

SECCIÓN III:

CAPÍTULO 16: GLUCÓSIDOS CARDÍACOS Y DROGAS PARA LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA

Dr. Pedro R Torales

Introducción

Esta introducción tiene como objetivo repasar algunas cuestiones básicas del síndrome de insuficiencia cardíaca (IC) para facilitar la comprensión de los mecanismos a través de los cuales los agentes farmacológicos ejercen sus efectos beneficiosos en esta patología.

La IC es un problema de salud y a pesar de los importantes avances logrados en su tratamiento la incidencia y prevalencia en la población aumentan anualmente. En su forma aguda o crónica continúa siendo una causa frecuente de morbimortalidad.

Cuadro 1. Principales causas de insuficiencia cardíaca

- Sobrecarga de presión** (Hipertensión arterial, estenosis aórtica)
- Sobrecarga del volumen** (Insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral).
- Pérdida de músculo** (Infarto de miocardio).
- Disminución de la contractilidad** (Miocardiopatías primarias y secundarias).
- Restricción al llenado** (Pericarditis constrictiva, estenosis mitral).

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es un síndrome clínico constituido por un conjunto de signos y síntomas que surgen de órganos congestionados y tejidos hipoperfundidos debidos a la incapacidad del corazón para desempeñar sus funciones adecuadamente.

Podemos definir la ICC como un estado fisiopatológico, en donde una alteración de la función cardíaca, usualmente asociada con presiones de llenado elevadas origina incapacidad del corazón para bombear un gasto cardíaco adecuado a las necesidades metabólicas cambiantes del organismo.

La IC también puede definirse en términos clínicos en aguda o crónica, compensada o descompensada o según el predominio de los signos y síntomas en insuficiencia cardíaca izquierda, derecha o global.

La ICC es el resultado final de múltiples patologías que afectan al aparato cardiovascular, surge después que la capacidad de reserva y los mecanismos compensadores del miocardio fracasan.

La hipertensión arterial y la cardiopatía coronaria aterosclerótica son las causas más frecuentes de ICC. En el cuadro 1 se detallan las principales causas que generan este síndrome.

Cuadro clínico

En el síndrome de ICC los criterios diagnósticos principales son 1) disfunción ventricular 2) intolerancia al ejercicio 3) congestión pulmonar o edema periférico y 4) arritmias ventriculares. (Cuadro 2)

La **disfunción ventricular** puede ser cuantificada por numerosas mediciones hemodinámicas realizadas en reposo o durante el esfuerzo físico. Aunque puede existir una importante disfunción ventricular con ausencia de síntomas la demostración de una disfunción ventricular es un requisito fundamental para el diagnóstico de ICC.

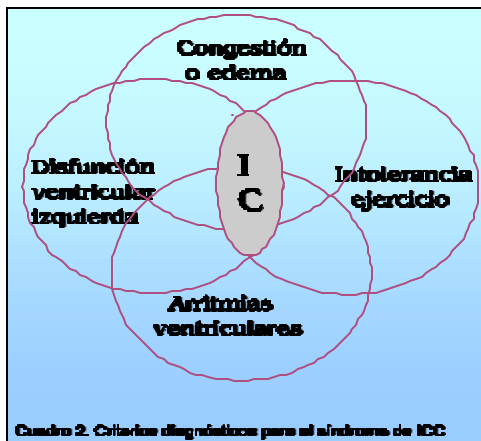
La principal manifestación clínica de la ICC es la disminución de la capacidad de realizar esfuerzos físicos porque este produce disnea o fatiga. La demostración de disfunción ventricular que se acompaña de intolerancia al ejercicio (disnea o fatiga) son suficientes para hacer el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

La retención de sodio y agua produce congestión pulmonar o edema periférico lo que constituye un sello característico del síndrome y permite la denominación de congestiva a la in-

suficiencia cardíaca. Sin embargo la presencia de congestión o edema no es un requisito imprescindible para el diagnóstico.

Las arritmias ventriculares (extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular no sostenida) se encuentran frecuentemente en los pacientes con insuficiencia cardíaca, juegan un papel importante en el pronóstico de estos pacientes por lo que deben ser consideradas como integrantes del síndrome y no como un problema cardíaco independiente.

En consideración a lo anteriormente expuesto podemos señalar que el síndrome de insuficiencia cardíaca (IC) incluye todos los pacientes con disfunción ventricular e intolerancia al ejercicio mientras que el síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) incluye a los pacientes que también presentan congestión pulmonar o edema periférico.



Fisiopatología

Para comprender los efectos beneficiosos de los glucósidos cardíacos y otros agentes terapéuticos eficaces en la ICC es necesario conocer los aspectos fisiopatológicos básicos que se presentan en este síndrome clínico.

El gasto cardíaco, producto del volumen sistólico por la frecuencia cardíaca (cuadro 3), es el principal determinante del aporte de sangre y por ende de oxígeno y nutrientes a los tejidos.

Cuadro 3. Determinantes del gasto cardíaco. FC = frecuencia cardíaca, VS = volumen sistólico.

$$GC = F.C. \times V.S.$$

V.S.: Precarga

Postcarga

Contractilidad

Sinergia de la contracción

La magnitud y velocidad del acortamiento del músculo cardíaco y por lo tanto el volumen de sangre que el ventrículo expulsa en cada sístole están determinados por:

a) longitud de los miocitos al final de la diástole antes de su acortamiento y tensión lo que se denomina precarga,

b) carga o resistencias que encontraron al acortarse lo que se denomina postcarga y

3) estado contráctil de los miocitos.

Precarga: representa la longitud de las fibras miocárdicas al final de la diástole, está influenciada por el retorno venoso, contracción auricular, distensibilidad del ventrículo, duración de la diástole. El retorno venoso a su vez depende de: posición del cuerpo, presión intratorácica, tono venoso, bomba muscular esquelética. (Cuadro 4).

Cuadro 4: Factores que determinan la precarga

Retorno venoso:

- Posición del cuerpo
- Presión intratorácica
- Presión intrapericárdica
- Tono venoso
- Bomba muscular esquelética

Contracción auricular

Rigidez ventricular

Duración de la diástole

Todos estos factores condicionan la longitud de la fibra al final de la diástole, y según el principio de Frank-Starling, dentro de ciertos límites, a mayor longitud de la fibra, mayor fuerza de contracción. Esto es así porque los sarcómeros (unidades contráctiles básicas) constituidos por miofilamentos de actina y miosina se desplazan unos sobre otros por la presencia de puentes energéticos entre ambos filamentos. Cuando el sarcómero tiene una longitud de 2 a 2,2 micrones la cantidad de puentes energéticos entre ambos filamentos es máxima y corresponden a la mayor fuerza de contracción del mismo; aumentos o dismi-

nuciones en la longitud del sarcómero disminuirán el número de puentes energéticos y por ende la fuerza de la contracción.

vaciamiento del ventrículo, cuanto mayor es la post-carga menor es la rapidez y el grado de acortamiento de la fibra.

Las dos determinantes principales de la post-carga son: la presión sistólica y el radio ventricular. El radio de la cavidad se correlaciona directamente con el volumen ventricular (pre-carga), la presión sistólica intraventricular se relaciona en forma directa con la impedancia al flujo aórtico que depende a su vez de: complacencia de las grandes arterias, viscosidad sanguínea, volumen intraarterial, resistencia arteriolar periférica.

La resistencia arteriolar sistémica es el factor más importante que regula la impedancia.

Contractilidad: es una propiedad del músculo cardíaco independiente de la precarga y de la postcarga, puede definirse como la capacidad intrínseca del músculo cardíaco de acortarse y desarrollar fuerza, La contractilidad es el grado y velocidad de acortamiento de los miocitos, independiente de la longitud inicial de estos o de la postcarga. Cuando mayor es el estado contráctil, mayor será la velocidad y el grado de acortamiento de la fibra para cualquier precarga y postcarga dada. El estado contráctil es regulado además por la actividad simpática, las catecolaminas circulantes y los agentes inotrópicos administrados.

Sinergia de la contracción: un factor adicional que influye sobre el volumen sistólico es la secuencia temporal de la contracción, trastornos como el bloqueo completo de rama izquierda o la presencia de un aneurisma ventricular pueden determinar una distribución anormal de la contracción que compromete la función ventricular.

Post-carga: es la carga que se opone al acortamiento del músculo y por lo tanto al

Cuadro 5 : Mecanismos compensadores

Frecuencia cardíaca: salvo durante el ejercicio, en condiciones normales las variaciones de la frecuencia cardíaca no producen mayores modificaciones en el gasto cardíaco, sin embargo en los enfermos con ICC el incremento de la frecuencia cardíaca se acompaña de un incremento del gasto cardíaco jugando este parámetro un rol más importante que en los pacientes normales.

Función sistólica ventricular

La función sistólica ventricular representa la capacidad mecánica de expulsar un volumen dado de sangre con cada contracción, como vimos ello depende de varios factores (precarga, postcarga, contractilidad). El corazón insuficiente se caracteriza por presentar una alteración en la función sistólica ventricular (disfunción sistólica). Generalmente ésta alteración de la función sistólica está asociada a una disminución de la contractilidad. Sin embargo, no hay que olvidar que modificaciones de la pre o postcarga pueden mejorar la función sistólica ventricular, éste concepto es particularmente útil cuando se analiza el tratamiento farmacológico de la IC.

Función diastólica ventricular

La diástole no es un proceso pasivo. La relajación ventricular es un proceso activo que consume energía. La función diastólica se describe por las relaciones entre la presión y el volumen ventricular durante la diástole.

Hay disfunción diastólica cuando con cualquier volumen de llenado, se incrementa la presión diastólica del ventrículo, lo que puede provocar signos y síntomas de congestión pulmonar cuando la presión de llenado supera los 25 mm Hg y sobrepasa la presión coloidosmótica de la sangre. La relación entre presión y volumen de llenado se describe como rigidez o distensibilidad de la cavidad ventricular. Un ventrículo rígido o poco distensible puede presentar una función sistólica normal y sin embargo generar un cuadro de insuficiencia cardíaca por incremento de las presiones pulmonares.

Mecanismos compensadores

Cualquiera sea la causa de la insuficiencia cardíaca y como una manera de restablecer el gasto cardíaco, adecuándolo a las necesidades metabólicas del individuo, el organismo pone en juego diversos mecanismos que transitoriamente logran cierto grado de compensación pero que finalmente fracasan y se convierten en responsables de la mayor parte de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca.

En presencia de una disminución de la contractilidad miocárdica o ante una carga hemodinámica excesiva, el corazón pone en juego

mecanismos compensadores para mantener su función de bomba, los más importantes son:

El aumento de la actividad simpática incrementa la contractilidad y la frecuencia cardíaca, produce vasoconstricción arteriolar sobre todo en la circulación cutánea, esplácnica y renal. La vasoconstricción arteriolar reduce la presión hidrostática capilar, lo que favorece el retorno de líquido desde el compartimiento intersticial al intravascular.

También se produce venoconstricción que aumenta el retorno venoso al corazón.

Estos ajustes si bien inicialmente operan para mantener la función de bomba y conservar la perfusión en órganos críticos como el corazón y el cerebro, desencadenan una serie de cambios neurohormonales que terminan por agravar el cuadro de IC.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

En la IC aumenta la liberación de renina por los riñones que al actuar sobre su sustrato el angiotensinógeno, forma el decapeptido angiotensina I que se convierte en el octapeptido angiotensina II por acción de la enzima convertidora presente en los pulmones, riñones, endotelio vascular y otros sitios. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor arteriolar lo que incrementa la resistencia vascular periférica además a) estimula la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal; b) aumenta la liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas; c) estimula la sed por un mecanismo central; d) estimula directamente el transporte tubular renal de sodio.

Hormona antidiurética

Esta hormona (arginina-vasopresina, ADH) también aumenta en la insuficiencia cardíaca, incrementa la reabsorción de agua en la parte distal del nefrón y constriñe el músculo liso vascular incrementando la resistencia vascular periférica

Finalmente, los mecanismos neurohormonales operando en distintos sitios y de diversas maneras producen básicamente, retención de sodio y agua que produce edema y congestión de órganos y vísceras y aumento de la resistencia vascular periférica que disminuye el gasto cardíaco y perpetúa la lesión cardíaca.

Cuadro clínico:

- a) el mecanismo de Frank-Starling
- b) el aumento de la actividad simpática
- c) hipertrofia miocárdica

Los signos y síntomas de la ICC son una consecuencia de a) gasto cardíaco inadecuado para que el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos guarde relación con las demandas aeróbicas de estos y/o b) congestión por presiones de llenado diastólicas elevadas en las cavidades ventriculares con el consiguiente aumento de las presiones pulmonares y/o de la circulación venosa general.

El corazón sea el ventrículo izquierdo o el derecho o ambos falla como bomba cuando su volumen minuto a presiones de llenado normales no alcanzan a satisfacer las necesidades de oxígeno y nutrientes de los tejidos. Como consecuencia comienzan a aparecer una serie de cambios cardíacos y periféricos que tratan de reestablecer la situación de normalidad.

Los mecanismos compensadores puestos en juego para mantener un gasto cardíaco adecuado, finalmente fracasan convirtiéndose en los responsables de los signos y síntomas que presenta el paciente y que básicamente son el resultado de dos alteraciones: a) incremento de la presión capilar pulmonar y b) disminución del volumen minuto cardíaco.

AUMENTO DE LA PRESIÓN CAPILAR

- Hipertensión capilar pulmonar
- Edema intersticial e intraalveolar (polipnea, disnea, ortopnea, rales crepitantes)
- Aumento de la presión venosa central (congestión visceral, edema periférico)

DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN MINUTO

- Hipoxia tisular (fatigabilidad muscular en el ejercicio, hipoperfusión visceral en reposo)

Un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva presentará intolerancia al ejercicio, disnea, ortopnea, tos de decúbito, polipnea, fatiga muscular, etc. En el examen físico podremos constatar taquicardia, ritmo de galope, rales pulmonares, edemas periféricos, ingurgitación yugular, palidez cutánea, oliguria, hepatomegalia, ascitis, etc.

Si en este mismo paciente, realizamos un estudio hemodinámico, vamos a constatar: aumento de la presión de llenado ventricular, de la presión capilar pulmonar y de la presión venosa central. La resistencia arteriolar sistémica se encontrará elevada y probablemente

exista disminución del volumen minuto cardíaco.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la IC es: a) mejorar la calidad de vida de los pacientes aumentando la tolerancia al ejercicio y aliviando los síntomas y b) prolongar la sobrevida.

Hasta hace algunos años los glucósidos cardíacos y los diuréticos constituían los únicos recursos de la terapéutica farmacológica de la IC. En la actualidad, la mejor comprensión de la fisiopatología y la incorporación de nuevas drogas han permitido no solo mejorar la calidad de vida de los pacientes sino también prolongar la sobrevida de los mismos. En el cuadro 6 están señalados los principales grupos y agentes utilizados en el tratamiento de la ICC.

Las estrategias individualizadas del tratamiento deben basarse en fundamentos etiológicos de gravedad y en consideraciones propias de cada paciente.

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS

ORIGEN Y QUÍMICA: Los glucósidos cardíacos, utilizados para el tratamiento de la ICC y la fibrilación auricular (FA) desde más de 200 años, son drogas que se obtienen de diferentes plantas (*Digitalis purpúrea*, *digitalis lanata*, y *Strophantus Kombé*), los principales principios activos utilizados son la digoxina, digitoxina, desacetil lanatósido C, ouabaína y beta metil digoxina.

La **digoxina** es la droga prototipo y de lejos, la más frecuentemente utilizada en la actualidad. Desde el punto de vista químico cada glucósido está constituido por una porción denominada aglicona o genina unida a una o varias moléculas de azúcar; la aglicona o genina es un núcleo de ciclopentano-perhidro-fenantreno (Figura 1)

GLUCÓSIDOS CARDÍACOS

Digoxina (Lanicor)
Digitoxina (Purodigin)
Desacetil Lanatósido C (Cedilanid)
Beta metildigoxina (Lanitop)
Ouabaína

FARMACODINAMIA. ACCIONES FARMACOLÓGICAS.

ACCIÓN INOTRÓPICA POSITIVA :

La acción farmacológica fundamental de los glucósidos cardíacos, es la capacidad que tienen estos agentes de aumentar la fuerza de la contracción miocárdica que se evidencia por un aumento en la velocidad y grado de ac-

Cuadro 6. Principales drogas utilizadas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Drogas inotrópicas	Diuréticos
Glucósidos cardíacos	De alta eficacia
Digoxina	Furosemida
Digitoxina	Bumetanida
Desacetil lanatósido C	Tiazidas y análogos
Ouabaína	Hidroclorotiazida
	Metolazona
	Clortalidona
Estimulantes beta	Ahorrradores de potasio
Dopamina	Amiloride
Dobutamina	Triamtireno
Isoproterenol	Espironolactona
Inhibidores de la fosfo-diesterasa	Drogas vasodilatadoras
Amrinona	Inhibidores de la ECA
Milrinona	Captopril
Vesnarinone	Enalapril
Xantinas	
	Nitrocompuestos
	Nitroprusiato de sodio
	Nitroglicerina
	Dinitrato de isosorbide
	Otras drogas
	Antagonistas cálcicos
	Beta bloqueantes
	Hidralazina

tamiento de los miocitos independiente de la longitud inicial de estos. Esta acción inotrópica positiva es la principal responsable de la mayor parte de los efectos beneficiosos que se observan en los pacientes con ICC. Los efectos inotrópicos se observan en el músculo auricular y ventricular y son cualitativamente similares para el corazón normal y el insuficiente.

Como consecuencia del aumento de la contractilidad del miocardio se produce un aumento del volumen sistólico que lleva a un aumento del volumen minuto cardíaco. Este aumento del gasto cardíaco, reduce la hiperactividad simpática (mecanismo compensador de la insuficiencia cardíaca), con la consiguiente disminución de la resistencia arteriolar sistémica y por consiguiente de la post-carga ventricular izquierda que permite a su vez un mejor vaciamiento sistólico. El aumento del gasto cardíaco y la disminución de la actividad simpática, aumentan el flujo sanguíneo renal y disminuyen la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con lo que aumenta la eliminación de agua y sodio por el riñón

(desaparición de la congestión visceral y los edemas).

Por otra parte el incremento del volumen sistólico también conducen a una disminución del volumen y la presión de fin de diástole ventricular con la consiguiente disminución del tamaño cardíaco y de la presión capilar pulmonar y venosa sistémica.

Debe destacarse que en una persona sana, los cambios hemodinámicos inducidos por los glucósidos cardíacos son diferentes a los que señalamos con anterioridad. El gasto cardíaco no se modifica, ya que si bien aumenta la contractilidad y el gasto sistólico, cambios reflejos que aumentan la resistencia vascular sistémica y disminuyen la frecuencia cardíaca equilibran rápidamente el incremento inicial del gasto sistólico.

En el Cuadro 7 se detallan los principales cambios que se producen en el aparato cardiovascular luego de la administración de los glucósidos a un paciente con ICC.

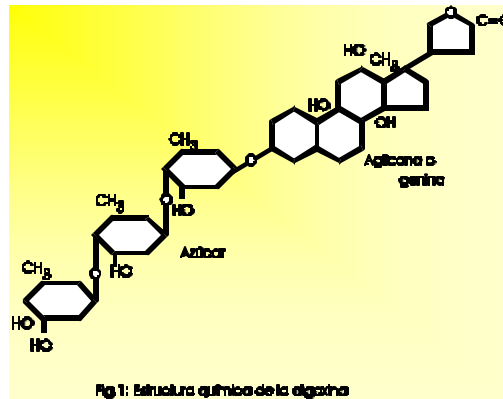
Mecanismos de acción

Todas las evidencias sugieren que el receptor farmacológico de los glucósidos cardíacos es la adenosín trifosfatasa activada por sodio y potasio del sarcolema (ATPasa Na⁺K⁺). El funcionamiento de la bomba de sodio y potasio depende de la energía liberada por el desdoblamiento del ATP por la ATPasa; como se recordará, este sistema mantiene la concentración diferencial de iones a ambos lados de la membrana, activamente sale sodio y se introduce potasio. Los glucósidos cardíacos inhiben la actividad enzimática de la ATPasa, se produce entonces un incremento de la concentración intracelular de sodio que indirectamente produce un aumento del calcio intracelular (el aumento del sodio intracelular disminuye el intercambio normal de sodio extracelular por calcio intracelular). Por otra parte, el aumento de la concentración de calcio favorece una corriente lenta de calcio hacia el interior de la célula durante el potencial de acción, con lo que aumenta más el calcio intracelular. El aumento del calcio intracelular sería el responsable final del aumento de la fuerza de la contracción que producen los digitálicos.

Cuadro 7. Principales cambios producidos por los glucósidos cardíacos.

Inotropismo: aumenta

Automatismo: aumenta
Conductibilidad: disminuye la conducción A-V.
Excitabilidad: disminuye
Volumen Minuto: aumenta
Resistencia Arterioles Sistémica: disminuye
Diuresis: aumenta
Presión Venosa Central: disminuye
Frecuencia Cardíaca: disminuye
Presión Capilar Pulmonar: disminuye
Presión Diastólica Ventricular: disminuye



Otras acciones cardiovasculares.

Electrofisiología cardíaca. Los glucósidos cardíacos ejercen importantes y complejas acciones sobre la actividad eléctrica del corazón.

En términos sencillos vamos a describir los cambios trascendentes desde el punto de vista clínico.

El **automatismo** del tejido especializado aumenta, ya sea por incremento de la pendiente de la despolarización diastólica espontánea o por la aparición de post-potenciales tardíos. La disminución del potasio plasmático favorece este fenómeno; muchas de las arritmias que se producen en la intoxicación digitálica se deben a un incremento del automatismo cardíaco.

La **velocidad de conducción** disminuye y el período refractario efectivo aumenta a nivel de Nodo A-V. Estos cambios se deben a un efecto directo de la droga sobre el tejido de conducción nodal y a una acción indirecta mediado por la estimulación vagal que estas drogas producen a nivel del sistema nervioso central; la atropina puede abolir en parte este efecto (los mediados por la estimulación vagal). Las acciones sobre el Nodo A-V tienen importancia clínica y constituyen la base del uso de los compuestos digitálicos en la fibrilación auricular y otras arritmias supraventriculares. La **excitabilidad** cardíaca disminuye con

dosis crecientes de glucósidos (efecto sin mayor relevancia práctica).

Electrocardiograma. Como una consecuencia de los efectos que sobre la electrofisiología cardíaca producen los digitálicos, el electrocardiograma del paciente puede presentar los siguientes cambios sobre el trazado de base. El PR se alarga (reflejo de la disminución de la velocidad de conducción nodal A-V), el ST se infradesnivele y la onda T se hace negativa, el QT puede acortarse. Los cambios en el segmento ST y la onda T son similares a las producidas por la isquemia miocárdica por lo que deben ser tenidas en cuenta para no catalogar erróneamente a un paciente como portador de una cardiopatía isquémica, cuando es medicado con glucósidos cardíacos y se producen los cambios sobre el electrocardiograma mencionados anteriormente.

Acciones en la fibrilación auricular En esta arritmia los glucósidos cardíacos, a través de sus acciones directas e indirectas (estimulación vagal), disminuyen el número de impulsos que pasan desde la aurícula al ventrículo con lo que disminuye la frecuencia de estimulación del mismo y por ende la frecuencia cardíaca; similar efecto se produce en el aleteo auricular. En la fibrilación auricular paroxística y en la taquicardia paroxística supraventricular muchas veces se logra la reversión al ritmo sinusal normal, lo que se debe fundamentalmente a su acción estimulante vagal.

Arterias y venas. En personas normales pueden provocar constricción arterial y venosa. El aumento de la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media es uno de los mecanismos por el cual estas drogas no aumentan el volumen minuto en los pacientes sanos. En los pacientes con ICC los efectos sobre la arteria y vena carecen de significación.

Sistema nervioso autónomo. Estimulación vagal: Los glucósidos cardíacos producen un incremento en la estimulación vagal eferente; algunos efectos sobre la electrofisiología cardíaca, están mediados en parte por esta acción estimulante.

FARMACOCINÉTICA

Todos los agentes que estamos considerando ejercen las mismas acciones farmacológicas; se distinguen entre sí por sus diferentes propiedades farmacocinéticas. En el cuadro 8 se

señalan las características farmacocinéticas sobresalientes de los principales glucósidos cardíacos.

Absorción. La **digoxina**, considerado el agente prototipo y el más utilizado, se absorbe cuando se administra por vía oral en forma variable según los individuos; entre el 40 y el 90% de la dosis administrada puede llegar a la circulación.

Este compuesto presenta variaciones en su biodisponibilidad que depende de varios factores (forma farmacéutica, fabricante, velocidad de disolución del comprimido, etc.); las variaciones en este parámetro deben ser tenidas en cuenta ya que un paciente puede ser insuficientemente medicado por cambios en la biodisponibilidad del preparado.

La digitoxina tiene una absorción total por vía oral y no presentan problemas de biodisponibilidad. EL desacetil lanatósido C y la ouabaína se absorben escasamente cuando se administran por vía oral, por lo que estas drogas se reservan para uso por vía intravenosa.

Distribución: Se distribuyen por todo el organismo fijándose principalmente en el corazón, músculo esquelético y en mucho menor medida en la grasa corporal. Se unen a proteínas plasmáticas en porcentajes diferentes, 25% para la digoxina, y 95 % para la digitoxina.

Excreción: El riñón es la principal vía de excreción de la digoxina y del desacetil lanatósido C; este aspecto debe ser tenido particularmente en cuenta, ya que en los pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la dosis en forma proporcional al deterioro de la función renal.

La vida media de la digoxina oscila alrededor de 36 hs. La digitoxina es metabolizada en el sistema microsomal hepático y su vida media de eliminación es de 7 días. La vida media más corta de digoxina es uno de los factores por los cuales se prefiere esta droga para el tratamiento crónico de los pacientes con ICC o fibrilación auricular. En casos de intoxicación digitálica su eliminación más rápida permite superar el cuadro con más facilidad.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Numerosas interacciones medicamentosas han sido descritas con los glucósidos car-

díacos. Como consecuencia de estas interacciones pueden aumentar o disminuir los efectos de la digital. Por su significación clínica sólo vamos a resaltar aquellas que favorecen los efectos tóxicos de estas drogas.

Los **diuréticos** de alta eficacia y las tiazidas producen hipopotasemia, esta situación puede aumentar los efectos de la digital con aparición de síntomas tóxicos.

La **quinidina** disminuye el volumen de distribución de la digoxina inhibiendo la fijación a los tejidos y disminuyendo la excreción renal. Por estos mecanismos la concentración de digoxina en sangre puede duplicarse con respecto a los niveles basales. Hay que disminuir la dosis de digoxina cuando se administra concomitantemente con quinidina.

La **amiodarona** aumenta la concentración plasmática de la digoxina hasta en un 100 %, hay que disminuir la dosis a la mitad cuando se administran conjuntamente. Por otra parte, hay que recordar que ambas drogas ejercen similares acciones a nivel del Nodo A-V pudiendo provocar o incrementar un bloque A-V.

La **espironolactona** disminuye la excreción de digoxina pudiendo aumentar su concentración plasmática hasta en un 30 %.

INTOXICACIÓN DIGITÁLICA

Uno de los principales inconvenientes que presentan los digitálicos es su estrecho índice terapéutico, fácilmente un paciente pueda ser intoxicado con este medicamento con el agravante de que las manifestaciones de la intoxicación pueden causar efectos severos y aún mortales. El médico debe prestar la máxima atención para detectar rápidamente cualquier indicio de intoxicación digitálica.

Especial cuidado deben tenerse con las interacciones medicamentosas que favorecen los efectos tóxicos de la digital, la disminución del potasio plasmático, la administración de otras drogas como la quinidina, amiodarona, diuréticos, deben alertar al médico sobre la posibilidad de esta complicación.

Signos y síntomas

Manifestaciones gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómitos, y diarrea pueden representar las primeras manifestaciones de sobredosis. La presencia de estos síntomas, debe sugerir al médico, la suspensión transitoria del fármaco hasta confirmar el diagnóstico. Debe recordarse por otra parte que estos síntomas también pueden presentarse en la ICC

descompensada, por lo que deberá prestarse especial cuidado al diagnóstico diferencial. La estimulación de la zona quimiorreceptora gatillo del bulbo, es el mecanismo de la inducción de las náuseas y los vómitos. La ausencia de estos síntomas no excluye la posibilidad de intoxicación digitálica.

Otros síntomas, que pueden presentarse incluyen malestar general, cefalea, sueño, fatigabilidad, confusión mental, desorientación y trastornos de la visión.

Arritmias cardíacas. La gravedad de la intoxicación digitálica radica en que estos agentes pueden provocar diversos tipos de arritmias cardíacas que, como la taquicardia y la fibrilación ventricular pueden ser las responsables de la muerte del paciente. Todos los tipos de arritmias han sido descritos en la intoxicación digitálica (bloqueo S-A y A-V de primero, segundo, y tercer grado, extrasístoles auriculares y ventriculares, taquicardias de la unión, etc.).

Diagnóstico

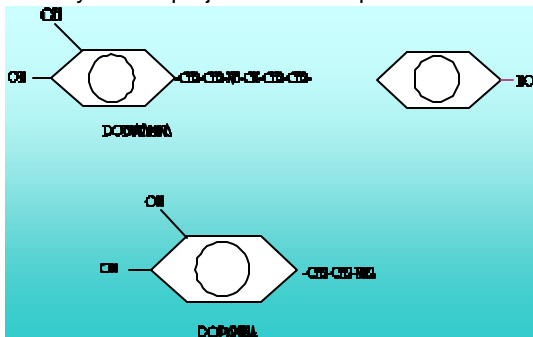
El diagnóstico de la intoxicación digitálica se basa en la **valoración clínica del paciente.** Los antecedentes previos, la cantidad de droga administrada, los niveles plasmáticos del medicamento, el tipo de arritmia cardíaca, la función renal, etc. son datos que pueden ayudar en el diagnóstico. No existe ningún parámetro objetivo y mensurable que permita separar en forma absoluta los pacientes intoxicados de los que no lo están. Será la valoración criteriosa del médico lo que permitirá hacer el diagnóstico de intoxicación digitálica.

Tratamiento

Ante la menor sospecha de efectos tóxicos debe suspenderse la administración del fármaco. Si el diagnóstico se confirma será conveniente internar al paciente en una sala de cuidados intensivos para monitorear en forma permanente el ritmo cardíaco. Si existe disminución del potasio plasmático, deberá administrarse este catión hasta alcanzar los valores normales. Si se presentan arritmias cardíacas, estas serán tratadas de acuerdo a las características de cada una. (Atropina, lidocaína, difenilhidantoína, marcapaso transitorio, anticuerpos específicos, pueden ser algunas de las medidas que podrán adoptarse para corregir esta situación). De ser factible se suspenderán las drogas que favorecen esta intoxicación (diuréticos, quinidina, amiodarona, etc.).

USOS TERAPÉUTICOS

Insuficiencia cardíaca. El tratamiento de la ICC constituye una de las indicaciones más importantes de los digitálicos. El enfoque actual del tratamiento de este síndrome implica también el uso de medicamentos que actúan sobre los mecanismos neurohormonales que se activan en la IC y modifican la pre y post carga del paciente. En la última década se ha discutido la utilidad y el lugar que deben ocupar los glucósidos cardíacos en el tratamiento de la ICC, observándose que en muchas circunstancias su empleo podría no ser necesario y hasta perjudicial. Esto puede ser cierto



para un determinado grupo de pacientes, sin embargo numerosos ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo han demostrado que los glucósidos cardíacos producen alivio sintomático, aumentan la tolerancia al ejercicio y modifican los parámetros hemodinámicos alterados mejorando la calidad de vida de los pacientes. Queda por resolver si además su uso prolonga la vida de los mismos.

La **digoxina** es el agente más utilizado en el tratamiento a largo plazo, habitualmente 0.25 mg. en una dosis única diaria son suficientes, no necesitándose dosis iniciales de saturación ya que por sus características farmacocinéticas luego de 4 o 5 días de dosis únicas se logran niveles de saturación corporal suficientes.

Fibrilación auricular. En esta arritmia el objetivo es la disminución de la frecuencia ventricular. Por sus acciones directas e indirectas (estimulación vagal) a nivel del nodo A-V el número de impulsos que pasan de la aurícula al ventrículo disminuyen marcadamente. Una menor frecuencia favorece el llenado diastólico del ventrículo con el consiguiente aumento del volumen sistólico.

En los pacientes con fibrilación auricular paroxística, sin ICC la administración endovenosa del glucósido puede provocar la reversión de la arritmia a ritmo sinusal normal.

Aleteo Auricular. También aquí se produce una disminución de la frecuencia ventricular por efecto del medicamento, ocasionalmente puede transformarse el aleteo en fibrilación auricular facilitando la reversión al ritmo normal.

Taquicardia paroxística supraventricular: los glucósidos cardíacos por sus efectos vagales pueden ser útiles en la desaparición de esta arritmia; para este fin deben ser administrados por vía endovenosa.

DOSIFICACIÓN

Los digitálicos tienen la particularidad de tener una vida media prolongada que permite su administración en una sola toma diaria. Como sus efectos beneficiosos se consiguen luego de alcanzar concentraciones adecuadas del medicamento en el organismo y particularmente en el corazón, es necesario administrar inicialmente una dosis mayor y luego continuar con una dosis similar a lo que diariamente se elimina o biotransforma. La dosis inicial se denomina dosis de carga, saturación o digitalización y las subsiguientes dosis de mantenimiento. Como el índice terapéutico de los glucósidos cardíacos es bajo hay que tener mucho cuidado en la elección de las dosis de saturación y mantenimiento, a fin de no provocar cuadros de intoxicación digitálica. En el Cuadro 9 se indican las dosis habitualmente utilizadas en adultos.

OTRAS DROGAS INOTRÓPICAS

Estimulantes beta

Dopamina. Esta catecolamina precursor inmediato de la noradrenalina, estimula la contractilidad del miocardio y la frecuencia cardíaca, actuando directamente sobre los receptores beta 1 del miocardio e indirectamente por liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas simpáticas. Provoca vasodilatación mediada por receptores dopaminérgicos específicos, esta acción ocurre selectivamente en los lechos renales, mesentéricos, coronarios y cerebrales. A nivel renal se dilatan preferentemente los vasos de la corteza renal.

Cuando se administran dosis altas se produce constricción de arterias y venas en todo el lecho vascular.

El efecto vasoconstrictor es atribuido a la acción de la droga sobre los receptores alfa adrenérgicos y probablemente también sobre receptores serotoninérgicos.

Las acciones cardiovasculares de la dopamina son dosis dependientes. La infusión endovenosa continua de 2 a 5 ug/kg/min. aumenta la contractilidad miocárdica, el volumen minuto y el flujo sanguíneo renal, con pequeños cambios en la frecuencia cardíaca y con reducción de la resistencia periférica total. Con esta dosis se incrementa la diuresis en los pacientes con ICC, lo que se debe a la combinación de efectos inotrópicos y vasodilatador renal. Con infusiones de 5 a 10 ug/kg/min. la presión arterial, la resistencia periférica y la frecuencia cardíaca aumentan pero el flujo sanguíneo renal puede disminuir.

Cuadro 9. Dosis habituales de los principales glucósidos cardíacos

	Digoxina	Digitoxina
Dosis de mantenimiento (una toma diaria)	0,125 a 0,5 mg	0,05 a 0,2 mg
Dosis de carga saturación o digitalización	0,7 a 1,25 mg	0,8 a 1,2 mg

En pacientes con ICC la droga ejerce importantes efectos hemodinámicos y renales beneficiosos. De todas maneras debe ajustarse cuidadosamente la infusión para prevenir un exceso de efectos inotrópicos, taquicardia y aumento de la resistencia periférica.

Farmacocinética. La dopamina tiene una vida media muy corta, es degradada en los tejidos periféricos rápidamente por acción de la dopamina hidroxilasa. Debe ser administrada por infusión endovenosa continua, diluyendo 200-600 mg. del medicamento en 500 cc de solución isotónica.

Efectos indeseables. Náusea y vómitos por acción central. Taquicardia, arritmias ventriculares, hipertensión y empeoramiento de la isquemia miocárdica por su acción estimulante simpática.

Usos terapéuticos. La dopamina está indicada en la IC refractaria y en el shock cardiogénico.

En otras patologías es utilizada para mejorar el flujo sanguíneo renal y aumentar la diuresis.

Dobutamina. Catecolamina sintética parecida estructuralmente a la dopamina (fig. 2). La dobutamina actúa de manera decreciente sobre los receptores beta1 beta2 alfa1 y alfa2. No actúa sobre receptores dopaminérgicos ni provoca liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas.

Su principal acción farmacológica radica en aumentar la fuerza de la contracción del corazón con poco o ningún aumento de la frecuencia cardíaca. La resistencia vascular periférica no se modifica e incluso tiende a disminuir. Estas acciones aumentan el gasto cardíaco y disminuyen la presión capilar pulmonar.

Farmacocinética. La dobutamina debe administrarse por infusión endovenosa continua, tiene una vida media muy corta (dos minutos). Es biotransformada en el hígado a metabolitos inactivos.

Efectos indeseables. Taquicardia, arritmias cardíacas y empeoramiento de la isquemia miocárdica.

Usos terapéuticos. En dosis de 2.5-15 ug/kg/min. es utilizada para tratar la insuficiencia cardíaca refractaria y el shock cardiogénico.

Inhibidores de la fosfodiesterasa.

Amrinona. Posee una acción inotrópica positiva y vasodilatadora periférica que mejoran el volumen minuto y disminuyen las presiones pulmonares. El mecanismo de acción es diferente al de otros agentes inotrópicos, la amrinona y los otros compuestos del mismo grupo inhiben la fosfodiesterasa III enzima que normalmente hidroliza al nucleótido cíclico AMPc. La inhibición selectiva de la enzima reduce la degradación del AMP cíclico lo que provoca aumento del calcio intracelular y se potencia la liberación del calcio iónico en el sistema contráctil. Los efectos vasodilatadores sobre venas y arterias también son mediados por la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa III.

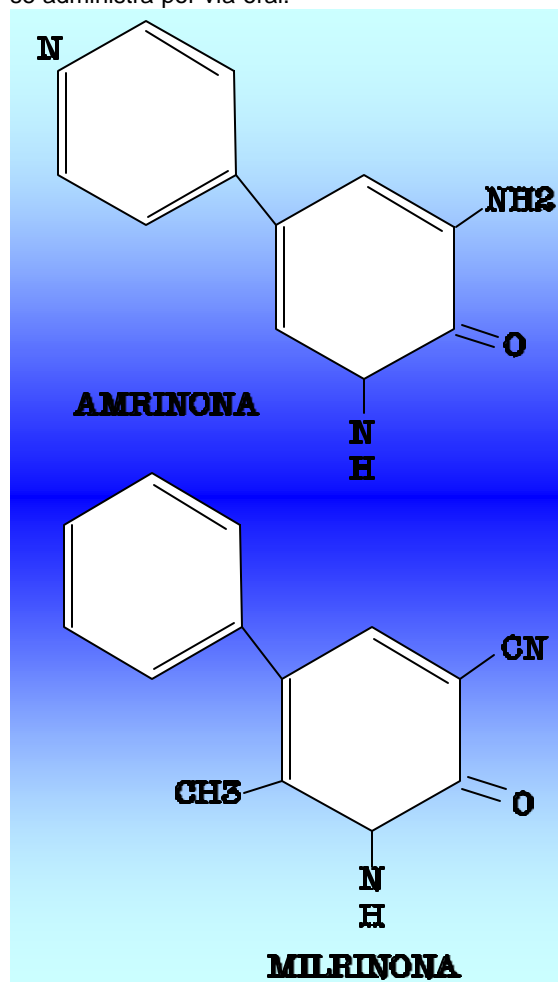
Farmacocinética. Puede administrarse por vía oral u intravenosa, siendo esta última la

única que se utiliza en la actualidad. Aproximadamente un 40 % se excreta por riñón sin cambios el resto se metaboliza en el hígado mediante conjugación con ácido glucurónico, glutatión y N-acetilación. En los pacientes con IC tiene una vida media variable con un promedio entre 5 y 8 hs. Se administra por goteo endovenoso continuo.

Efectos indeseables. Trombocitopenia severa, intolerancia gastrointestinal, disfunción hepática, hipertermia, hipotensión arterial, arritmias cardíacas e infiltrados pulmonares son los efectos adversos que pueden presentarse.

Usos terapéuticos. Droga reservada para el tratamiento de la IC aguda o crónica severa, refractaria o shock cardiogénico.

Milrinona. De características similares a la amrinona, se diferencia de esta por presentar menores efectos adversos sobre todo cuando se administra por vía oral.



DROGAS VASODILADORAS

Las drogas vasodilatadoras reducen la pre y postcarga con lo que inducen un aumento del gasto cardíaco y reducen la presión de fin de diástole ventricular izquierda, de la arteria y capilar pulmonar y de la aurícula derecha, efectos beneficiosos para un paciente con IC. Los agentes más utilizados con éste fin son los **nitratos, el nitroprusiato de sodio, la hidralazina y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina**. Los inhibidores de la ECA han demostrado no solo mejorar la calidad de vida de los pacientes sino también prolongar la sobrevida. Por éste motivo se han convertido en uno de los pilares básicos del tratamiento de la IC. Los detalles de la farmacología de los vasodilatadores deben buscarse en los capítulos respectivos.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

El enfoque terapéutico de la insuficiencia cardíaca depende de la etiología, de la severidad y de las manifestaciones clínicas. En un paciente con IC secundaria a una estenosis aórtica severa, el tratamiento farmacológico puede resolver transitoriamente los síntomas, pero es la cirugía de reemplazo valvular la que soluciona definitivamente el cuadro clínico. Por otra parte un paciente en clase funcional I o II (Cuadro 11) tendrá un enfoque terapéutico diferente al de pacientes en clase funcional III o IV. Por lo tanto hay que enfatizar la necesidad de individualizar en cada paciente el tratamiento más adecuado.

A continuación se resumen los principales recursos terapéuticos que pueden utilizarse en el tratamiento de la IC:

A) Medidas higiénico dietéticas.

Normalizar el peso, restricción del sodio de la dieta, adecuar la actividad física a la capacidad funcional del paciente.

B) Control de los factores de riesgo.

Abandonar el hábito de fumar, normalizar la glucemia y el colesterol, controlar la hipertensión arterial.

C) Control de otras enfermedades concomitantes.

Anemia, enfermedades pulmonares, hipertiroidismo, infecciones, etc.

D) Administración de fármacos.

Diuréticos

Vasodilatadores

Inotrópicos
Antiarrítmicos
Anticoagulantes
Betabloqueantes

E) Cirugía.

Reemplazo valvular, corrección de cardiopatías congénitas, colocación de marcapasos, cirugía de revascularización miocárdica etc.

Cuadro 11. Clasificación de la capacidad funcional de los pacientes con cardiopatías (Asociación Cardiológica de New York)

Clase I. Pacientes sin limitaciones, la actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga ni dolor anginoso.

Clase II. Pacientes con limitaciones leves, la actividad física ordinaria provoca disnea, fatiga o dolor anginoso.

Clase III. Pacientes con notorias limitaciones, la actividad física menor que la ordinaria causa disnea, fatiga o dolor anginoso

Clase IV. Pacientes con incapacidad para efectuar cualquier tipo de actividad física sin molestias, pueden presentar síntomas de IC aún en reposo.

Basado en las evidencias disponibles, el mejor esquema terapéutico actual involucra el uso inicial de inhibidores de la enzima de conversión al que se agregan diuréticos de acuerdo a las necesidades del paciente. En una próxima etapa se agregan digitálicos, que podrían administrarse desde el inicio del tratamiento si el paciente presenta además una fibrilación auricular. Conforme avanza la severidad de la enfermedad seguramente habrá que aumentar las dosis de diuréticos e incorporar otros vasodilatadores (nitratos, hidralazina). En esta etapa y de acuerdo a las características de cada paciente puede estar indicado el uso de agentes antiarrítmicos que hayan demostrado aumentar la sobrevida (amiodarona) y agentes anticoagulantes en los que presentan embolias sistémicas con punto de partida en las cavidades cardíacas. Finalmente, el uso de betabloqueantes que ha demostrado utilidad en grupos muy seleccionados, debe quedar reservado exclusivamente para aquellos pacientes que pueden ser controlados minuciosamente por expertos en el tema.

En la IC aguda además de los diuréticos, vasodilatadores y digitálicos puede ser necesario el agregado de otros inotrópicos como la dobutamina, dopamina, amrinona etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith T W. Digitalis. N Engl J Med 1988;318:358-65.
2. The CONSENSUS Trial Stud Group. Effects of enalapril therapy on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med 1987;314:1547-52.

3. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. N Engl J Med 1986;314:290-98.

4. Yusuf S, Wittes J, Bailey K, Furberg C. Digitalis-a new controversy regarding an old

5. Colucci WS, Wright R, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. N Engl J Med 1986;314:349-58.

6. Oliveri R, Doval H, Bazzino O. Insuficiencia Cardíaca. Avances en cardiología. Cap I 1979 Ed Impresora y Editora S.A. Bs. As. Arg.

7. Blaustein MP. The cellular basis of cardiotoxic steroid action. TIPS 1985;6:289-92.

8. Cabrera Fischer EI, Chachques JC, Pichel RH. Insuficiencia cardíaca severa. Parte I y II. 1989 Ed Akadia Bs. As. Arg.

9. Braunwald E, Mock MB, Watsom J. Insuficiencia cardíaca congestiva. Parte VI. 1985 Ed InterMédica Bs. As. Arg.

10. Cacharrón J. Insuficiencia cardíaca. Tratamiento farmacológico. Capítulos de Cardiología. Soc Arg de Cardiol 1993;III:331-76.

11. Garguichevich JJ, Ramos JL, Gambarte AJ, Gentile AC, Hauad SD, e investigadores del Estudio Piloto Argentino de Muerte Súbita y Amiodarona. Efectos de la amiodarona sobre la mortalidad en pacientes con miocardiopatía dilatada, baja fracción de eyección y arritmias ventriculares complejas asintomáticas: estudio piloto argentino de muerte súbita y amiodarona (EPAMSA). Rev Fed Arg Cardiol 1993;22:73-80.

12. Martín Luengo C, Arribas Jiménez F, Nieto Ballesteros F, Diego Domínguez M, Cascón Bueno M, Pabon Osuna P, Sal Sánchez-Castillo A. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: hacia una modificación en la historia natural de la enfermedad. Rev Esp de Cardiol 1993;46:131-45.

13. Soler Soler J. Vigencia actual del tratamiento con digital en la insuficiencia cardíaca crónica. Rev Esp Cardiol 1992;45: 531-36.

14. Cohn JN. Mechanisms in heart failure and the role of angiotensin-converting enzyme inhibition. Am J Cardiol 1990, 66:2D-6D.

15. Armstrong PW, Moe GW. Medical Advances in the treatment of congestive heart failure. Circulation 1994;88:2941-52.

16. Kukin ML. Tratamiento vasodilatador y su pervivencia en la insuficiencia cardíaca congestiva crónica. JACC (Ed. Arg.) 1992;1:123-25.