la espironolactona o la eplerenona se asocian a IECA, ARA-II, BBA, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o antiinflamatorios no esteroideos.

Inhibidores duales de la neprilisina y del receptor AT1 de la angiotensina II (ARNI)

Se trata de la asociación de dos fármacos, sacubitrilo y valsartán. El sacubitrilo es un profármaco que se convierte en un metabolito activo, el LBQ657, que inhibe de forma selectiva la neprilisina o endopeptidasa neutra. Por tanto, sacubitrilo-valsartán es el primer representante de una nueva familia de medicamentos denominada ARNI (inhibidores duales de la neprilisina y del receptor AT1 de la angiotensina II).

La asociación de sacubitrilo-valsartán (Entresto®, Neparvis®) está indicada en pacientes adultos para el tratamiento de la IC crónica sintomática con FEVI reducida en los que el tratamiento estándar con un IECA (o ARA-II), un BBA y un antagonista de la aldosterona no controlan los síntomas. En este caso sacubitrilo-valsartán reemplazará al IECA, pero no se debe asociar sacubitrilo-valsartán con un IECA o un ARA-II.

En un reciente ensayo clínico no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de la combinación de sacubitrilo-valsartán frente a valsartán solo en el tratamiento de pacientes IC y FEVI reducida en términos de reducción del número de eventos asociados a la enfermedad (Mann *et al.*, 2022).

Bloqueantes β -adrenérgicos

El aumento del tono simpático que aparece en respuesta a la disminución del VM cardiaco produce diversos efectos que facilitan la progresión de la IC y disminuyen la supervivencia del paciente. La estimulación de los receptores β -adrenérgicos incrementa la contractilidad, la frecuencia y las DMO₂, agravando la isquemia cardiaca, mientras que la estimulación de los receptores α -adrenérgicos produce una vasoconstricción sistémica y coronaria que aumenta la precarga y la poscarga y disminuye la perfusión tisular y coronaria. Además, la estimulación simpática activa el SRAA, participa en el remodelado (hipertrofia, fibrosis) ventricular, facilita la producción de citocinas proinflamatorias y de radicales libres y aumenta la incidencia de arritmias ventriculares y de muerte súbita cardiaca. También incrementa la aparición de fenómenos tromboembólicos, ya que activa la coagulación y la agregación plaquetaria, a la vez que disminuye la fibrinólisis y por sus acciones proinflamatorias y prooxidantes facilita la progresión de las placas de ateroma.

Los BBA son fármacos de primera elección en el tratamiento de la IC sistólica. Su efecto beneficioso puede explicarse por su capacidad para:

- Disminuir la frecuencia cardiaca, lo que reduce las DMO₂ y aumenta el flujo sanguíneo coronario al prolongar la diástole, disminuyendo la isquemia miocárdica.
- Inhibir la activación neurohumoral. El bloqueo de los receptores β 1-adrenérgicos inhibe la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares del riñón y el de los receptores β 2-presinápticos, la liberación de noradrenalina desde los terminales simpáticos.
- Inhibir la hipertrofia, la fibrosis y el remodelado ventricular en el miocardio infartado.
- Bloquear las necrosis/apoptosis cardiacas producidas por las catecolaminas, que contribuyen a la progresión de la IC.
- Reducir la concentración intracelular de calcio, pues inhiben la entrada de este catión a

través de los canales de tipo L y su liberación desde el retículo sarcoplásmico.

- Aumentar la densidad de receptores β -adrenérgicos cardiacos, lo que mejora la respuesta inotrópica de los agonistas β -adrenérgicos (como dopamina y dobutamina).

- Mejorar la relajación ventricular, tanto por su acción bradicardizante como por estimular la actividad de la ATPasa calcio-dependiente del retículo sarcoplásmico (SERCA2a) durante la diástole, lo que facilita la reincorporación del calcio libre intracitoplasmático al interior del retículo sarcoplásmico.

Además, los BBA presentan propiedades antiarrítmicas, antihipertensivas y antiagregantes plaquetarias y mejoran el metabolismo del miocardio isquémico al inhibir la β -oxidación de los ácidos grasos e incrementar la glucólisis.

En cuanto a sus usos clínicos, en pacientes con IC sintomática estable (clase funcional II-IV de la NYHA; fracción de eyección $\leq 40\%$) tratados con un IECA (o un ARA-II), un diurético y digoxina, la administración de bisoprolol, carvedilol o nebivolol (Figura 16) mejora la sintomatología, la calidad de vida y la situación hemodinámica (aumentan el VM cardiaco y la tolerancia al ejercicio), reduce las admisiones hospitalarias (totales, cardiovasculares y por empeoramiento de la IC) y aumenta la supervivencia. También reducen la incidencia de taquiarritmias ventriculares graves y la muerte súbita cardiaca. Los BBA son los fármacos de elección en pacientes con IC sistólica y angina de esfuerzo, infarto de miocardio previo, taquiarritmias ventriculares o FA, ya que controlan la frecuencia ventricular tanto en reposo como durante el ejercicio.

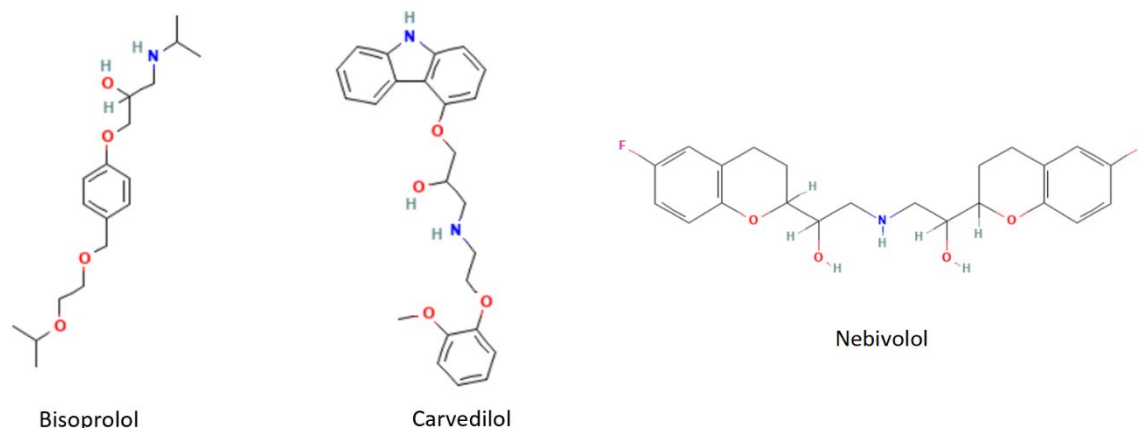


Figura 16. Estructura química de los BBA indicados en IC en España.

El tratamiento se debe iniciar con dosis muy bajas en pacientes clínicamente estables (sin cambios recientes en la dosis de diuréticos), que se irán aumentando a intervalos de 2-4 semanas hasta alcanzar las dosis óptimas o la dosis máxima tolerada por el paciente. La mejora de la sintomatología puede tardar 2 o más meses en aparecer y en un 20-30% de los pacientes puede producirse un empeoramiento clínico durante este período de tiempo, caracterizado por disminución del VM cardiaco, fatiga, cansancio, hipotensión arterial y signos de congestión (vigilar el peso del paciente). Los signos de congestión pueden controlarse aumentando la dosis de diuréticos y la hi-

potensión arterial reduciendo la dosis de diuréticos e inhibidores del SRAA. Puede ser necesario reducir la dosis (o suspender temporalmente el tratamiento) en caso de empeoramiento de la IC, hipotensión sintomática, bloqueo AV o bradicardia.

Los BBA mejoran el remodelado ventricular en pacientes con infarto de miocardio previo, disminuyendo los volúmenes telesistólico y telediastólico ventriculares, a la vez que aumentan el VM cardiaco. Estos efectos contribuyen a reducir la morbimortalidad en estos pacientes.

Fármacos que reducen la frecuencia cardiaca

El aumento de la frecuencia cardiaca es un factor de riesgo cardiovascular que aumenta la morbimortalidad en el paciente con IC, habiéndose propuesto que la reducción de la mortalidad producida por los BBA podría explicarse, en parte, por la reducción de la frecuencia cardiaca que producen. Sin embargo, algunos pacientes toleran mal los BBA (por ejemplo, por bradicardia o bloqueo AV) o en ellos no está indicada la administración de BBA (como en los asmáticos).

La **ivabradina** (Figura 17) es un fármaco antianginoso que bloquea la corriente marca-paso (corriente I_f) que genera los impulsos cardiacos en las células del nódulo sinoauricular (SA), por lo que su principal efecto es reducir la frecuencia cardiaca sin modificar la contractilidad, la conducción AV o la contractilidad cardiaca.

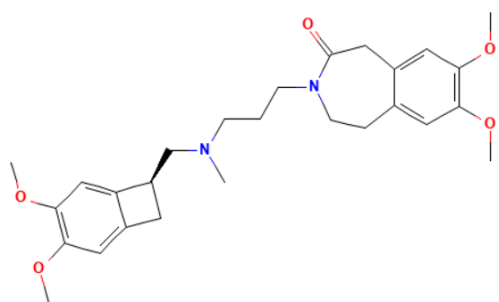


Figura 17. Estructura química de la ivabradina.

La ivabradina está indicada en la IC crónica de clase II-IV de la NYHA con disfunción sistólica (FEVI \geq 35%), en pacientes en ritmo sinusal y cuya frecuencia cardiaca es de al menos 70 latidos por minuto, a pesar del tratamiento con BBA, un IECA (o ARA-II) y un antagonista de los receptores de la aldosterona. También está indicada en estos pacientes cuando no toleran un BBA o cuando estos están contraindicados. En estos pacientes la ivabradina mejora la función ventricular y la calidad de vida y reduce el remodelado cardiaco, la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por IC. Por tanto, la ivabradina (EFG, Corlentor®, Corlentor Elam Pharma®, Corlentor Melyfarma®, Procoralan®, Procoralan Mediwin Limited®) representa una alternativa en el tratamiento de la IC.

Fármacos vasopresores

La adrenalina y la noradrenalina (Figura 18) se utilizan para aumentar la presión arterial, el VM y la perfusión tisular en pacientes con IC aguda e hipotensión arterial (como en situaciones de choque séptico o cardiogénico producido tras infarto de miocardio) cuando la combinación de un agente inotrópico (dopamina, dobutamina) y el tratamiento con fluidos es incapaz de restablecer la presión sistólica (> 90 mm Hg) y de mantener una perfusión orgánica adecuada.

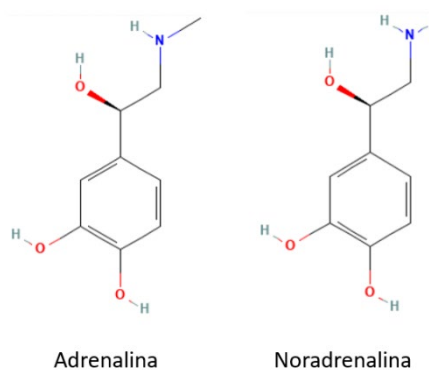


Figura 18. Estructura química de adrenalina y noradrenalina.

La **adrenalina** es una amina simpaticomimética natural que contiene un grupo catecol en su estructura, producida por la médula suprarrenal y secretada en respuesta al ejercicio y al estrés. Presenta distinta afinidad por los distintos receptores adrenérgicos: $\beta_2 > \beta_1 > \alpha_1 = \alpha_2$. Su acción sobre los receptores β_1 cardiacos produce un aumento de la frecuencia, contractilidad y velocidad de conducción intracardiacas, lo que aumenta el VM cardiaco, la presión arterial y el consumo miocárdico de O_2 . A dosis bajas, la estimulación de los receptores β_2 vasculares produce vasodilatación arterial coronaria y de la musculatura esquelética que disminuye la presión diastólica, mientras que la estimulación de los receptores β_2 bronquiales produce broncodilatación. A dosis superiores a las terapéuticas, la adrenalina activa también los receptores α_1 y α_2 produciendo vasoconstricción arteriovenosa y aumento de la presión arterial (preferentemente de la diastólica), efectos que contrarrestan rápidamente la vasodilatación, y la reducción del volumen de líquido intravascular (hipotensión) y el aumento de la permeabilidad vascular (edema), durante las reacciones anafilácticas.

Se administra por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa. Por vía subcutánea la absorción es relativamente lenta, pero puede acelerarse con un masaje en el sitio de la inyección. Se metaboliza rápidamente en el hígado por la COMT y la MAO, dando lugar a los metabolitos intermedios metanefrina y ácido dihidroximandélico, respectivamente. El metabolito final de ambos es el ácido 4-hidroxi-3-metoximandélico o ácido vanililmandélico. Se elimina mayoritariamente por la orina. Por vía intravenosa presenta una semivida plasmática de 2,5 minutos, por lo que se administra en infusión intravenosa.

En cuanto a sus usos clínicos, está autorizada en casos de paro cardiaco y reanimación cardiopulmonar tras el uso de medidas físicas, en ataques agudos de asma (crisis asmáticas y espasmo bronquial), alivio rápido de reacciones alérgicas a fármacos o a otras sustancias, y como tratamiento de emergencia en shock anafiláctico.

En casos de emergencia por shock anafiláctico, no existen contraindicaciones para la adrenalina. Sin embargo, se administrará con precaución en pacientes con IC, cardiopatía isquémica (puede provocar angina de pecho al aumentar las DMO₂) o con arritmias cardiacas, en pacientes con hipertiroidismo o HTA grave, cardiopatía estructural, lesiones orgánicas cerebrales o feocromocitoma, ya que pueden desarrollar hipertensión grave. Por su potente acción vasoconstrictora no debe administrarse en zonas periféricas del organismo, como dedos de manos y pies, lóbulo de la oreja, nariz o pene.

Las reacciones adversas más frecuentes son: palpitaciones, taquicardias, hipertensión (que puede llevar a la hemorragia cerebral o a una IC aguda con edema pulmonar), angina de pecho, necrosis en el lugar de la inyección, sudoración, dificultad para respirar, palidez, debilidad, temblor, cefaleas, nerviosismo y ansiedad. Se administrará con precaución en pacientes diabéticos, hipertensos, hipertiroideos, con taquicardia y en embarazadas y niños de menos de 30 Kg.

La **noradrenalina** es una amina simpaticomimética natural que se sintetiza a partir de la dopamina por la enzima dopamina β-hidroxilasa. A dosis terapéuticas es un potente

agonista de los receptores α y β₁, pero no estimula los receptores β₂. A nivel cardiovascular, la estimulación de los receptores β-adrenérgicos aumenta la frecuencia, la contractilidad y el VM cardiacos y la PAS, mientras que la estimulación de los receptores α-adrenérgicos produce una potente vasoconstricción que aumenta las resistencias vasculares periféricas (poscarga) y la presión arterial diastólica y disminuye el retorno venoso al corazón, efectos que disminuyen el VM cardiaco.

Se administra por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular, con una absorción que se ve retardada por el efecto vasoconstrictor local. Presenta una semivida de 20 segundos, ya que se metaboliza rápidamente en plasma y tejidos por metilación por la COMT y por desaminación por la MAO, dando lugar a los metabolitos inactivos normetanefrina y ácido dihidroximandélico, respectivamente; el metabolito final de ambos es el ácido vanililmandélico, que se elimina por vía renal.

La noradrenalina está indicada en la restauración urgente de la presión sanguínea en estados de hipotensión aguda, como los que pueden aparecer tras feocromocitoma, simpatectomía, poliomieltis, anestesia espinal, infarto de miocardio, shock séptico, transfusiones y reacciones a fármacos. También se puede utilizar como coadyuvante temporal en el tratamiento de la parada cardiaca.

Entre las reacciones adversas que la noradrenalina puede producir destacan la HTA, vasoconstricción periférica (frialdad y palidez de los miembros y del rostro), bradicardia (refleja en respuesta al aumento de la presión arterial), palpitaciones, taquiarritmias, ansiedad, insomnio, confusión, cefaleas, temblor, náuseas, vómitos, retención de orina, insuficiencia o dificultad respiratoria, disnea, irritación y necrosis en el sitio de la inyección y glaucoma agudo. Si se produce extravasación, se puede ocasionar una marcada vasoconstricción que conduce a una necrosis cutánea que puede revertirse con fentolamina.

La noradrenalina puede contraer la musculatura y los vasos sanguíneos del útero, reducir el flujo sanguíneo uterino y producir anoxia o hipoxia fetal al final del embarazo. También puede producir bradicardia fetal.

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT2)

Los iSGLT2 constituyen una estrategia terapéutica reciente en la IC a pesar de que estos fármacos se han utilizado durante años como antidiabéticos orales debido a que su mecanismo de acción, basado en la inhibición del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 presente en el túbulo proximal, favorece la eliminación de glucosa a través de la orina (efecto glucosúrico). Además, también favorecen la eliminación urinaria de sodio (efecto natriurético) e inducen pérdida de peso y reducciones de la presión arterial.

En España se encuentran aprobados y comercializados **dapagliflozina** y **empagliflozina** (Figura 19) con indicación en el tratamiento de la IC cardiaca crónica sintomática. El mecanismo por el que estos fármacos son de utilidad terapéutica en la IC no se conoce completamente. El efecto glucosúrico y natriurético contribuye a reducir la precarga y la poscarga y la tensión arterial, y la pérdida de peso puede contribuir también a un mejor control de la enfermedad.

De cara a su aprobación en la UE, la eficacia de dapagliflozina se evaluó en un estudio pivotal de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo (DAPA-HF), con el objetivo de determinar el efecto del fármaco añadido a la terapia estándar en pacientes con IC y FEVI reducida. Los resultados publicados (McMurray *et al.*, 2019) indican que, en relación a la variable principal de eficacia (muerte por causa cardiovascular o empeoramiento de la enfermedad), la adición de dapagliflozina resultó en una reducción significativa del riesgo (HR: 0,74; $p < 0,001$). Posteriormente se han dado a conocer resultados actualizados en un análisis conjunto del estudio DAPA-HF con otro estudio de fase 3 (DELIVER) que incluyó a 11 007 pacientes con IC. Tras un seguimiento mediano de 18,2 meses en el estudio DAPA-HF y de 27,6 meses en el estudio DELIVER, los resultados (Desai *et al.*, 2022) indican una reducción significativa del riesgo de muerte por causa cardiovascular con dapagliflozina en comparación con placebo (HR: 0,86; $p = 0,02$).

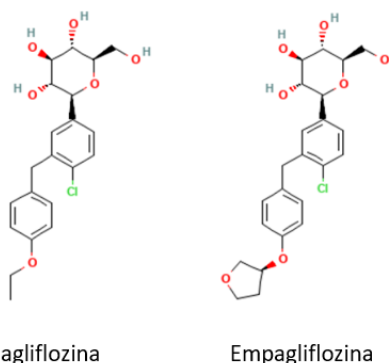


Figura 19. Estructura química de dapagliflozina y empagliflozina.

En el caso de empagliflozina, fue aprobada en la UE en base a los resultados de dos ensayos clínicos de fase 3 en pacientes con IC y FEVI reducida (EMPEROR-Reduced) y en pacientes con IC y FEVI preservada (EMPEROR-Preserved). En el primero de ellos, los resultados respecto a la variable principal de muerte por causa cardiovascular u hospitalización por IC tras una mediana de seguimiento de 16 meses (Packer *et al.*, 2021) indican una reducción del riesgo estadísticamente significativa al añadir empagliflozina a la terapia estándar frente a la adición de placebo (HR: 0,75; $p < 0,001$), que constituyó la variable principal de eficacia. En el segundo estudio, tras un seguimiento mediano de 26,2 meses, se observó (Anker *et al.*, 2021) se observaron resultados similares respecto a la misma variable principal de eficacia (HR: 0,79; $P < 0,001$).

El perfil de seguridad de estos fármacos se conoce adecuadamente y los eventos adversos observados durante los ensayos clínicos son consistentes con los datos disponibles hasta la fecha en su indicación en diabetes *mellitus* de tipo 2. El más característico, dado el mecanismo de acción, que implica un aumento de la concentración de glucosa en la orina, es el aumento del riesgo de infecciones del tracto genitourinario, tales como vulvovaginitis, balanitis y candidiasis vaginal. La hipoglucemia es un efecto adverso poco frecuente cuando no se combinan con otros antidiabéticos, pero el riesgo aumenta en pacientes tratados de manera concomitante con sulfonilureas o insulina.

Estimuladores de la guanilato ciclasa soluble

Vericiguat es el principio activo de introducción más reciente en el tratamiento farmacológico de la IC. Su mecanismo de acción se basa en la estimulación de la guanilato ciclasa soluble (GCs), una enzima a la que se une de manera específica y con alta afinidad y que en la IC presenta una actividad reducida. La GCs cataliza la síntesis de GMPc, el cual regula entre otros aspectos las resistencias vasculares, el remodelado ventricular y la contractilidad del miocardio, por lo que el déficit de GMPc que acontece en la IC contribuye a la disfunción del miocardio y del tejido vascular y se relaciona

con el mal pronóstico de la IC a medio y largo plazo.

Vericiguat se encuentra actualmente indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida que están estabilizados después de un episodio reciente de descompensación que requirió tratamiento por vía intravenosa. Como puede observarse en la [Figura 20](#), vericiguat presenta una gran homología estructural con riociguat, principio activo con el que comparte mecanismo de acción. Sin embargo, riociguat no se encuentra indicado en IC, sino en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

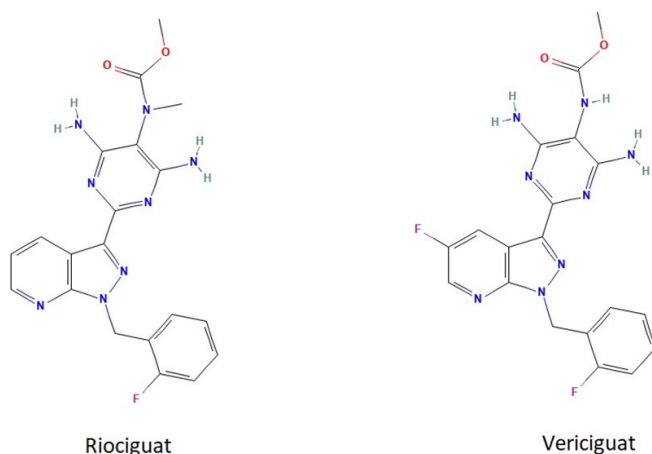


Figura 20. Estructura química de riociguat y vericiguat.

La GCs es el único receptor conocido para el óxido nítrico. In vivo, la activación en cascada de NO-GCs-GMPc produce vasodilatación, una mejora en la función cardiaca y vascular y la reducción de los procesos de fibrosis e inflamación. El GMPc también puede activar a la proteína cinasa G (PKG) que, por fosforilación de la titina a nivel ventricular (Hulot *et al.*, 2021), lo que permite reducir la rigidez muscular y mejorar la contractilidad.

En ensayos *in vitro* se ha podido observar que la estimulación de la GCs por vericiguat resulta en un aumento de la producción de GMPc de entre 1,7 y 57,6 veces en comparación con la no estimulación, tras una exposición a dosis de entre 0,01 µm y 100 µm (EMA, 2021). Los efectos de vericiguat pueden resultar sinérgicos

con los de otros tratamientos, incluidos aquellos que también incrementan la concentración de GMPc por otras vías, como los inhibidores duales de la neprilisina y del receptor AT1 de la angiotensina II (sacubitrilo-valsartán).

De acuerdo a los resultados obtenidos en el ensayo pivotal VICTORIA[®] (Pieske *et al.*, 2019), la adición de vericiguat al tratamiento estándar de la IC en pacientes con FEVI reducida produjo una reducción significativa del 10% del riesgo de evento del objetivo principal frente a placebo (HR: 0,90; p= 0,019), si bien un análisis separado de las dos variables que lo componen probó que el beneficio se debía fundamentalmente a la reducción de los eventos de hospitalización.

La evidencia clínica derivada del estudio pivotal sustenta un beneficio clínicamente relevante pero modesta para el fármaco, que se muestra superior a placebo especialmente en la reducción de la hospitalización por la enfermedad, lo cual puede suponer un potencial impacto positivo en la calidad de vida; sin embargo, no ha probado una reducción notable de la mortalidad por causa cardiovascular.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los ciudadanos y pacientes con insuficiencia cardiaca. Si se tienen en cuenta las particularidades de la enfermedad comentadas en la presente revisión y el hecho de que la mayoría de pacientes que padecen esta enfermedad van a estar en tratamiento crónico ambulatorio (a pesar de que los eventos agudos puedan requerir el ingreso hospitalario) con varios medicamentos de dispensación a nivel de oficina de farmacia, la figura del farmacéutico comunitario cobra especial relevancia en la consecución de los objetivos del proceso terapéutico, en la promoción de la prevención –primaria y secundaria– de los principales factores de riesgo y en la detección de signos de alerta para un diagnóstico precoz.

Teniendo en cuenta que cada día más de dos millones de pacientes y usuarios acuden a las más de 22 000 farmacias españolas, y que en ellas se ofrecen al año más de 182 millones de consejos sanitarios, resulta evidente el enorme potencial divulgador del farmacéutico como profesional sanitario. La oficina de farmacia constituye un establecimiento sanitario accesible (con amplitud de horarios y sin necesidad de cita previa) y ubicuo capaz de

suministrar una información rigurosa, de ofrecer un servicio de máximas garantías sanitarias con la debida confidencialidad, y de promover un mejor uso de los medicamentos a fin de prevenir los problemas relacionados con los mismos. Facilita, además, la disponibilidad de los medicamentos usados en el tratamiento de base de la insuficiencia cardiaca y en el control de los factores de riesgo, con claras implicaciones en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

Por tanto, la proximidad y accesibilidad del farmacéutico comunitario para los pacientes y ciudadanos permite que pueda ejercer una labor sanitaria proactiva a través de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales.

En este sentido, se debe destacar la importancia de la **educación sanitaria dirigida a la prevención**, pues la prevención primaria, es decir, la actuación sobre los factores de riesgo modificables antes de que se produzca un evento constituye la medida más eficaz y eficiente desde la perspectiva de salud pública en el ámbito de cualquier enfermedad cardiovascular. A este respecto, el farmacéutico comunitario está en una posición privilegiada para transmitir a pacientes y ciudadanos una información veraz –con rigor científico pero en un

[®] Este estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado por placebo, condujo a la autorización de vericiguat como tratamiento de la IC en la Unión Europea.

lenguaje adaptado al nivel sociocultural del receptor– sobre el riesgo cardiovascular y consejos sobre las distintas medidas profilácticas y modificaciones saludables del estilo de vida. Cabría destacar, entre ellas, la conveniencia del abandono del hábito tabáquico y del consumo excesivo de alcohol, la realización de ejercicio físico moderado y regular, llevar una dieta variada y sana (siendo la dieta mediterránea un modelo idóneo), evitar el sobrepeso y controlar periódicamente parámetros ligados al mantenimiento de la salud cardiovascular: presión arterial, glucemia y colesterolemia. No menos importante es reincidir en la formación sobre tales medidas en el caso de los pacientes que ya sufren la IC, a fin de prevenir recurrencias y reducir las complicaciones y mortalidad asociadas (prevención secundaria).

En pacientes en un estadio avanzado (clase funcional III o IV de la NYHA), es importante pesarse todos los días, antes del desayuno, con la misma ropa y en la misma báscula. Cuando se detecte un incremento de peso mayor de 2 kg a lo largo de la semana debe remitirse el paciente al médico, ya que esto puede indicar la aparición de edemas. La importancia de este autocontrol de peso viene determinada porque permite detectar el edema en su fase inicial, ya que el edema periférico puede tardar en manifestarse clínicamente (habitualmente, tras retener 5 litros o más de líquido).

El paciente con insuficiencia cardiaca grave suele ser anoréxico y un importante número de ancianos desarrollan caquexia, por lo que deben seleccionarse los alimentos más convenientes y prepararlos culinariamente para que sean mejor aceptados. La hipopotasemia producida por los diuréticos tiazídicos o del asa puede aconsejar la administración de sales de potasio o de alimentos vegetales como frutas y hortalizas (tomates, plátanos, dátiles, naranjas) ricas en este catión. Sin embargo, se deberá tener precaución en caso de administración de diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona o eplerenona.

Por otro lado, conviene transmitirles otros aspectos importantes relacionados con su patología, de vertiente más social. Por ejemplo, se puede orientar a los pacientes a que se enrolen en asociaciones de pacientes, como es el caso de Cardioalianza (<https://cardioalianza.org/>),

la principal asociación española de pacientes del corazón, que normalmente cuentan con puntos de atención especializados dedicados a mejorar la calidad de vida y el bienestar de las personas con patologías cardiovasculares, entre ellas las arritmias.

En relación a la **optimización de la farmacoterapia**, destaca la importancia de la **adherencia al tratamiento**. Las estrategias para asegurar que el paciente se involucre voluntariamente en su tratamiento deben desarrollarse de forma personalizada, con el paciente y la familia, fomentando su confianza en los fármacos administrados; pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos, debiendo siempre recordarse que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o incluso de mortalidad. La falta de adherencia al tratamiento en pacientes varía ampliamente, aunque las tasas más habitualmente descritas están en el rango del 40-60% (Wu, 2008).

Las intervenciones multidisciplinares, incluyendo equipos farmacéuticos y médicos, tanto hospitalarios como ambulatorios, pueden mejorar la adherencia a la medicación y reducir los ingresos hospitalarios, con el potencial de reducir la mortalidad. Sin embargo, la literatura científica sugiere que esta mejora en la adherencia puede mermar con el paso del tiempo; por ello, las intervenciones del farmacéutico comunitario debe ser parte de un sistema multidisciplinario de atención iniciado tras el alta hospitalaria, que implica el contacto personal y que debe continuar indefinidamente a fin de mantener los beneficios clínicos (Davis, 2014).

Los pacientes con insuficiencia cardiaca –particularmente, aquellos en estadios avanzados– pueden beneficiarse especialmente de la realización de un servicio personalizado de dispensación (SPD) en la oficina de farmacia comunitaria, empleando dispositivos que permiten una adecuada distribución de los medicamentos para su administración en el horario adecuado. La revisión periódica de estos dispositivos por el farmacéutico puede facilitar el control de la adherencia al tratamiento y, en consecuencia, la mejora de éste.

La farmacovigilancia ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas de los tratamientos revertirán en una mejor calidad de vida de los pacientes con IC. Además, mediante una actitud vigilante, la detección precoz desde la oficina de farmacia de los signos y síntomas que acompañan a una posible refractariedad a una línea de tratamiento también puede contribuir a activar la ruta asistencial que asegure un cambio de tratamiento temprano.

Por otra parte, tras una dispensación de inicio o de continuación, y especialmente en los tratamientos prolongados, un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico** (ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente) permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la farmacoterapia.

En este sentido, cabe recordar los efectos secundarios más característicos y las contraindicaciones del tratamiento habitual de la IC:

- La digoxina está contraindicada en pacientes con bradicardia o bloqueos aurículo-ventriculares (AV) de segundo o tercer grado en pacientes sin marcapasos, con extrasístoles y taquiarritmias ventriculares, ya que acelera la conducción a través de la vía accesoria y puede aumentar marcadamente la frecuencia ventricular. En la intoxicación digitálica, son característicos los síntomas cardíacos y visuales (visión borrosa).

- En el caso de los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA), destacan el deterioro de la función renal, la hiperpotasemia y la hipotensión sintomática, que suele mejorar con el tiempo. También la tos seca persistente y molesta que aparece en 10-15% de los pacientes, con independencia de la existencia de patología respiratoria previa y del tipo de IECA utilizado. Si la tos es muy molesta se aconseja el IECA por un ARA II.

- Los betabloqueantes están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca inestable, asma, bradicardia sinusal (< 50 latidos/min), bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, enfermedad del seno (sin marcapasos permanente) o hipotensión sintomática. Un efecto secundario frecuente de los BBA es la hipotensión sintomática, que suele mejorar con el tiempo. Una forma de minimizar el riesgo de hipotensión en pacientes tratados conjuntamente con betabloqueantes e IECA es administrarlos en diferentes momentos del día.

- Los efectos secundarios más frecuentes de los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) son hiperpotasemia y empeoramiento de la función renal, sobre todo en pacientes ancianos. El riesgo de hiperpotasemia es mayor en pacientes que están además en tratamiento con dosis altas de IECA o ARA II. La espironolactona puede provocar ginecomastia en los pacientes varones.

- Los efectos secundarios de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) son similares a los producidos por los IECA a excepción de la tos, que tiene menor incidencia. También tienen las mismas contraindicaciones, excepto el angioedema. No se deben administrar a pacientes tratados con la combinación IECA/antagonistas de la aldosterona.

- La utilización de diuréticos del asa y tiazidas por los pacientes con insuficiencia renal es muy común, por lo que es importante que el paciente o sus cuidadores estén familiarizados con los síntomas y signos congestivos de la insuficiencia cardiaca, a fin de que el propio paciente ajuste la dosis de diurético, particularmente en función de la evolución del peso (relacionado con la aparición de edemas). Los efectos secundarios más habituales de estos fármacos son hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, alcalosis metabólica, hipovolemia, hiperuricemia y gota, hipercalcemia (con las tiazidas), hipercolesterolemia e hiperglucemia.

BIBLIOGRAFÍA

- **Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J.** Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(10): 1041-9. DOI: 10.1016/s1885-5857(09)60007-4.
- **Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M *et al.*** Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021; 385(16): 1451-61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
- **Costanzo LS.** Fisiología [revisión científica de Xavier Gassull y Elisa Ferrer Mallol]. 2011. 4ª ed. Barcelona: Elsevier.
- **Davis EM, Packard KA, Jackevicius CA.** The pharmacist role in predicting and improving medication adherence in heart failure patients. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014; 20(7): 741-55.
- **Delgado JF.** La circulación pulmonar en la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(03): 334-45. DOI: 10.1016/S0300-8932(10)70092-0.
- **Desai AS, Jhund PS, Claggett BL, Vaduganathan M, Miao ZM, Kondo T *et al.*** Effect of Dapagliflozin on Cause-Specific Mortality in Patients With Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: A Participant-Level Pooled Analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol.* 2022; 7(12): 1227-34. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.3736.
- **Díaz García O, Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM.** Fármacos diuréticos. En: *Trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2020. p. 89-114.
- **Elsherbini H, Soliman O, Zijderhand C, Lenzen M, Hoeks SE, Kaddoura R *et al.*** Intermittent levosimendan infusion in ambulatory patients with end-stage heart failure: a systematic review and meta-analysis of 984 patients. *Heart Fail Rev.* 2022; 27(2): 493-505. DOI: 10.1007/s10741-021-10101-0. Erratum in: *Heart Fail Rev.* 2021.
- **European Medicines Agency (EMA).** Verquvo®. European Public Assessment Report (EPAR). 2021. EMA/394228/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verquvo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- **Farmakis D, Agostoni P, Baholli L, Bautin A, Comin-Colet J, Crespo-Leiro MG *et al.*** A pragmatic approach to the use of inotropes for the management of acute and advanced heart failure: An expert panel consensus. *Int J Cardiol.* 2019; 297: 83-90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.09.005.
- **Garatti L, Frea S, Bocchino PP, Angelini F, Cingolani M, Sacco A *et al.*** Sodium nitroprusside in acute heart failure: A multicenter historic cohort study. *Int J Cardiol.* 2022; 369: 37-44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.08.009.
- **Hassan SA, Goyal A.** Digoxin Immune Fab. [Actualizado: 2022]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556101/>
- **Hulot JS, Trochu JN, Donal E, Galinier M, Logeart D, De Groote P *et al.*** Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother.* 2021; 22(14): 1847-55. DOI: 10.1080/14656566.2021.1937121.
- **Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE *et al.*** Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022; 7(1): 17-25. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.4567.
- **Mathew R, Di Santo P, Jung RG, Marbach JA, Hutson J, Simard T *et al.*** Milrinone as Compared with Dobutamine in the Treatment of Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 2021; 385(6): 516-25. DOI: 10.1056/NEJMoa2026845.
- **McCorry LC, Zdanowicz MM, Gonnella CY.** Essentials of human physiology and pathophysiology for pharmacy and allied health. 2019. Nueva York: Routledge.
- **McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumhach A, Böhm M *et al.*** 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42(36): 3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- **McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosibrod MN, Martinez FA *et al.*** Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(21): 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- **Montes-Santiago J, Arévalo Lorido JC, Cerqueiro González JM.** Epidemiología de la insuficiencia cardíaca aguda [Epidemiology of acute heart failure]. *Med Clin (Barc).* 2014; 142 Suppl 1:3-8. Spanish. DOI: 10.1016/S0025-7753(14)70075-2.
- **Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P *et al.*** The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(2): 137-55. DOI: 10.1002/ejhf.1369.
- **Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Poock SJ *et al.*** Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation.* 2021 Jan 26;143(4):326-336. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783. Erratum in: *Circulation.* 2021; 143(4): e30.
- **Pardo-Martínez P, Barge-Caballero E, Bouzas-Mosquera A, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ *et al.*** Real world comparison of spironolactone and eplerenone in patients with heart failure. *Eur J Intern Med.* 2022; 97: 86-94. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.12.027.
- **Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM, Anstrom KJ, Butler J, Ezekowitz J *et al.*** Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure

- with Reduced Ejection Fraction) trial. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21(12): 1596-1604. DOI: 10.1002/ejhf.1664.
- **Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF.** Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022; 75(1): 31-8. DOI: 10.1016/j.rec.2020.09.033
 - **Tamargo Menéndez J, Caballero Collado R, Delpón Mosquera E.** Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En: *Trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2020b. p. 1-32.
 - **Tamargo Menéndez J, Caballero Collado R, Delpón Mosquera E.** Terapéutica de la insuficiencia cardiaca. En: *Trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2020a. p. 217-258.
 - **Wu JR, Moser DK, Lennie TA, Burkhart PV.** Medication adherence in patients who have heart failure: a review of the literature. *Nurs Clin North Am.* 2008; 43(1):133-53.