

FARMACOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Gol Vallés, V., *Licenciada en Farmacia, Residente III*; Barroso Pérez, C., *Coordinadora de Farmacia*.

Servicio de Farmacia. Hospital Materno-Infantil. Ciudad Sanitaria Vall d'Hebron. Barcelona.

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca. Digitálicos. Inotropos. Vasodilatadores. Inhibidores de la fosfodiesterasa.

Resumen:

La insuficiencia cardíaca es un estado fisiopatológico caracterizado por un descenso del gasto cardíaco que impide al corazón atender los requerimientos metabólicos de los tejidos periféricos.

El tratamiento farmacológico va dirigido a corregir esta anomalía. Por la compleja fisiopatología de la insuficiencia cardíaca suelen utilizarse combinaciones de cuatro tipos de fármacos: diuréticos, digitálicos, vasodilatadores e inotropos, entre los que, además de las catecolaminas, se incluyen también los inhibidores de la fosfodiesterasa con propiedades inotrópicas y vasodilatadoras.

En este estudio se hace una breve revisión de estos fármacos, sus principales efectos adversos y dosis utilizadas, tanto en adultos como en niños, en aquellos casos en los que se dispone de información.

Key words:

Heart failure. Cardiotonics. Inotropic drugs. Vasodilators. Phosphodiesterase inhibitors.

Summary:

Heart failure is a physiopathological state characterized by a decrease in cardiac output preventing the heart to satisfy the metabolic demands of peripheral tissues. Pharmacological treatment is directed to correct this abnormality. Given the complex physiopathologic characteristics of heart failure, combinations of four classes of drugs—diuretics, cardiotonics, vasodilators and inotropic agents—are usually prescribed, in which, in addition of catecholamines, phosphodiesterase inhibitors with inotropic and vasodilator properties are also included. This study presents an overview of the pharmacological actions of these

drugs with particular emphasis on their main adverse effects and doses recommended in the treatment of both children and adult patients.

Farm Hosp 1996; 20: 149-156

RECUERDO FISIOPATOLOGICO

La insuficiencia cardíaca (IC) es un estado fisiopatológico en el que una anomalía de la función cardíaca impide que el corazón expulse la sangre necesaria para los requerimientos metabólicos de los tejidos periféricos.

El gasto cardíaco viene dado por el volumen de sangre expulsado en sístole multiplicado por la frecuencia cardíaca. Se mide por el flujo sanguíneo total a la salida de la aorta. Los tres factores que determinan el gasto cardíaco son la precarga, la contractilidad y la postcarga (1).

El estado de IC se caracteriza por un descenso del gasto cardíaco y un aumento de la presión de llenado ventricular. En los primeros estadios de la enfermedad estas alteraciones hemodinámicas pueden evidenciarse solamente durante el ejercicio, pero cuando la IC se agrava se manifiestan también en estado de reposo, pudiendo exacerbarse por la retención de sodio y agua (2). Los síntomas más comunes de la IC incluyen fatiga, edemas en abdomen y extremidades inferiores, disnea y edema pulmonar. La clasificación de la New York Heart Association (NYHA) clasifica la IC en cuatro grupos según los síntomas clínicos: clase I, pacientes que no presentan síntomas con la actividad física ordinaria; clase II, pacientes que presentan sintomatología con la actividad física ordinaria, pero con limitaciones mínimas en su realización; clase III, pacientes con una marcada limitación en la realización de la actividad física ordinaria, pero sin síntomas en estado de reposo, y clase IV, pacientes que presentan síntomas en estado de reposo (3).

En una situación de insuficiencia cardíaca se ponen en marcha una serie de mecanismos compensadores. La secuencia de los cambios hemodinámicos es la siguiente:

Correspondencia: Virginia Gol Vallés. Servicio de Farmacia. Hospital General. Ciudad Sanitaria Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebrón, 119-129. 08035 Barcelona.

Fecha de recepción: 28-9-1995.

1. **Mecanismo de Frank-Starling.** El corazón no vacía todo su contenido durante la sístole, por lo que se produce un aumento en el volumen residual al que se suma la sangre que llega en diástole. Ello produce un aumento del volumen telediastólico ventricular que permite aprovechar al máximo la ley de Frank-Starling, según la cual a mayor distensión muscular en la diástole mayor fuerza contráctil en la sístole.

Como consecuencia del aumento del volumen telediastólico el retorno pulmonar se dificulta, originando el primer signo de disfunción ventricular, que es un aumento de la presión capilar pulmonar con congestión venosa y disnea.

2. **Activación del sistema adrenérgico** con el consiguiente aumento de la liberación de catecolaminas. Ello da lugar a un aumento de la contractilidad y de la frecuencia cardíaca. Esta taquicardia compensa la reducción del volumen sistólico y el volumen minuto no se altera. Se produce también una vasoconstricción arteriolar y venosa que pretende redistribuir el flujo sanguíneo, protegiendo áreas vitales como son el corazón y el cerebro, que sólo verán afectada su irrigación en las etapas finales de la IC.

3. **Puesta en marcha de otros mecanismos compensadores.** Sistema renina-angiotensina-aldosterona, secreción de hormona anti-diurética, factor natriurético auricular, cuyo objetivo es modificar fundamentalmente la circulación periférica.

Esta activación neurohormonal juega un importante papel en el desarrollo y progresión de la IC, ya que sus efectos hemodinámicos producen alteraciones en la función cardíaca (1, 4).

4. **Otros mecanismos tardíos,** puramente cardíacos, como es la hipertrofia y dilatación del corazón, dan identidad clínica a la insuficiencia cardíaca crónica.

Cuando la taquicardia ya no compensa el menor volumen sistólico y el volumen minuto comienza a descender, se produce la transición de una insuficiencia cardíaca compensada a una situación de IC descompensada, donde los mecanismos anteriores no son capaces de mantener un gasto cardíaco adecuado en situación de reposo.

La IC de los niños difiere de la del adulto, fundamentalmente en dos aspectos: por su fisiología, ya que hay diferencias de maduración en la función contráctil del miocardio, y por su origen, puesto que en la mayoría de los casos se debe a una malformación congénita. La principal causa de IC en niños es un defecto ventricular septal que da lugar a edema pulmonar por un aumento de la precarga, postcarga y flujo sanguíneo pulmonar. En la mayoría de los casos es posible realizar una corrección quirúrgica (4).

La IC en neonatos y niños de edad inferior a un año se manifiesta clínicamente de forma diferente a la de los niños de edad superior y adultos. En el primer año de vida la IC se manifiesta por dificultades en la alimentación, retraso en el crecimiento, respiración costosa, taquipnea, sudoración excesiva y frecuentes infecciones pulmonares. La hepatomegalia y el edema facial son asimismo características frecuentes en niños de corta edad, a dife-

rencia de adultos y niños mayores, en los que predomina la aparición de edema periférico y ascitis (1).

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA IC

El tratamiento de la IC va dirigido a aumentar el gasto cardíaco y el suministro de oxígeno a los tejidos para mantener las funciones orgánicas vitales.

Por la compleja fisiopatología de la IC y su carácter progresivo, suelen utilizarse combinaciones de fármacos, lo que permite una mejora de los síntomas y un aumento de la supervivencia.

En el tratamiento se utilizan cuatro tipos de fármacos:

1. **Diuréticos.** Se emplean como terapia inicial en la IC leve para mitigar el edema y la congestión pulmonar. Aunque los diuréticos no actúan sobre el proceso primario responsable de la disfunción miocárdica, pueden mejorar los síntomas del estado congestivo, actuando directamente sobre la reabsorción de sodio, cloro y agua y reduciendo la presión de llenado ventricular (1). Si la función renal es normal se emplean las tiazidas, que producen una diuresis suave (hidroclorotiazida, clortalidona). Si la función renal está alterada se emplean diuréticos del asa (furosemida, bumetadina, ácido etacrínico), solos o en combinación con los anteriores. Si hay hipopotasemia deben administrarse suplementos de potasio para mantener los niveles séricos de potasio en el intervalo de 4,5 a 5 mEq/l o bien se asocia un diurético ahorrador de potasio (espironolactona, amilorida) (1, 4).

La dosis óptima debe ajustarse para cada paciente, pero las más habituales son:

Hidroclorotiazida

Dosis adultos (1, 5): 25-100 mg/día vía oral hasta un máximo de 200 mg/día en dosis única.

Dosis pediátricas (6, 7): 2,5 mg/kg/día vía oral en dos dosis.

Clortalidona

Dosis adultos (1, 5, 7): 25-200 mg/día vía oral en dosis única.

Dosis pediátricas (8): 2 mg/kg/día vía oral en dosis única.

Furosemida

Dosis adultos (5, 9):

- Vía i.v.: 20-40 mg/día en una o más dosis.
- Vía oral: 20-80 mg/día en dosis única.

Dosis pediátricas (6, 10):

- Vía i.v.: 1-2 mg/kg/seis-veinticuatro horas hasta un máximo de 20 mg/día.
- Vía oral: 2-6 mg/kg/día en dosis única.

Espironolactona

Dosis adultos (1, 5): 50-200 mg/día vía oral en dos dosis.

Dosis pediátricas (10, 11): 1-3 mg/kg/día vía oral en varias dosis.

2. **Digitálicos.** Estos fármacos actúan inhibiendo la actividad de la bomba ATP-asa Na/K, lo que conduce a un aumento del sodio intracelular; con ello se facilita la entrada de calcio al interior de la célula, lo que aumenta la disponibilidad de este ion para las proteínas contráctiles (efecto inotrópico positivo). Ello se traduce en un aumento del gasto cardíaco, una mejora de la diuresis y una reducción de la presión de llenado ventricular, con la consiguiente reducción de la congestión pulmonar (1).

La digoxina puede ser muy eficaz en el tratamiento de la IC asociada a fibrilación auricular, pero su eficacia en estados de IC con ritmo sinusal normal ha sido cuestionada (1, 2).

Tiene un margen terapéutico estrecho (0,5-2 ng/ml), por lo que presenta problemas de toxicidad frecuentes que pueden aparecer a pesar de que los niveles séricos estén dentro del margen terapéutico. Las manifestaciones clínicas de la toxicidad por digoxina comprenden prácticamente todos los tipos de arritmia cardíaca (5, 7).

Las interacciones medicamentosas de la digoxina son frecuentes; la administración concomitante de colestiramina y antiácidos disminuyen la biodisponibilidad de la digoxina en un 25%. Algunos antibióticos por vía oral, como la eritromicina y la tetraciclina, aumentan los niveles séricos del fármaco entre un 10-40% por inhibición de su metabolismo intestinal. La quinidina, el verapamilo y la amiodarona también los aumentan de forma significativa por disminución de su eliminación. Los antihipertensivos y anticoagulantes orales y el clofibrato desplazan a la digoxina de su unión a las proteínas plasmáticas, aumentando la fracción libre y su difusión al tejido cardíaco. En todos estos casos deben reducirse las dosis de mantenimiento a la mitad, determinándose posteriormente los niveles plasmáticos para individualizar la dosis.

La determinación frecuente de los niveles séricos de digoxina permite un ajuste óptimo de las dosis en los pacientes con insuficiencia renal (IR), los tratados con fármacos que interfieren en el metabolismo de la digoxina o en los que se sospecha falta de cumplimiento. Los niveles séricos deben determinarse al menos ocho horas y preferentemente dieciocho horas después de la administración de la última dosis. La administración de digoxina debe suspenderse cuando sus niveles séricos superan 1,5 ng/ml y el potasio sérico es inferior a 3,5 mEq/l (5, 7).

Las dosis dependen de la enfermedad de base y de su gravedad:

Dosis adultos (5, 12):

— Vía i.v.: Se administra una dosis de carga de 0,25-0,5 mg seguidos de dosis de 0,25 mg cada seis-ocho horas en perfusión de dos o más horas hasta completar una dosis total de 1-1,5 mg/día. La dosis de mantenimiento es de 0,125-0,5 mg/día.

— Vía oral: Dosis de carga de 0,5-0,75 mg seguidos de 0,25-0,5 mg cada seis-ocho horas hasta completar una dosis total de 1,5 mg/día. La dosis de mantenimiento es de 0,125-0,5 mg/día.

En ancianos y pacientes con IR las dosis de mantenimiento deben reducirse inicialmente a la mitad, ajustándose después en función de los niveles plasmáticos.

Dosis pediátricas (10, 11):

	Dosis de carga* (µg/kg/día)		Dosis mantenimiento (µg/kg/12 h)	
	Oral	i.v.	Oral	i.v.
Prematuros	10-30	10-25	2,5-3,75	2-3
Neonatos a término ...	25-30	20-30	3-3,75	2,5-3,75
1-24 meses	35-60	30-50	4-7,5	3,75-6

* La dosis total de carga se divide en tres dosis administradas con un intervalo de ocho horas.

3. **Vasodilatadores.** Se emplean en pacientes con IC y actividad compensatoria de los sistemas adrenérgico y de la renina-angiotensina.

Hidralazina. Actúa directamente en el músculo liso arterial, produciendo una relajación del mismo. Ello conduce a un aumento del gasto cardíaco con una ligera reducción en la presión de llenado ventricular y un aumento en la frecuencia cardíaca. Se obtiene una mejor respuesta al tratamiento con hidralazina en aquellos pacientes que presentan cardiomegalia y aumento importante de las resistencias vasculares periféricas. Los efectos adversos que presenta con mayor frecuencia incluyen cefaleas, náuseas, vómitos y retención de líquidos, con edema en tratamientos largos. En un 15% de pacientes que perciben dosis elevadas (alrededor de 400 mg/día) se ha observado un síndrome semejante al lupus, más frecuente en los acetiladores lentos (1).

Dosis adultos (1, 5, 8, 12):

— Vía i.v.: Dosis inicial de 5-20 mg en inyección lenta en veinte minutos, que puede repetirse a los veinte-treinta minutos.

— Vía oral: 25-100 mg cada seis-ocho horas.

Dosis pediátricas (6, 10, 11):

— Vía i.v.: 0,1-0,5 mg/kg cada seis horas de forma lenta.

— Vía oral: 0,2-2 mg/kg cada seis-doce horas.

Nitroglicerina. Produce una vasodilatación venosa y a altas dosis produce también vasodilatación arteriolar. Reduce la presión de llenado ventricular y mejora el flujo coronario en las zonas isquémicas, lo que aumenta el suministro de oxígeno al miocardio. Se emplea principalmente como antianginoso, pero también como coadyuvante en la IC congestiva. Un importante problema que presenta su uso continuado, al igual que con otros nitratos, es el desarrollo de tolerancia con la consiguiente reducción de su eficacia hemodinámica. Para evitar este problema se recurre a una terapia intermitente que permite mantener su eficacia a largo plazo (1, 12).

Dosis adultos (1, 5, 12). Vía i.v.: Las dosis son muy variables, pero puede comenzarse con una perfusión inicial de 5-10 µg/minuto, que puede ir aumentándose en 10 µg/minuto cada cinco minutos hasta un máximo de 300 µg/minuto. Las dosis se ajustan en función de la respuesta hemodinámica deseada.

Dosis pediátricas (6, 10, 13). Vía i.v.: Perfusión de 0,5-20 µg/kg/minuto, ajustando las dosis en función de la respuesta.

Nitroprusiato sódico. Es un vasodilatador directo arterial y venoso. Reduce la poscarga y mejora el gasto cardíaco. Se utiliza vía i.v. en la terapia a corto plazo de la IC en pacientes con un gasto cardíaco muy reducido y aumento de las resistencias vasculares periféricas (12).

Dosis adultos (7, 9). Vía i.v.: Perfusión inicial de 0,25-0,5 µg/kg/minuto hasta un máximo de 10 µg/kg/minuto, ajustando las dosis para obtener el efecto hemodinámico deseado.

Dosis pediátricas (6, 11, 13). Vía i.v.: Perfusión inicial de 0,5 µg/kg/minuto, ajustando las dosis según respuesta hasta un máximo de 10 µg/kg/minuto.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). El sistema renina-angiotensina-aldosterona está activado en los pacientes con IC congestiva, estando elevados los niveles circulantes de estas tres sustancias. Ello justifica la utilización por vía oral de los IECA que producen vasodilatación arteriolar y venosa al bloquear el paso de angiotensina I a angiotensina II (forma activa). Asimismo reducen la retención de sodio por disminución de la secreción de aldosterona.

Los beneficios clínicos y hemodinámicos de los IECA, así como la reducción de la mortalidad asociada a su utilización en pacientes con IC, han sido evaluados en varios ensayos clínicos. El estudio de la Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival (CONSENSUS) ha sido uno de los primeros estudios europeos multicéntricos que demostró una reducción de la mortalidad con enalapril en pacientes con IC (clase IV de la clasificación NYHA). En este estudio doble ciego 253 pacientes fueron aleatorizados para recibir enalapril (5 ó 20 mg/día) o placebo. Ambos grupos siguieron con el tratamiento convencional para la IC, incluyendo diuréticos, digitálicos y nitratos. Al cabo de un año la mortalidad se redujo en un 31% en el grupo tratado con enalapril frente al tratado con placebo. Se observó además una mejora en la sintomatología en el grupo tratado con enalapril (42%) frente al tratado con placebo (22%) (14).

En otro ensayo doble ciego denominado SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) 2.569 pacientes con IC de clases II y III que estaban siendo tratados con la terapia habitual para la IC, fueron aleatorizados para recibir enalapril (2,5-20 mg/día) o placebo. Al final del estudio (cuarenta y ocho meses) se observó una reducción significativa de la mortalidad global (16%) en el grupo tratado con enalapril, así como una reducción del número de hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad cardiovascular (15).

En el estudio doble ciego, conocido como V-HeFT II (Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure Trial), se comparó enalapril con hidralazina-dinitrato de isosorbida en un grupo de 804 pacientes con IC de clases II y III principalmente. Dichos pacientes, que estaban tomando digoxina y diuréticos como tratamiento de la IC, fueron aleatorizados para recibir 20 mg/día de enalapril o 300 mg de hidralazina más 160 mg de dinitrato de isosorbida diarios. La mortali-

dad a los dos años se redujo en un 28% en el grupo tratado con enalapril comparado con el tratado con hidralazina-dinitrato de isosorbida, pero en este último grupo las mejoras obtenidas en la tolerancia del ejercicio físico y en la función ventricular izquierda fueron mayores que en el grupo tratado con enalapril (16).

Los IECA se diferencian en el perfil farmacocinético; captopril tiene un inicio de acción rápido (0,5-una hora), pero una acción corta (dos-seis horas) y no requiere activación metabólica para actuar; enalapril presenta un inicio de acción más lento (una-dos horas), una acción más larga (alrededor de veinticuatro horas) y requiere activación metabólica para ser efectivo; lisinopril presenta un inicio de acción y una duración de la misma comparables a enalapril, pero no requiere activación metabólica (17).

Los efectos adversos más frecuentes de los IECA son tos seca improductiva, cuya incidencia puede alcanzar el 15%, y rash cutáneo (incidencia del 1,4-4,3%). Otros efectos menos frecuentes incluyen neutropenia, angioedema, hipotensión y aumento de la creatinina y el potasio séricos (18). Antes de comenzar la terapia con IECA deben monitorizarse la función renal, el potasio sérico y la tensión arterial y deben retirarse los diuréticos ahorradores de potasio. Si el potasio sérico es superior a 5,5 mEq/l no debe instaurarse terapia con IECA. Los pacientes con insuficiencia renal requieren una reducción de dosis si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/minuto (19).

Están contraindicados en pacientes con historial de angioedema y excepto captopril están contraindicados en niños, ya que no se ha establecido su seguridad.

A continuación se expresan las dosis de algunos de ellos, pero hay otros comercializados en España para las mismas indicaciones, tales como benazeprilo, cilazapril, fosinopril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril.

Dosis adultos (vía oral) (1, 12):

- Captopril: 6,25-50 mg/ocho horas.
- Enalapril: 2,5-20 mg/doce-veinticuatro horas.
- Lisinopril: 5-40 mg/veinticuatro horas.

Dosis pediátricas (vía oral) (6, 10). Captopril: 0,05-0,1 mg/kg/seis-ocho horas en neonatos y 0,1-2 mg/kg/seis-doce horas en niños.

Inotropos

Catecolaminas

Constituyen el primer escalón en el tratamiento de la IC aguda por sus propiedades farmacocinéticas y sus efectos hemodinámicos. La semivida de estos fármacos es de dos o tres minutos, lo que asegura que el estado de equilibrio estacionario se alcanza en diez-quince minutos (20). Sus efectos se deben a la estimulación de los receptores adrenérgicos; los efectos cardíacos (cronotropismo e inotropismo positivos) están mediados por receptores beta-1, mientras que los efectos vasculares periféricos se producen por estimulación de receptores alfa-1, dando lugar a vasoconstricción o por esti-

mulación de receptores beta-2, dando lugar a vasodilatación.

La respuesta a las perfusiones i.v. de catecolaminas puede disminuir por un fenómeno de contrarregulación mediante la disminución del número de betareceptores en la superficie celular del miocardio, que se produce después de una estimulación continuada del sistema simpático (1, 20).

Adrenalina. Es un potente antagonista de los receptores alfa-1 y beta-1 y moderado de los beta-2. Produce un aumento de la frecuencia y de la contractilidad cardíaca, así como una vasoconstricción periférica que da lugar a un aumento de la presión arterial y a un aumento del retorno venoso, con lo que aumenta la precarga. Es un potente vasoconstrictor arterial renal, reduciendo el flujo sanguíneo renal y en consecuencia la diuresis. El aumento de la frecuencia cardíaca puede provocar un aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio, lo que se convierte en un elemento perjudicial, además puede predisponer a arritmias por disminución del período refractario del músculo ventricular.

Todo ello ha limitado su utilidad, aunque sigue siendo un fármaco indispensable en crisis asmáticas, reacciones anafilácticas y paro cardíaco (7, 21).

Dosificación en el paro cardíaco:

Dosis adultos (5, 12). Vía i.v.: 0,5-1 mg (0,5-1 ml de una solución 1:1.000) cada cinco minutos.

La vía intracardíaca puede utilizarse, pero sólo en caso de que la vía i.v. o intratraqueal sea inaccesible.

Dosis pediátricas (10, 13). Vía i.v.: Bolus inicial de 0,01-0,02 mg/kg (0,1-0,2 ml de una solución 1:10.000). Continuar con una perfusión de 0,05 µg/kg/minuto, aumentando hasta una máximo de 1 µg/kg/minuto.

Noradrenalina. Es un potente antagonista beta-1 y alfa-1, produciendo un aumento en la frecuencia y contractilidad cardíaca y un aumento de la presión arterial, pero a diferencia de la adrenalina carece de actividad beta-2. La taquicardia se ve mitigada por el efecto vagal mediado por barorreceptores en respuesta al aumento de la presión arterial, lo que origina una bradicardia. Aumenta el consumo de oxígeno por el miocardio, pudiendo exacerbar la isquemia. La vasoconstricción también puede ser perjudicial porque reduce el flujo sanguíneo en órganos vitales como el riñón, por lo que suele combinarse con dopamina, que mejora el flujo renal.

Su utilidad se limita al tratamiento del shock cardiogénico o séptico en pacientes con hipotensión grave (no corregida por dopamina) (7, 21).

Dosis adultos (2). Vía i.v.: Perfusión inicial de 1-10 µg/kg/minuto, ajustando las dosis en función de la respuesta.

Dosis pediátricas (10, 12). Vía i.v.: Perfusión inicial de 0,05 µg/kg/minuto, aumentando hasta 0,5-1 µg/kg/minuto.

Isoprenalina. Es una catecolamina sintética que se caracteriza por ser un potente agonista de receptores beta-1 y beta-2 pero con escasas acciones sobre los receptores alfa. Produce una mejora del gasto cardíaco

por aumento de la contractilidad miocárdica y de la frecuencia cardíaca. También produce vasodilatación y una ligera reducción de la presión arterial, pero si el volumen minuto es escaso la vasodilatación puede provocar una grave caída de la presión arterial (7, 20).

Ha sido ampliamente utilizada como agente inotrópico, pero actualmente ha disminuido su uso por su propensión a producir isquemia cardíaca y taquicardias excesivas. Se utiliza también para mantener la frecuencia y el gasto cardíaco en pacientes a los que se les va a implantar un marcapasos y en pacientes pediátricos con «status asmaticus» (12, 21).

Dosis adultos (12). Vía i.v.: Perfusión de 1-4 µg/minuto, ajustando la dosis para alcanzar el efecto hemodinámico deseado.

Dosis pediátricas (11, 12). Vía i.v.: Perfusión de 0,05-0,5 µg/kg/minuto (máximo 2 µg/kg/minuto).

Dopamina. A bajas dosis (< 2 µg/kg/minuto) activa los receptores dopaminérgicos aumentando el flujo plasmático renal y esplénico, la filtración glomerular y la excreción de sodio. A dosis entre 2-5 µg/kg/minuto activa los receptores beta-1 con pequeños incrementos en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial y con mejora del gasto cardíaco. A dosis mayores (5-10 µg/kg/minuto) activa los receptores alfa-1, produciendo vasoconstricción y aumento de la presión arterial. Actúa también por un mecanismo indirecto promoviendo la liberación de noradrenalina (1, 7).

Es el fármaco de primera elección en el tratamiento del shock cardiogénico y séptico, ya que ejerce un efecto inotrópico positivo y al mismo tiempo mejora la perfusión a los órganos vitales.

En pacientes con IC congestiva la dopamina puede producir efectos beneficiosos importantes tanto hemodinámicos como renales, pero es necesario ajustar convenientemente la dosis para prevenir la taquicardia y un efecto inotrópico excesivo.

En la IC aguda contribuye a estabilizar a los pacientes hipotensos pero en la IC crónica pierde efectividad debido a que las reservas de noradrenalina miocárdicas están disminuidas.

Dosis (adultos y pediátricas) (5, 11-13):

— Aumento del flujo plasmático renal: Perfusión i.v. de 0,5-4 µg/kg/minuto.

— Efecto inotrópico: Perfusión i.v. de 5-10 µg/kg/minuto.

Dobutamina. Es una amina simpaticomimética sintética que estimula los receptores beta-1, beta-2 y alfa adrenérgicos, predominando la actividad beta-1 sobre el resto. Produce un aumento de la contractilidad cardíaca y una vasodilatación periférica, sin modificar apenas la frecuencia cardíaca. A diferencia de la dopamina no provoca liberación de noradrenalina de las terminaciones adrenérgicas ni activa los receptores dopaminérgicos (1).

En pacientes con infarto de miocardio e IC aguda sus efectos hemodinámicos son aumento del gasto cardíaco, disminución de la presión capilar pulmonar y disminución de las resistencias vasculares periféricas. En

comparación con dopamina produce un menor aumento en la frecuencia cardíaca, menor vasoconstricción y un aumento semejante del gasto cardíaco (22).

En perfusiones prolongadas puede mantener sus efectos mejor que la dopamina, ya que esta última contribuye a disminuir las reservas de noradrenalina miocárdicas.

Entre los posibles efectos adversos que puede producir la dobutamina se incluyen arritmias cardíacas y taquicardia (1, 22).

Está indicada en pacientes con IC crónica refractaria de bajo gasto.

Dosis adultos (5, 12). Vía i.v.: Perfusión i.v. inicial de 1-2 µg/kg/minuto. Aumentar gradualmente hasta obtener la respuesta hemodinámica deseada (8-24 µg/kg/minuto).

Dosis pediátricas (6, 10, 11). Vía i.v.: Perfusión i.v. de 1-20 µg/kg/minuto aumentando gradualmente hasta un máximo de 40 µg/kg/minuto.

Dopexamina. Es un agonista adrenérgico sintético que combina los efectos renales de la dopamina con los efectos hemodinámicos de la dobutamina. Además de inhibir la recaptación neuronal de noradrenalina actúa como agonista de receptores dopaminérgicos y beta-2 adrenérgicos. Ello se traduce en un aumento del gasto cardíaco asociado a una disminución de la poscarga y a un efecto inotrópico positivo, junto a un aumento del flujo sanguíneo a nivel renal (1, 23).

El efecto adverso más frecuente es la aparición de náuseas y vómitos, pero también se han descrito arritmias, taquicardia, hipertensión, hipotensión, etc.

Ha sido aprobado su uso para el tratamiento intravenoso a corto plazo en pacientes con exacerbación de la insuficiencia cardíaca y durante la cirugía cardíaca con el fin de obtener una vasodilatación periférica y renal y un efecto inotrópico ligero. Su empleo en la IC crónica se ve limitado por el desarrollo de tolerancia a sus efectos (24).

Dosis adultos (24). Vía i.v.: Perfusión de 0,5 µg/kg/minuto, con aumentos progresivos de 1 µg/kg/minuto hasta alcanzar una dosis de 6 µg/kg/minuto.

Ibopamina. Es un agonista dopaminérgico que se puede administrar vía oral transformándose en su metabolito activo (N-metildopamina o epinina) que estimula los receptores dopaminérgicos y los beta-1, beta-2 y alfa-1 adrenérgicos (25). Mejora la función cardíaca por su efecto vasodilatador y su leve efecto inotrópico y reduce las resistencias vasculares periféricas sin alterar la presión arterial (1). A través de la activación de los receptores dopaminérgicos aumenta la perfusión renal y en consecuencia la diuresis (26). Produce también un aumento de los niveles plasmáticos de factor natriurético auricular, lo que contribuye a su efecto diurético.

Por todo ello es un fármaco útil para el tratamiento de la IC congestiva en combinación con otros fármacos convencionales.

Dosis adultos (8). Vía oral: 100 mg/ocho horas, pudiendo aumentarse hasta 200 mg/ocho horas.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Son agentes inotrópicos y vasodilatadores (inodiladores) que actúan inhibiendo una de las isoenzimas de la fosfodiesterasa cardíaca (la F-III), lo que se traduce en un aumento del AMPc intracelular. Este aumento del AMPc favorece la entrada de Ca en la célula y la movilización del Ca intracelular, facilitando la contracción muscular. Estos efectos se traducen en una mejora del gasto cardíaco por efecto inotrópico y una reducción de las resistencias vasculares pulmonar y sistémica sin aumento de la frecuencia cardíaca (27).

Los inhibidores de la fosfodiesterasa pueden clasificarse en tres grupos: derivados biperidínicos (amrinona y milrinona), imidazólicos (enoximona y piroximona) y benzimidazólicos (sulmazol y pimobendan). Los más utilizados y estudiados son los biperidínicos, indicados en el tratamiento a corto plazo de la IC congestiva en pacientes donde sea ineficaz el tratamiento convencional con digitálicos, diuréticos y/o vasodilatadores, así como en el tratamiento de la disminución del gasto cardíaco después de una intervención cardíaca. En niños tienen indicaciones similares (27), pero la experiencia con pacientes pediátricos es escasa.

Amrinona. Presenta buena absorción oral, pero esta vía se ha asociado a una elevada incidencia de efectos adversos en tratamientos prolongados, por lo que sólo se utiliza la vía i.v. (1). Su semivida varía desde dos-tres horas en personas sanas hasta ocho-doce horas en situaciones de insuficiencia cardíaca. En niños sometidos a cirugía cardíaca la diferencia todavía es mayor, pudiendo alcanzarse semividas de veintidós horas en recién nacidos (menores de un mes) (26). Se excreta por orina en un 10-40% y el resto sufre metabolismo hepático, siendo el principal metabolito la N-acetilamrinona (28). Se une a proteínas plasmáticas en un 23-35%. Después de una inyección intravenosa el efecto máximo se alcanza a los diez minutos y dura entre treinta minutos y dos horas (26).

Los efectos adversos más frecuentes observados tras la administración de amrinona incluyen disfunción hepática, fiebre, hipotensión, aparición de arritmias ventriculares o exacerbación de las mismas y trombocitopenia (1, 9). Este último es el efecto adverso más grave, aunque es reversible y suele ser asintomático. Parece ser debido a una destrucción plaquetaria dosisdependiente producida por amrinona o por su principal metabolito, N-acetilamrinona, motivo por el cual el fenotipo de acetiladores rápidos se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollo de trombocitopenia (27). La incidencia tras la administración oral puede llegar a alcanzar el 20%, pero vía i.v. se reduce a un 1-4%, ocurriendo con mayor frecuencia en pacientes que reciben una terapia prolongada con amrinona y/o dosis mayores a las recomendadas (9).

Dosis adultos (9). Vía i.v.: Dosis inicial de 0,75-1 mg/kg vía i.v. directa lenta (dos a tres minutos), seguida de una perfusión de mantenimiento de 5-10 µg/kg/minuto. La dosis máxima diaria total no debe superar los 10 mg/kg.

Dosis pediátricas (10). Vía i.v.: Dosis inicial de 1 mg/kg seguida de una perfusión continua de 5-10 µg/kg/

minuto. En neonatos se recomienda reducir la perfusión continua a 3-5 µg/kg/minuto (26).

Milrinona. Produce los mismos efectos farmacológicos y hemodinámicos que la amrinona, pero es 15-20 veces más potente. Al igual que la amrinona, está indicada para el tratamiento a corto plazo de la IC vía i.v. (1). Administrada vía oral presenta una buena absorción, pero al igual que con la amrinona, esta vía se ha asociado a una mayor incidencia en la morbilidad y mortalidad (28%) (29). Tiene una semivida de aproximadamente 0,8 horas en individuos sanos y de 1,7-2,7 horas en pacientes con IC. Presenta una eliminación principalmente renal (80-85%) sin metabolizar. El resto se elimina conjugada con ácido glucurónico (30).

Los efectos adversos producidos por la milrinona incluyen arritmias ventriculares (incidencia del 12%), que pueden conducir a un aumento en la incidencia de muerte súbita en pacientes sometidos a tratamientos largos (31), hipotensión (3%), cefalea (3%), hipokaliemia (1%) y trombocitopenia (0,4-1%) (31, 32).

Dosis adultos (26, 32). Vía i.v.: Dosis inicial de 50 µg/kg de forma lenta durante diez minutos, seguida de una perfusión continua de 0,30-0,75 µg/kg/minuto. La dosis máxima diaria no debe superar 1 mg/kg.

Dosis pediátricas. No se han establecido.

Enoximona. Es un derivado imidazólico que, al igual que los dos fármacos anteriores, posee propiedades inotrópicas y vasodilatadoras. Presenta una buena absorción oral y es metabolizada en el hígado al correspondiente sulfóxido, que se elimina principalmente por orina. La semivida en individuos sanos es de una a dos horas pero en pacientes con IC presenta una amplia variación individual, oscilando entre tres y veinte horas. (33).

Produce una mejora en la función ventricular sin alteraciones significativas en la frecuencia cardíaca ni en la presión arterial. En algunos estudios que han utilizado la vía oral se ha observado una mejora sintomática y de la calidad de vida en pacientes con IC avanzada, pero esta vía se ha asociado con un aumento en el grado de mortalidad (34, 35).

Los efectos adversos más frecuentes afectan principalmente al tracto gastrointestinal: diarrea, náuseas y vómitos. También se ha observado la aparición de cefalea, fiebre, oliguria, trombocitopenia y elevación de las enzimas hepáticas. Otros efectos descritos incluyen arritmias ventriculares y supraventriculares e hipotensión (26).

Dosis adultos. Vía i.v.: Dosis inicial de 0,5-1 mg/kg en perfusión a una velocidad no superior a 12,5 mg/minuto. Puede continuarse con dosis de 0,5 mg/kg cada treinta minutos hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria o hasta alcanzar una dosis total de 3 mg/kg. Para la terapia de mantenimiento puede administrarse la dosis inicial cada tres-seis horas o bien una perfusión continua o intermitente de 5 a 20 µg/kg/minuto durante un período máximo de cuarenta y ocho horas. La dosis diaria total no debe superar los 24 mg/kg (31).

Dosis pediátricas (36). Vía i.v.: No están perfectamente establecidas, pero en algunos estudios se ha utilizado la siguiente pauta con buenos resultados: dosis ini-

cial de 0,5 mg/kg administrados en quince minutos, seguidos de una perfusión continua de 10 µg/kg/minuto.

Nota. Todos los fármacos citados en el artículo están comercializados y aprobados en España para el tratamiento de la IC, solos o en asociación con otros fármacos, con las siguientes excepciones:

— IECAs: con la excepción captoprilo el resto no están aprobados para su utilización en niños.

— Adrenalina, noradrenalina e isoprenalina no suelen utilizarse actualmente en el tratamiento de la IC, ya que han sido superados por otros fármacos. Sus usos más habituales ya se indican en el texto.

— Amrinona, milrinona y enoximona no están aprobados para su utilización en niños, aunque se indican algunas dosis que se han empleado en estudios con buenos resultados.

— Dopexamina no está comercializada en España pero sí lo está en Bélgica, Reino Unido, Suiza, Alemania y Holanda bajo el nombre comercial de Dopacard®.

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*, 4.ª edición. USA: Ed. WB Saunders Company, 1992.
2. Parmley W W. *Medical treatment of congestive heart failure: Where are now?* Circulation 1987; 75: IV4-IV10.
3. Hailemeskel B, Mauro V F. *Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure.* J Pharm Tech 1994; 10: 156-63.
4. ACC/AHA Task Report. *Guidelines for the evaluation and management of heart failure.* Circulation 1995; 92: 2764-84.
5. Woodley M, Whelan A. *Manual de terapéutica médica*, 8.ª edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993.
6. Fuhrman B P, Zimmerman J. *Pediatric critical care.* USA: Ed. Mosby Year Book, 1992.
7. Flórez J. *Farmacología humana*, 2.ª edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1992.
8. *Catálogo de especialidades farmacéuticas 1994.* Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: 478-80.
9. AHFS 95. *Drug information.* USA: American Society of Health System Pharmacists, Inc., 1995.
10. Avery G et al. *Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn*, 4.ª edición. Philadelphia: Lippincott Company, 1994.
11. Roberts R J. *Drug therapy in infants.* USA: Ed. WB Saunders Company, 1984.
12. Ambre J, Bennett D, et al. *Drug evaluations. Annual 1994.* USA: American Medical Association, 1993.
13. McRogers et al. *Textbook of pediatric intensive care*, 2.ª edición. Volumen 1. Baltimore: Williams & Williams, 1992.
14. Consensus Trial Study Group. *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study.* N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
15. SOLVD Investigators. *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection frac-*

- tions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
16. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F et al. A comparison of enalapril with hidralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
17. Raia J R, Barone J A, Byerly W G, Lacy C R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: A comparative review. *Ann Pharm* 1990; 24: 506-23.
18. Parish RC, Miller LJ. Adverse effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Drug Safety* 1992; 7: 14-31.
19. Baker D W, Konstam M A, Botorff M, Pitt B. Management of heart failure. *Pharmacological treatment*. *JAMA* 1994; 272: 1361-6.
20. Barnard M J, Linter S. Acute circulatory support. *Br Med J* 1993; 307: 35-41.
21. Zaritsky A, Chernow B. *The pharmacologic approach to the critically patient*, 2.^a edición (cap. 31).
22. McGhie A, Goldstein R. Acute heart failure and cardiogenic shock. *Chest* 1992; 102 (5).
23. McGregor D A, Butterworth I V, Zaloga G P, Prielipp R C, James R, Royster R L. Hemodynamic and renal effects of dopexamine and dobutamine in patients with reduced cardiac output following coronary artery bypass grafting. *Chest* 1994; 106: 835-41.
24. Terapéutica Internacional. *Dopexamine*. CADIME. *Farm Hospital* 1994; 18: 278-82.
25. Spencer C, Faulds D, Fitton A. Ibopamine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in CHF. *Drugs Aging* (New Zealand) 1993; 3: 556-84.
26. MARTINDALE. *The extra pharmacopoeia*, 30.^a edición. London: The Pharmaceutical Press, 1993: 663-4, 672.
27. Perales N, Camacho P, Pacheco M, Pérez Bernal J B, Rigla J, Domínguez de Rozas J M. *Inhibidores de la fosfodiesterasa III*. Barcelona: Edide, 1994.
28. Ross M P, Allen-Webb E M, Pappas J B, McGough E C. Amrinone associated thrombocytopenia: Pharmacokinetic analysis. *Clin Pharm Ther* 1993; 53: 661-7.
29. Packer M, Carver J R, Rodeheffer R J, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
30. Young R A, Ward A. Milrinone: A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1988; 36: 158-92.
31. Hilleman D E, Forbes W P. Role of milrinone in the management of congestive heart failure. *Drug Intell Clin Pharm* 1989; 23: 357-62.
32. Huwer M A, Pickworth K. Focus on milrinone. Defining its role as an IV positive agent for congestive heart failure. *Hosp Formul* 1993; 28: 896-913.
33. Vernon M W, Heel R C, Brodgen R N. Enoximone. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *Drugs* 1991; 42: 997-1017.
34. Cowley A J, Skene A M. Treatment of severe heart failure: Quantity or quality of life? A trial of enoximone. *Br Heart J* 1994; 72: 226-30.
35. Dec G W, Fifer M A, Herrmann H C, Cocca-Spofford D, Semigran M J. Long-term outcome of enoximone therapy in patients with refractory heart failure. *Am Heart J* 1993; 125: 623-9.
36. Innes P A, Frazer R S, Booker P D, et al. Comparison of the hemodynamic effects of dobutamine with enoximone after open heart surgery in small children. *Br J Anesth* 1994; 72: 77-81.