GRUPO BLR

FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR: PRINCIPIOS Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS

ISBN: 978-9907-852-60-8

Raquel Estefania Sanchez Prado
Yomara Solange Maldonado Encalada
Ximena Elizabeth Romero Aguilar

2026

FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR: PRINCIPIOS Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Raquel Estefania Sanchez Prado

Yomara Solange Maldonado Encalada

Ximena Elizabeth Romero Aguilar

AUTORES



Este libro ha sido debidamente examinado y valorado en la modalidad doble par ciego con fin de garantizar la calidad científica.

©Grupo Editorial BLR
Universidad Técnica de Machala
Riobamba – Ecuador
Correo: publicaciones@grupoblr.com
https://grupoblr.com/libros-investigo
REPOSITORIO



Sanchez, R., Maldonado, Y., Romero, X. (2026) Farmacología Cardiovascular: Principios y Aplicaciones Terapéuticas. Grupo Editorial BLR.

© Raquel Estefania Sanchez Prado
Yomara Solange Maldonado Encalada
Ximena Elizabeth Romero Aguilar

Farmacología Cardiovascular: Principios y Aplicaciones Terapéuticas.

ISBN: 978-9907-852-60-8

El copyright promueve la libertad de expresión, protege la diversidad de ideas y conocimiento, además apoya la libre expresión. Se prohíbe de manera rigurosa la producción o el almacenamiento de esta publicación, ya sea en su totalidad o en parte, está estrictamente prohibido por ley, incluyendo el diseño de la portada, así como su difusión a través de cualquiera de sus medios, ya sean electrónicos, mecánicos, ópticos, de grabación o incluso de fotocopia, sin permiso de los propietarios de los derechos de autor.

Filiación del autor

Raquel Estefania Sanchez Prado
Universidad Técnica de Machala
Correo Electrónico: resanchezp@utmachala.edu.ec
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4743-8996

Yomara Solange Maldonado Encalada
Universidad Técnica de Machala
Correo Electrónico: ymaldonado@utmachala.edu.ec
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1589-6308

Ximena Elizabeth Romero Aguilar
Universidad Técnica de Machala
Correo Electrónico: ximena.romero.a15@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0002-0062-4334

PREFACIO

El manejo seguro y eficaz de los medicamentos cardiovasculares exige comprender no solo sus mecanismos de acción, sino también cómo se comportan en el organismo y cómo interactúan con distintas condiciones clínicas. Este libro surge como respuesta a la necesidad de un material actualizado, didáctico y contextualizado que integre los fundamentos farmacológicos con la práctica clínica en el ámbito cardiovascular. Su contenido combina bases teóricas sólidas con escenarios clínicos reales, fomentando un aprendizaje significativo y orientado al razonamiento terapéutico.

Objetivo general del libro

Brindar a estudiantes y profesionales de las ciencias de la salud una comprensión clara, aplicada y actualizada de los principios farmacológicos de los medicamentos utilizados en el manejo de enfermedades cardiovasculares, fortaleciendo la capacidad de tomar decisiones terapéuticas seguras y basadas en la evidencia científica.

Estructura del libro

La obra se organiza en cuatro grandes apartados que permiten avanzar desde los fundamentos de la farmacología cardiovascular hasta su aplicación en diferentes contextos clínicos:

Fundamentos de la farmacología cardiovascular. Presenta los principios esenciales de fisiología cardiovascular, farmacocinética y

farmacodinamia aplicados a los medicamentos que actúan sobre el sistema cardiovascular.

Fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Aborda los principales grupos farmacológicos utilizados en el manejo de las enfermedades cardiovasculares, entre ellos antihipertensivos, antianginosos, antiarrítmicos, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos.

Farmacología cardiovascular en poblaciones especiales y comorbilidades. Analiza las particularidades del tratamiento farmacológico en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, así como las consideraciones específicas en adultos mayores y durante el embarazo.

Aplicaciones clínicas y casos. Integra los conocimientos farmacológicos mediante el abordaje de situaciones clínicas relevantes, incluyendo el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardíaca crónica, las interacciones farmacológicas, el uso racional de medicamentos y la adherencia al tratamiento.

Cada apartado incorpora contenidos teóricos y recursos didácticos orientados a facilitar la comprensión y la aplicación de los conocimientos de farmacología cardiovascular.

Características pedagógicas del libro

- Lenguaje claro y preciso, que facilita la comprensión de conceptos complejos sin perder rigor científico.

- Ejemplos clínicos contextualizados que vinculan la teoría con situaciones reales.
- Tablas, esquemas e ilustraciones que sintetizan y refuerzan los contenidos clave.
- Autoevaluaciones y casos clínicos al final de cada unidad para reforzar el aprendizaje y estimular el pensamiento crítico.
- Contenido respaldado por bibliografía actualizada y guías clínicas internacionales, garantizando su validez y pertinencia.

Este libro está dirigido a estudiantes de carreras de Ciencias de la Salud, especialmente de Bioquímica y Farmacia, Medicina y Enfermería, así como a profesionales interesados en fortalecer y actualizar sus conocimientos en farmacología cardiovascular. La obra busca favorecer la comprensión e integración de los fundamentos farmacológicos con su aplicación en diferentes contextos clínicos, promoviendo el análisis crítico, el uso racional de los medicamentos y la toma de decisiones terapéuticas fundamentadas en evidencia científica.

Nota importante:

El contenido de esta obra tiene fines exclusivamente académicos y educativos. La información relacionada con medicamentos, dosis, indicaciones, contraindicaciones, interacciones y estrategias terapéuticas se presenta como apoyo para la formación y actualización en farmacología cardiovascular.

Este material no sustituye la valoración, el diagnóstico, la prescripción ni el seguimiento realizado por un profesional de la salud debidamente cualificado. Las decisiones terapéuticas deben individualizarse de acuerdo con las características clínicas del paciente y sustentarse en las guías de práctica clínica, fichas técnicas y demás fuentes oficiales vigentes.

ÍNDICE

PREFACIO..... i

ÍNDICE..... v

ÍNDICE DE FIGURAS x

índice de TABLAS xiii

CAPÍTULO I 19

1 FUNDAMENTOS DE LA FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR..... 19

1.1 Introducción a la farmacología cardiovascular 19

1.2 Fisiología y regulación farmacológica del sistema cardiovascular 22

1.3 Farmacocinética y farmacodinamia aplicadas a fármacos cardiovasculares 26

1.4 Autoevaluación 30

CAPÍTULO II 35

2 FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES 35

2.1 Fármacos antihipertensivos..... 35

2.1.1 Diuréticos (Tiazídicos, de asa, ahorradores de potasio)..... 36

2.1.2 Simpaticolíticos (Betabloqueantes, bloqueadores alfa, Alfa/Beta bloqueadores) 39

2.1.3 Bloqueadores de canales de calcio (dihidropiridinas y no dihidropiridinas) 42

2.1.4 Antagonistas de renina - angiotensina (IECA y bloqueadores de angiotensina II (ARA-II) 67

2.1.5 Vasodilatadores 87

2.2 Fármacos antianginosos 112

2.2.1 Nitritos y nitratos antianginosos 113

2.2.2 Bloqueadores betaadrenérgicos 133

2.2.3 Bloqueadores de los canales de calcio 156

2.3 Fármacos antiarrítmicos 176

2.3.1 Antiarrítmicos clase I (IA, IB, IC) 177

2.3.2 Clase II (betabloqueadores) y clase III (amiodarona, sotalol) 193

2.3.3 Clase IV (verapamilo, diltiazem) 228

2.3.4 Otros fármacos antiarrítmicos y otros útiles en arritmias 243

2.4 Fármacos antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos 255

2.4.1 Antiplaquetarios: aspirina, clopidogrel, ticagrelor 256

2.4.2 Anticoagulantes clásicos y nuevos anticoagulantes orales (NOACs) 275

2.4.3 Fibrinolíticos (alteplasa, estreptoquinasa)..... 286

2.5 Autoevaluación 300

CAPÍTULO III 308

3 FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN POBLACIONES ESPECIALES Y COMORBILIDADES 308

3.1 Farmacoterapia cardiovascular en el paciente diabético..... 309

3.1.1 Interacción entre diabetes y riesgo cardiovascular..... 310

3.1.2 Elección de fármacos antihipertensivos en pacientes diabéticos 319

3.1.3 Inhibidores de SGLT2 y agonistas GLP-1 en la protección cardiovascular 325

3.1.4 Manejo integral de la comorbilidad diabetes-cardiopatía..... 328

3.2 Fármacos en insuficiencia cardíaca..... 332

3.2.1 Diuréticos en insuficiencia cardíaca (furosemida, espironolactona) 333

3.2.2 Digitálicos: farmacología de la digoxina 347

3.2.3 Inhibidores de neprilisina y angiotensina: Sacubitrilo/Valsartán 367

3.2.4 Ivabradina y otros nuevos moduladores de la frecuencia cardíaca 390

3.2.5 Inhibidores de SGLT2 en insuficiencia cardíaca..... 405

3.3 Farmacología cardiovascular en insuficiencia renal, ancianos y embarazo 425

3.3.1 Ajustes de dosis y consideraciones en insuficiencia renal 427

3.3.2 Particularidades en el paciente geriátrico..... 441

1. Manejo farmacológico de la hipertensión durante el embarazo 456

3.3.3 Manejo farmacológico de la hipertensión durante el embarazo 460

3.4 Autoevaluación 468

CAPÍTULO IV..... 474

4 APLICACIONES CLÍNICAS Y CASOS..... 474

4.1 Tratamiento farmacológico del síndrome coronario agudo (SCA) 476

4.2 Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica 503

4.3 Interacciones frecuentes en terapia cardiovascular 527

4.4 Uso racional de medicamentos cardiovasculares y adherencia al tratamiento..... 541

4.5 Autoevaluación 551

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 556

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Farmacología cardiovascular. 19

Figura 2. Regulación fisiológica y farmacológica del sistema cardiovascular 24

Figura 3. Representación de farmacocinética y farmacodinamia cardiovascular 27

Figura 4. Representación anatómica de la nefrona sitios de acción de los diuréticos. 38

Figura 5, Representación de los receptores adrenérgicos y sitios de acción de los simpaticolíticos. 41

Figura 6. Mecanismo de acción de los bloqueadores de canales de calcio 46

Figura 7. Mecanismo de acción de los bloqueadores de canales de calcio. 64

Figura 8. Esquema del sistema renina-angiotensina-aldosterona y mecanismos de acción de los IECA y ARA-II. 70

Figura 9. Comparación clínica y farmacológica entre IECA y ARA-II. 85

Figura 10. Sitio de acción de los vasodilatadores directos sobre la musculatura vascular. 87

Figura 11. Comparación clínica y farmacológica entre hidralazina, minoxidil y nitroprusiato de sodio. 94

Figura 12. Mecanismo de acción de los bloqueadores de los canales de calcio tipo L. 161

Figura 13. Mecanismo de acción de los betabloqueadores 196

Figura 14. Farmacocinética y farmacodinamia de los betabloqueadores. 203

Figura 15. Mecanismo de Acción de los antiarrítmico de clase III 217

Figura 16. Mecanismo de Acción de los antiarrítmico de clase IV. 229

Figura 17. Farmacocinética y farmacodinamia de verapamilo y diltiazem. 234

Figura 18- Fármacos antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos. 255

Figura 19. Mecanismo de Acción de los fármacos antiplaquetarios. 260

Figura 20. Farmacocinética y farmacodinamia antiplaquetarios. 264

Figura 21. Mecanismo de acción de anticoagulantes. 278

Figura 22. Comparación de efectos adversos entre fibrinolíticos. 297

Figura 23. Farmacología Cardiovascular. 308

Figura 24. Esquema visual del mecanismo comparado entre ARNI y IECA. 378

Figura 25. Principios para el ajuste de dosis en insuficiencia renal. 433

Figura 26. Manejo farmacológico. 468

Figura 27. Aplicaciones clínicas y casos. 474

Figura 28 Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica 503

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación farmacodinámica de los bloqueadores de canales de calcio. 49

Tabla 2. IECA vs ARA-II. 85

Tabla 3. Según el sitio de acción vascular. 90

Tabla 4. Comparación farmacocinética de hidralazina, minoxidil y nitroprusiato de sodio. 99

Tabla 5. Indicaciones clínicas de los vasodilatadores. 103

Tabla 6. Inicio, duración y vida media. 120

Tabla 7. Clasificación de los nitratos orgánicos según forma farmacéutica y vía de administración. 123

Tabla 8. Efectos adversos y contraindicaciones de los nitritos y nitratos orgánicos. 129

Tabla 9. Clasificación de los bloqueadores betaadrenérgicos 137

Tabla 10. Principales bloqueadores betaadrenérgicos y sus usos clínicos. 147

Tabla 11. Efectos adversos y contraindicaciones de los bloqueadores betaadrenérgicos 151

Tabla 12. Comparativa entre clases de bloqueadores de los canales de calcio. 170

Tabla 13. Comparativa de los antiarrítmicos clase I (IA, IB, IC). 188

Tabla 14. Tabla comparativa de fármacos clave..... 212

Tabla 15. Tabla comparativa: Amiodarona vs. Sotalol..... 218

Tabla 16. Antiarrítmicos Clase III: Fármacos, Dosis y Usos Clínicos. 225

Tabla 17. Interacciones farmacocinéticas..... 240

Tabla 18. Interacciones farmacodinámicas..... 241

Tabla 19. Revisión comparativa de utilidad clínica..... 248

Tabla 20. Otros fármacos útiles en arritmias..... 253

Tabla 21. Comparación gráfica. 260

Tabla 22. Comparación resumida. 265

Tabla 23. Resumen de efectos adversos comunes. 269

Tabla 24. Esquema de uso clínico típico (Terapia Antiplaquetaria Dual)..... 271

Tabla 25. Comparación de efectos adversos entre anticoagulantes. 283

Tabla 26. Según su origen. 288

Tabla 27. Según su especificidad por la fibrina. 288

Tabla 28. Según su generación farmacológica. 289

Tabla 29. Mecanismo de acción específico según tipo de fármaco. 290

Tabla 30. Farmacocinética y farmacodinamia de los fibrinolíticos. 294

Tabla 31. Antihipertensivos en diabetes..... 324

Tabla 32. Inhibidores de SGLT2 y agonistas GLP-1. 327

Tabla 33. Comparación farmacocinética: Furosemida vs Espironolactona 340

Tabla 34. Resumen de indicaciones y evidencia. 344

Tabla 35. Resumen comparativo: efectos adversos y contraindicaciones 347

Tabla 36. Resumen de efectos farmacodinámicos principales..... 352

Tabla 37. Resumen farmacocinético. 355

Tabla 38. Ajuste de dosis de digoxina según el filtrado glomerular estimado (eGFR). 355

Tabla 39. Resumen de indicaciones. 359

Tabla 40. Efectos adversos y manifestaciones de toxicidad por digoxina. 364

Tabla 41. Inhibidores de neprilisina y angiotensina. 370

Tabla 42. Vida media plasmática de eliminación. 375

Tabla 43. Resumen farmacocinético. 376

Tabla 44. Comparación entre sacubitrilo/valsartán (ARNI) e inhibidores de la ECA en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) 376

Tabla 45. Efectos adversos frecuentes. 382

Tabla 46. Resumen de efectos farmacodinámicos. 393

Tabla 47. Resumen de parámetros farmacocinéticos. 396

Tabla 48. Propiedades farmacológicas de ivabradina. 396

Tabla 49. Condiciones de Ivabradina 399

Tabla 50. Resumen clínico 403

Tabla 51. Resumen gráfico de mecanismos. 408

Tabla 52. Dapagliflozina Y Empagliflozina. 411

Tabla 53. Comparación farmacológica entre dapagliflozina y empagliflozina 411

Tabla 54. Resumen clínico de la farmacocinética. 415

Tabla 55. Efectos adversos más frecuentes 416

Tabla 56. Contraindicaciones. 417

Tabla 57. Resumen de indicaciones. 421

Tabla 58. Indicaciones clínicas y beneficios de los SGLT2i en insuficiencia cardíaca 421

Tabla 59. Ajustes Farmacológicos En Insuficiencia Renal..... 439

Tabla 60. Resumen clínico..... 449

Tabla 61. Principios de prescripción en el paciente geriátrico 453

Tabla 62. Fármacos cardiovasculares preferidos o contraindicados en pacientes geriátricos 455

Tabla 63. Resumen entre los diferentes farmacos..... 460

Tabla 64. Fármacos de elección durante el embarazo..... 461

Tabla 65. Fármacos contraindicados durante el embarazo 461

Tabla 66. Fármacos útiles en situaciones especiales. 462

Tabla 67. Efectos adversos más relevantes. 464

Tabla 68. Consideraciones..... 466

Tabla 69. Mecanismo de acción de los principales fármacos en el tratamiento del SCA..... 481

Tabla 70. Farmacodinamia de los fármacos empleados en el tratamiento del SCA..... 487

Tabla 71. Anticoagulantes. 488

Tabla 72. Betabloqueadores. 489

Tabla 73. Nitratos..... 490

Tabla 74. Inhibidores de la ECA (IECA)..... 491

Tabla 75. Estatinas..... 492

Tabla 76. Morfina. 492

Tabla 77 Efectos adversos y contraindicaciones de los fármacos en el tratamiento del SCA 500

Tabla 78. Fármacos en insuficiencia cardíaca crónica: comparación general 516

Tabla 79. Resumen comparativo. 522

Tabla 80. Efectos adversos y contraindicaciones en el tratamiento farmacológico de la ICC..... 526

Tabla 81. Interacciones frecuentes en terapia cardiovascular: efectos y manejo clínico..... 533

Tabla 82. Estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento cardiovascular..... 549

CAPÍTULO I

1 FUNDAMENTOS DE LA FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR

1.1 Introducción a la farmacología cardiovascular

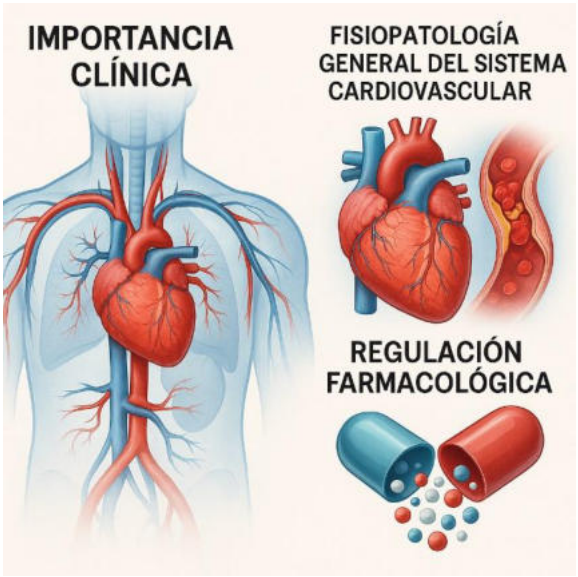


Figura 1. Farmacología cardiovascular.

La farmacología cardiovascular es una disciplina fundamental dentro de la farmacología clínica que se enfoca en el estudio de los medicamentos utilizados para tratar las enfermedades que afectan el corazón y los vasos sanguíneos. Estas patologías incluyen hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, arritmias, cardiopatía isquémica, tromboembolismo y enfermedades vasculares periféricas. Su importancia radica en el impacto social, clínico y económico de las enfermedades cardiovasculares, responsables de una gran parte de la carga global de enfermedad. Según la Organización Mundial de la Salud

(OMS), más del 30% de las muertes a nivel mundial son atribuibles a causas cardiovasculares, con especial incidencia en países de ingresos bajos y medios (Organización Mundial de la Salud , 2023).

Uno de los principales objetivos de la farmacología cardiovascular es comprender cómo los medicamentos modifican las funciones fisiológicas del sistema cardiovascular para restablecer la homeostasis. Esta comprensión incluye los principios de farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y farmacodinamia (mecanismos de acción y efectos fisiológicos), aplicados a situaciones clínicas reales (Brunton et al., 2018). En este contexto, los profesionales de la salud deben tomar decisiones terapéuticas informadas que permitan el uso racional y seguro de los fármacos, minimizando los efectos adversos y maximizando los beneficios terapéuticos (Katzung et al., 2021).

Desde un punto de vista fisiopatológico, el sistema cardiovascular está compuesto por el corazón, arterias, venas, capilares y sangre. Este sistema trabaja para mantener un flujo sanguíneo constante que garantice la oxigenación adecuada y el suministro de nutrientes a todos los tejidos del cuerpo. La regulación del sistema cardiovascular depende de mecanismos complejos, entre ellos:

- El sistema nervioso autónomo, que regula la frecuencia cardíaca y el tono vascular.
- El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que regula el volumen sanguíneo y la presión arterial.

- Factores locales como el óxido nítrico y la endotelina, que influyen en la vasodilatación y la vasoconstricción (Rang et al., 2019).

Cuando estos mecanismos se desequilibran, pueden desarrollarse enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, que es tanto un factor de riesgo como una enfermedad en sí misma, y puede conducir a daño cardíaco, renal y cerebral si no se controla adecuadamente (Williams et al., 2018). La farmacología cardiovascular actúa sobre estos procesos alterados para restaurar la función normal y prevenir complicaciones mayores.

En los últimos años, el avance en la comprensión de las interacciones entre los sistemas endocrino, renal y cardiovascular ha permitido el desarrollo de nuevos medicamentos. Entre ellos destacan los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), inicialmente desarrollados para tratar la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, múltiples ensayos clínicos han demostrado que estos fármacos reducen significativamente la hospitalización por insuficiencia cardíaca y mejoran la función renal en pacientes con o sin diabetes (J. J. V. McMurray et al., 2019). Este descubrimiento ha transformado las guías clínicas, posicionando a los SGLT2 como parte central del manejo de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

El estudio de la farmacología cardiovascular no solo permite conocer los medicamentos existentes, sino también entender las nuevas tendencias y terapias emergentes que impactan directamente en la práctica clínica moderna. La personalización del tratamiento, basada en

biomarcadores y perfiles genéticos, así como el uso de inteligencia artificial para predecir respuestas farmacológicas, son áreas de crecimiento dentro de esta disciplina (Topol, 2019). Por tanto, este capítulo introductorio sienta las bases para comprender el papel vital de los fármacos en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y la importancia de una correcta aplicación de los conocimientos farmacológicos en la atención del paciente.

1.2 Fisiología y regulación farmacológica del sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular cumple una función vital en el mantenimiento de la homeostasis del organismo. A través del bombeo continuo del corazón y la red de vasos sanguíneos, se asegura el transporte de oxígeno, nutrientes, hormonas y productos de desecho hacia y desde los tejidos. Esta función esencial depende de la regulación precisa de tres variables clave: la presión arterial (PA), la frecuencia cardíaca (FC) y el volumen plasmático. Cada una de estas variables está influenciada por mecanismos fisiológicos y, en casos de disfunción, puede ser modulada mediante terapias farmacológicas específicas (Guyton & Hall, 2021).

La presión arterial es el resultado del producto del gasto cardíaco (frecuencia cardíaca × volumen sistólico) y la resistencia vascular periférica. Mecanismos de control a corto plazo, como los barorreceptores arteriales y la activación del sistema nervioso simpático, pueden modular rápidamente la PA ante estímulos como cambios posturales o pérdidas agudas de volumen. A largo plazo, la regulación renal del sodio y el agua, junto con la acción del sistema renina-

angiotensina-aldosterona (SRAA), juegan un papel central en el mantenimiento del volumen extracelular y, por ende, de la presión arterial (Hall, 2016).

La frecuencia cardíaca está determinada por la actividad del nodo sinoauricular, que actúa como marcapasos fisiológico del corazón. Su regulación está modulada por el sistema nervioso autónomo: el tono simpático incrementa la FC mediante la liberación de noradrenalina sobre receptores β1, mientras que el parasimpático la reduce a través del nervio vago y la acetilcolina, que actúa sobre receptores muscarínicos. Estos mecanismos no solo regulan la frecuencia, sino también la contractilidad cardíaca y la velocidad de conducción en el nodo auriculoventricular (Rang et al., 2019).

El volumen plasmático es fundamental para determinar el retorno venoso, la precarga y, por tanto, el gasto cardíaco. Este volumen está regulado por la osmolaridad plasmática, el equilibrio de agua y sodio, y por la acción de hormonas como la aldosterona, la hormona antidiurética (ADH) y el péptido natriurético auricular (ANP) (Guyton & Hall, 2021).

En condiciones patológicas como la insuficiencia cardíaca, el aumento del volumen plasmático provoca congestión y sobrecarga hemodinámica; en contraste, su disminución en casos de shock hipovolémico compromete la perfusión tisular y el transporte de oxígeno (Ponikowski et al., 2016).

La Figura 1 sintetiza estos tres ejes de control fisiológico e ilustra las principales dianas farmacológicas involucradas en su regulación. Los inhibidores del SRAA, diuréticos, betabloqueadores, y vasodilatadores

actúan modulando estos mecanismos para restablecer el equilibrio hemodinámico (Brunton et al., 2018). Comprender esta red integrada permite aplicar estrategias terapéuticas más precisas y eficaces frente a enfermedades cardiovasculares comunes como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y los síndromes isquémicos (Williams et al., 2018).

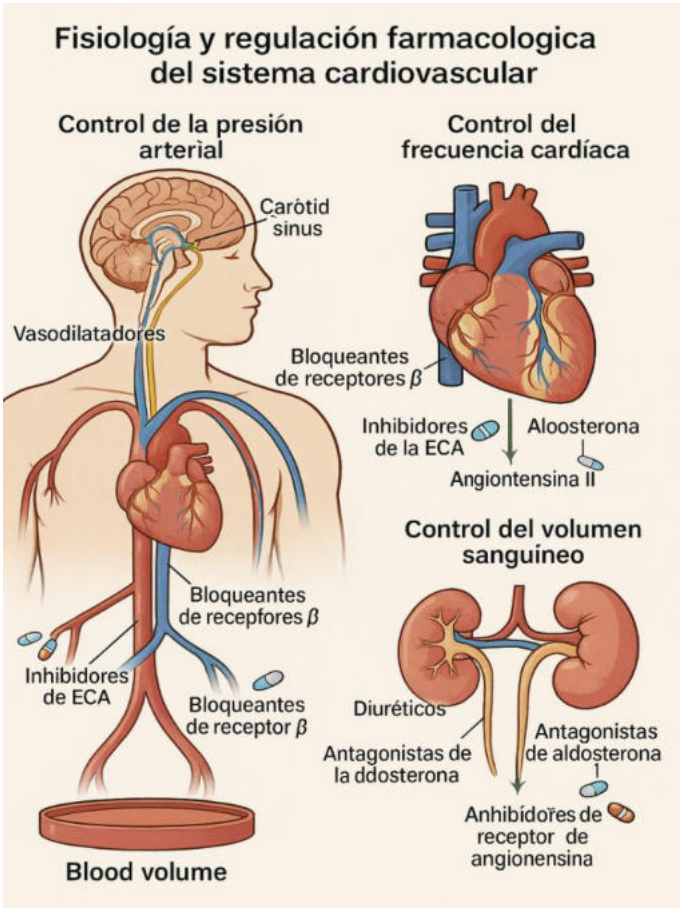


Figura 2. Regulación fisiológica y farmacológica del sistema cardiovascular

Fuente: Elaboración propia

Desde el punto de vista farmacológico, múltiples clases de medicamentos actúan sobre estos sistemas. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) disminuyen la resistencia vascular y el volumen plasmático (Katzung et al., 2021). Los betabloqueadores reducen la FC y la contractilidad, beneficiando a pacientes con hipertensión, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca (Brunton et al., 2018).

Los diuréticos promueven la excreción renal de sodio y agua, reduciendo el volumen circulante (Rang et al., 2019). Por su parte, los bloqueadores de los canales de calcio inducen vasodilatación y disminuyen la postcarga, siendo útiles en hipertensión y angina de pecho (Opie & Gersh, 2016).

La selección del tratamiento depende del perfil del paciente y de los mecanismos fisiopatológicos predominantes. Comprender la fisiología cardiovascular es, por tanto, esencial para aplicar correctamente los principios terapéuticos y lograr resultados clínicos favorables (Williams et al., 2018).

A lo largo de este libro, se abordarán en detalle los distintos grupos farmacológicos, sus mecanismos de acción y su aplicación en contextos clínicos reales, basados en evidencia científica actualizada (Yusuf et al., 2022).

1.3 Farmacocinética y farmacodinamia aplicadas a fármacos cardiovasculares

La farmacocinética y la farmacodinamia son pilares fundamentales de la farmacología clínica. La farmacocinética se ocupa del recorrido que hace el fármaco en el organismo, es decir, cómo se absorbe, distribuye, metaboliza y elimina. En contraste, la farmacodinamia se centra en el efecto que el fármaco ejerce sobre el organismo, especialmente a través de sus interacciones con receptores celulares (Katzung et al., 2021).

Ambos conceptos son esenciales para comprender la acción terapéutica y la toxicidad de los medicamentos, particularmente en pacientes con enfermedades cardiovasculares donde los parámetros fisiológicos pueden estar significativamente alterados (Brunton et al., 2018).

En el contexto de las enfermedades cardiovasculares, muchas veces coexisten factores como disfunción orgánica, polifarmacia y alteraciones en el volumen de distribución, que modifican el comportamiento de los medicamentos (Rang et al., 2019). Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca avanzada puede reducir el gasto cardíaco, lo que compromete la perfusión hepática y renal.

Esto afecta directamente la biotransformación y excreción de fármacos como el propranolol, que depende del flujo hepático, o los IECA, que requieren función renal adecuada para su eliminación (Brunton et al., 2018).

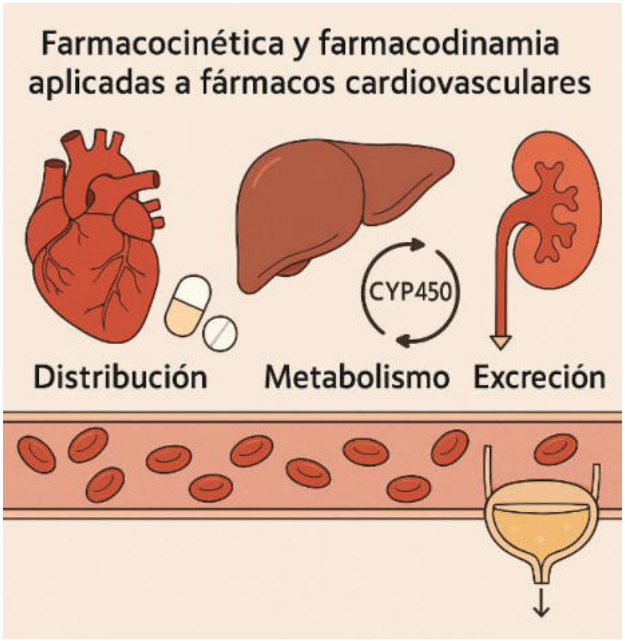


Figura 3. Representación de farmacocinética y farmacodinamia cardiovascular

Fuente: Elaboración propia

La distribución del fármaco también puede verse alterada. En condiciones como edema o hipoalbuminemia, el volumen de distribución aumenta y la fracción libre del fármaco en plasma se modifica. Esto puede ser crítico en medicamentos como la digoxina, que tiene un volumen de distribución elevado y un índice terapéutico estrecho. Una dosis estándar en un paciente con alteración del volumen corporal puede resultar en toxicidad (Katzung et al., 2021).

El metabolismo como se ve en la figura 2, particularmente el hepático a través del sistema enzimático del citocromo P450, es otra variable importante. La disminución del flujo hepático en pacientes con bajo gasto cardíaco puede reducir la depuración de fármacos como amiodarona o warfarina, aumentando el riesgo de efectos adversos o

interacciones. A esto se suma la polifarmacia común en pacientes cardiópatas, que potencia las interacciones medicamentosas (Brunton et al., 2018).

La excreción renal, a menudo disminuida en pacientes con disfunción cardíaca o síndrome cardiorrenal, impacta directamente en fármacos como los diuréticos, ciertos anticoagulantes orales y los IECA. Por ello, es esencial ajustar la dosis en función de la tasa de filtración glomerular y realizar monitorización periódica de electrolitos y creatinina (Ponikowski et al., 2016).

Diferencias farmacocinéticas entre fármacos comunes ilustran la necesidad de un enfoque individualizado:

- Propranolol (alta extracción hepática) vs Atenolol (depuración renal): su elección depende del estado hepato-renal del paciente.
- Warfarina (metabolismo hepático complejo) vs Apixabán (excreción mixta): tienen perfiles de seguridad y monitoreo diferentes.
- Digoxina vs Amiodarona: ambos requieren ajustes y vigilancia por su vida media prolongada y sus interacciones múltiples.

Desde el punto de vista farmacodinámico, los fármacos cardiovasculares tienen acciones específicas sobre dianas moleculares. Los betabloqueadores antagonizan receptores β1, reduciendo la frecuencia cardíaca y el consumo de oxígeno. Los IECA inhiben la conversión de angiotensina I a II, promoviendo vasodilatación y reducción de la presión arterial. Los calcioantagonistas bloquean los canales tipo L, disminuyendo la contractilidad y facilitando la relajación vascular. La

respuesta farmacodinámica puede variar entre pacientes, especialmente si hay alteraciones electrolíticas o envejecimiento cardiovascular (Opie & Gersh, 2016).

Ejemplo clínico 1: Un paciente con insuficiencia cardíaca y disfunción renal es tratado con digoxina. Debido a la reducción de la excreción renal, el fármaco se acumula, aumentando el riesgo de bradicardia y toxicidad visual. Se recomienda iniciar con una dosis más baja y monitorizar niveles plasmáticos.

Ejemplo clínico 2: Una paciente anciana en tratamiento con warfarina desarrolla un INR elevado tras iniciar amiodarona. Esto refleja una interacción farmacocinética que inhibe el metabolismo hepático de la warfarina, lo que requiere una reducción de la dosis y un seguimiento estricto del INR (Rangowski et al., 2016).

Hoy en día, herramientas como la farmacogenética permiten anticipar variabilidad en la respuesta a ciertos fármacos. La presencia de polimorfismos en enzimas como CYP2C9 o VKORC1 afecta la sensibilidad a la warfarina, y su identificación mejora la seguridad del tratamiento anticoagulante. Además, el uso de monitorización terapéutica de fármacos (TDM) permite ajustar las dosis basadas en concentraciones plasmáticas reales, siendo esencial en medicamentos como digoxina, amiodarona o ciertos antiarrítmicos (Johnson et al., 2017).

1.4 Autoevaluación

Instrucciones:

Responde a las siguientes preguntas basadas en el contenido revisado. Estas te permitirán reflexionar sobre los conceptos clave y su aplicación clínica. Lee cuidadosamente cada enunciado y justifica tus respuestas cuando sea posible.

I. Opción múltiple

Selecciona la opción correcta que responda mejor a cada pregunta.

1. Según la OMS (2023), ¿qué porcentaje aproximado de muertes a nivel mundial se atribuye a causas cardiovasculares?
   a) 10%
   b) 20%
   c) 30%
   d) 50%

2. ¿Cuál de los siguientes mecanismos regula la presión arterial a largo plazo?
   a) Barorreceptores arteriales
   b) Actividad simpática
   c) Regulación renal de sodio y agua
   d) Frecuencia cardíaca

3. ¿Qué fármaco requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal por su eliminación principalmente renal?
   a) Propranolol
   b) Atenolol

c) Amiodarona

d) Warfarina

4. La disminución del flujo hepático en insuficiencia cardíaca avanzada puede:

a) Acelerar el metabolismo de fármacos

b) Reducir la depuración de fármacos de alta extracción hepática

c) Mejorar la biodisponibilidad de fármacos renales

d) Disminuir la absorción intestinal

5. Los betabloqueadores ejercen su efecto principalmente a través de:

a) Bloqueo de canales de calcio tipo L

b) Inhibición de la enzima convertidora de angiotensina

c) Antagonismo de receptores β1

d) Estimulación de receptores β2

II. Preguntas abiertas

Desarrolla tu respuesta con base en los conceptos revisados.

1. Explica cómo la insuficiencia cardíaca puede modificar la farmacocinética de un medicamento.

2. Menciona tres ejemplos de interacciones farmacológicas relevantes en pacientes con patología cardiovascular y sus posibles consecuencias clínicas.

3. Describe la relación entre el sistema renina–angiotensina–aldosterona y la regulación de la presión arterial.

4. Analiza el impacto de la polifarmacia en pacientes con enfermedades cardiovasculares y propone dos estrategias para reducir riesgos.

5. ¿Por qué es importante ajustar la dosis de digoxina en pacientes con insuficiencia renal?

III. Casos clínicos para resolver

Analiza cada caso y responde con base en tu conocimiento farmacológico y clínico.

Caso 1 – Toxicidad por digoxina en insuficiencia renal

Varón de 68 años, con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica (FEVI 32%) y enfermedad renal crónica estadio 3b (filtrado glomerular estimado de 30 mL/min/1,73 m²). Inicia tratamiento con digoxina 0,25 mg/día para control de síntomas. Cuatro días después presenta náuseas persistentes, anorexia, visión amarillenta (xantopsia) y mareos. El examen físico revela bradicardia de 46 lpm y TA 110/68 mmHg. ECG: bloqueo AV de primer grado y extrasístoles ventriculares aisladas.

- **Pregunta:** ¿Cuál es la causa más probable de la toxicidad y qué medida terapéutica debe implementarse de forma inmediata?

Caso 2 – Interacción warfarina–amiodarona

Mujer de 74 años con fibrilación auricular permanente, en tratamiento estable con warfarina (INR previo: 2,4). Por episodio de taquicardia ventricular no sostenida, se le prescribe amiodarona 200 mg/día. Una semana después, el INR es de 4,5 y presenta epistaxis leve. TA 128/74 mmHg, FC 68 lpm. No hay signos de hemorragia mayor.

- **Pregunta:** Explica el mecanismo farmacocinético responsable de esta interacción y la conducta a seguir para corregir el problema y prevenir complicaciones.

Caso 3 – Tos seca por IECA

Varón de 60 años con hipertensión arterial y diabetes tipo 2, sin daño orgánico establecido. Se inicia tratamiento con enalapril 10 mg cada 12 h. A las dos semanas presenta tos seca persistente, sin fiebre ni disnea, con exploración pulmonar normal. TA 132/78 mmHg, FC 76 lpm.

- **Pregunta:** ¿Cuál es la explicación fisiopatológica de este efecto adverso y qué alternativa farmacológica puede considerarse en este paciente?

Caso 4 – Efectos adversos por betabloqueador

Mujer de 55 años con antecedente de cardiopatía isquémica postinfarto (FEVI 45%). En tratamiento con metoprolol 50 mg cada 12 h. Consulta por fatiga progresiva, extremidades frías y mareos. TA 110/70 mmHg, FC 48 lpm. No hay signos de insuficiencia cardíaca descompensada.

- **Pregunta:** Relaciona estos síntomas con el mecanismo de acción del fármaco e indica una posible modificación del tratamiento que mantenga el beneficio antiisquémico.

Caso 5 – Sinergia antihipertensiva

Varón de 62 años con hipertensión arterial no controlada (TA 152/88 mmHg) a pesar de tratamiento con hidroclorotiazida 25 mg/día. Se añade amlodipino 5 mg/día. Tres semanas después, la TA se reduce a 130/78 mmHg sin efectos adversos relevantes.

- **Pregunta:** Explica la sinergia entre ambos fármacos y cómo actúan en conjunto para reducir la presión arterial.

CAPÍTULO II

2 FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

2.1 Fármacos antihipertensivos

La hipertensión arterial (HTA) constituye una de las patologías cardiovasculares más prevalentes a nivel mundial y representa un factor de riesgo primario para el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores como el infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal crónica. Según la Organización Mundial de la Salud, más del 30% de los adultos presentan cifras tensionales elevadas, y en muchos casos, la condición se mantiene asintomática durante años, siendo conocida como el "asesino silencioso" (Organización Mundial de la Salud, 2023).

El tratamiento de la HTA se basa en intervenciones no farmacológicas (como la reducción del sodio en la dieta, pérdida de peso y ejercicio regular) y en el uso racional de medicamentos antihipertensivos. Estos últimos actúan sobre diversas dianas fisiológicas para disminuir la presión arterial, mejorar la hemodinámica general y reducir el daño a órganos blanco (corazón, riñones, cerebro, retina) (Williams et al., 2018).

Desde una perspectiva farmacológica, los medicamentos antihipertensivos se pueden clasificar en varios grupos principales:

- Diuréticos (Tiazídicos, de asa, ahorradores de potasio)

- Simpatoliticos (Betabloqueantes, bloqueadores alfa, Alfa/Beta bloqueadores)
- Bloqueadores de canales de calcio (dihidropiridinas y no dihidropiridinas)
- Antagonistas de renina – angiotensina: IECA y bloqueadores de angiotensina II (ARA-II)
- Vasodilatadores

Cada una de estas clases posee mecanismos de acción distintos, perfiles farmacocinéticos particulares, y diferentes indicaciones según las comorbilidades del paciente. La elección del tratamiento antihipertensivo debe individualizarse en función del riesgo cardiovascular global, la respuesta al tratamiento y la presencia de efectos adversos.

La terapia combinada es común y, en muchos casos, necesaria para alcanzar los objetivos terapéuticos, especialmente en pacientes con hipertensión resistente o con daño orgánico establecido. En este contexto, es fundamental que el profesional de salud comprenda no solo el mecanismo de acción de cada agente, sino también sus interacciones, contraindicaciones y consideraciones clínicas (Whelton et al., 2018).

2.1.1 Diuréticos (Tiazídicos, de asa, ahorradores de potasio)

Los diuréticos constituyen una clase farmacológica esencial en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares y renales, particularmente la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y los síndromes edematosos. Su principal mecanismo de acción radica en la modificación de la reabsorción tubular de sodio, lo que conlleva un

aumento de la excreción urinaria de agua y electrolitos. Estos cambios tienen efectos significativos sobre el volumen extracelular, la presión arterial y la función ventricular, haciéndolos herramientas terapéuticas indispensables en la práctica clínica (Katzung et al., 2021).

Desde un punto de vista anatómico y funcional, el nefrón es la unidad básica del riñón donde los diuréticos ejercen su acción. Según el segmento tubular sobre el que actúan y su potencia relativa, se clasifican en tres grandes grupos: tiazídicos, de asa y ahorradores de potasio (Brunton et al., 2018).

Los diuréticos tiazídicos actúan en el túbulo contorneado distal, inhibiendo el cotransportador Na^+/Cl^-. Son la clase más utilizada en el tratamiento inicial de la hipertensión arterial, especialmente en pacientes adultos mayores. Ejemplos incluyen hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida. Su efecto antihipertensivo es prolongado y no está estrictamente relacionado con su acción diurética, lo que sugiere mecanismos vasodilatadores adicionales (Alvarez et al., 2023).

Por otro lado, los diuréticos de asa, como la furosemida y el torsemida, inhiben el cotransportador $Na^+/K^+/2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Son los más potentes y se utilizan principalmente en estados de sobrecarga de volumen como el edema pulmonar, la insuficiencia cardíaca congestiva o la enfermedad renal crónica. A diferencia de los tiazídicos, mantienen eficacia incluso en presencia de deterioro de la función renal. (Palmer & Clegg, 2016) (Cannon, 2024).

Los diuréticos ahorradores de potasio comprenden dos subgrupos: los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) y los

inhibidores del canal epitelial de sodio (amilorida, triamtereno). Su sitio de acción es el túbulo colector cortical. Si bien su potencia natriurética es menor, resultan cruciales para evitar la hipokalemia inducida por otros diuréticos. Además, la espironolactona ha demostrado efectos positivos en la reducción de la morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica (Pappone & Ciconte, 2021).

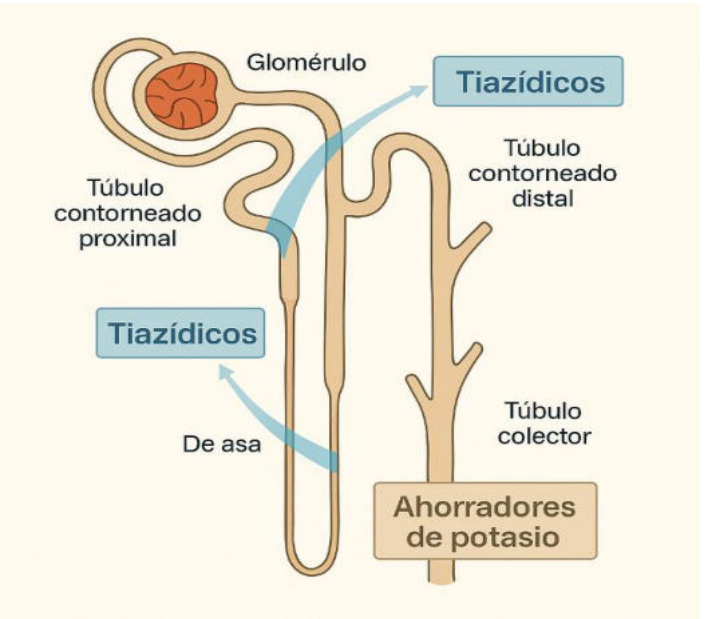


Figura 4. Representación anatómica de la nefrona sitios de acción de los diuréticos.

Fuente: Elaboración propia.

La Figura 3 muestra un esquema de la nefrona y localiza gráficamente los sitios donde actúa cada clase de diurético. Esta representación facilita la comprensión integrada de su mecanismo de acción y utilidad terapéutica.

No obstante, sus beneficios, el uso de diuréticos no está exento de efectos adversos. Entre ellos destacan los trastornos electrolíticos como la hipokalemia, hipomagnesemia e hiponatremia (comunes en los tiazídicos y de asa), la hiperkalemia (en los ahorradores de potasio), y en algunos casos, alteraciones metabólicas como hiperglucemia, hiperuricemia o dislipidemia (Palmer & Clegg, 2016). El riesgo de ototoxicidad también se ha documentado con el uso de altas dosis de furosemida.

Además de su rol en enfermedades cardiovasculares, los diuréticos tienen aplicaciones en condiciones como la hiperaldosteronismo primaria, cirrosis hepática con ascitis y síndrome nefrótico. Es fundamental evaluar periódicamente la función renal, los niveles de potasio y la presión arterial durante el tratamiento, especialmente cuando se combinan con otras terapias como los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. (KDIGO., 2022).

El uso racional de diuréticos requiere comprender no solo su acción farmacológica, sino también sus interacciones, ajustes de dosis según comorbilidades y los lineamientos de guías internacionales como JNC-8, ESC/ESH y KDIGO.

2.1.2 Simpaticolíticos (Betabloqueantes, bloqueadores alfa, Alfa/Beta bloqueadores)

Los simpaticolíticos son agentes farmacológicos que disminuyen la actividad del sistema nervioso simpático, lo que se traduce en una reducción de la frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica, resistencia vascular periférica y secreción de renina. Estas acciones los

convierten en fármacos de gran utilidad clínica en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, especialmente la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, la angina de pecho y ciertos tipos de arritmias. (Katzung et al., 2021). Existen tres grandes grupos de simpaticolíticos:

1. Betabloqueantes (β-bloqueadores):

Actúan bloqueando los receptores β1 y/o β2 adrenérgicos. Su principal efecto es la reducción de la frecuencia cardíaca, la contractilidad y el gasto cardíaco. También disminuyen la liberación de renina por parte del riñón. Se clasifican en selectivos (como metoprolol, atenolol) y no selectivos (como propranolol). Algunos tienen propiedades vasodilatadoras adicionales (carvedilol, nebivolol). Son útiles en hipertensión, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto agudo de miocardio, y ciertas arritmias (Israili et al., 2003).

2. Bloqueadores alfa-adrenérgicos:

Estos medicamentos bloquean los receptores α1 localizados en la musculatura lisa vascular, induciendo vasodilatación y reducción de la resistencia periférica. Entre los más usados están la prazosina, doxazosina y terazosina. Aunque eficaces, se asocian a hipotensión ortostática y no son considerados de primera línea como monoterapia antihipertensiva. Su utilidad se reconoce especialmente en pacientes con hipertrofia prostática benigna (Davis, 2000).

3. Bloqueadores alfa/beta (combinados):

Estos agentes bloquean simultáneamente los receptores β y α1, logrando un doble efecto: disminución de la frecuencia y contractilidad cardíaca, y reducción de la resistencia vascular. Carvedilol y labetalol son los principales representantes. El primero se emplea ampliamente en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, y el segundo en crisis hipertensivas y preeclampsia (Packer et al., 2020).

A pesar de sus beneficios, estos fármacos no están exentos de efectos adversos. Los betabloqueantes pueden causar bradicardia, fatiga, disfunción eréctil, y enmascarar hipoglucemia en diabéticos. Los bloqueadores alfa pueden inducir mareos y síncope. Los combinados requieren monitoreo cuidadoso por sus efectos mixtos.

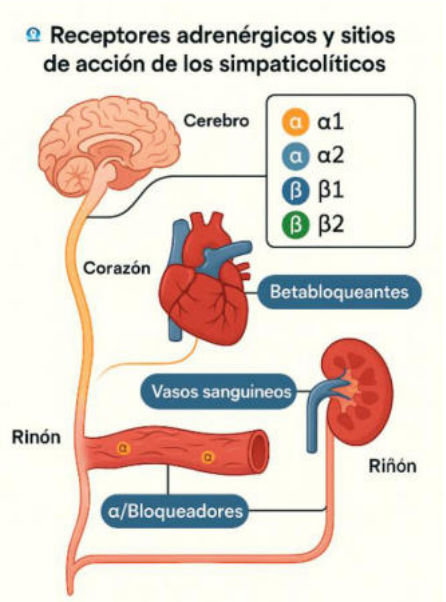


Figura 5, Representación de los receptores adrenérgicos y sitios de acción de los simpaticolíticos.

fuente: Elaboración propia

2.1.3 Bloqueadores de canales de calcio (dihidropiridinas y no dihidropiridinas)

Los bloqueadores de canales de calcio (BCC), también conocidos como antagonistas del calcio, constituyen un grupo farmacológico esencial en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial, la angina de pecho y ciertas arritmias supraventriculares. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición del influjo de iones calcio a través de los canales tipo L presentes en las células musculares lisas vasculares y en los cardiomiocitos, lo cual produce una reducción de la contractilidad miocárdica, de la conducción auriculoventricular y de la resistencia vascular periférica (Katzung et al., 2021).

Este grupo se clasifica principalmente en dos subtipos: dihidropiridinas y no dihidropiridinas, cuyas diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas determinan su perfil terapéutico y clínico. Las dihidropiridinas (como amlodipino, nifedipino o felodipino) ejercen un efecto predominante sobre el músculo liso vascular, promoviendo una vasodilatación arterial significativa y reduciendo la presión arterial sin efectos marcados sobre la conducción cardíaca. Por otro lado, las no dihidropiridinas, representadas principalmente por verapamilo y diltiazem, poseen un efecto más directo sobre el nodo sinoauricular y el nodo auriculoventricular, por lo que son útiles en el control de la frecuencia cardíaca en arritmias como la fibrilación auricular.

Debido a estas diferencias, la elección del tipo de BCC depende del perfil clínico del paciente y de la patología a tratar. Además, su

combinación con otros fármacos cardiovasculares debe realizarse con precaución para evitar efectos adversos sinérgicos, como bradicardia o hipotensión severa (Brunton et al., 2018).

En los últimos años, las guías clínicas han reforzado el uso de BCC como primera línea en el manejo de hipertensión arterial, especialmente en pacientes con comorbilidades como enfermedad renal crónica o angina vasoespástica, lo que destaca su importancia terapéutica actual (Whelton et al., 2018).

Clasificación

Los bloqueadores de canales de calcio se clasifican principalmente en función de su estructura química y de sus efectos predominantes sobre el sistema cardiovascular. Desde el punto de vista clínico y terapéutico, se dividen en dihidropiridinas y no dihidropiridinas, categorías que difieren significativamente en su afinidad por los tejidos vasculares o cardíacos (Katzung et al., 2021).

1. Dihidropiridinas (DHP)

Este grupo se caracteriza por su potente acción vasodilatadora, actuando principalmente sobre el músculo liso de las arterias periféricas. Son ampliamente utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial y en algunos casos de angina de pecho, especialmente la angina vasoespástica. Las dihidropiridinas no tienen un efecto significativo sobre la conducción cardíaca, lo que las hace menos útiles en el manejo de arritmias. Algunos representantes de esta clase incluyen:

- Amlodipino
- Nifedipino
- Felodipino
- Nicardipino
- Isradipino
- Lercanidipino

Su acción prolongada y su buena tolerancia los convierten en fármacos de elección en muchas guías internacionales para el manejo de la hipertensión. (Opie & Gersh, 2016)

2. No dihidropiridinas (no-DHP)

Este subgrupo incluye fármacos que, además de ejercer un efecto vasodilatador, poseen una acción significativa sobre el nodo sinoauricular y auriculoventricular, reduciendo la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica. Por ello, se utilizan con frecuencia en el tratamiento de arritmias supraventriculares, como la fibrilación o el aleteo auricular, y también en la angina de pecho. Se subdividen en:

- Fenilalquilaminas: como el verapamilo, con efecto predominantemente sobre el miocardio y la conducción cardíaca.
- Benzotiazepinas: como el diltiazem, que presenta un perfil mixto, con efectos intermedios sobre el músculo liso vascular y el tejido cardíaco.

La elección entre una dihidropiridina o una no dihidropiridina dependerá del objetivo terapéutico. Mientras que las DHP son preferidas para el control de la presión arterial sin afectar la frecuencia cardíaca, las no-DHP son indicadas cuando se requiere controlar tanto la frecuencia como la contractilidad, como en pacientes con taquiarritmias (B. Zhou et al., 2021).

Mecanismo de acción

Los bloqueadores de canales de calcio (BCC) actúan inhibiendo la entrada de iones calcio (la Figura 5) a través de los canales tipo L ubicados en la membrana celular del músculo liso vascular, del miocardio y del sistema de conducción cardíaco. Estos canales son esenciales para la contracción muscular, tanto en vasos sanguíneos como en el corazón, ya que el calcio es un ion clave para el acoplamiento excitación-contracción (B. Zhou et al., 2021).

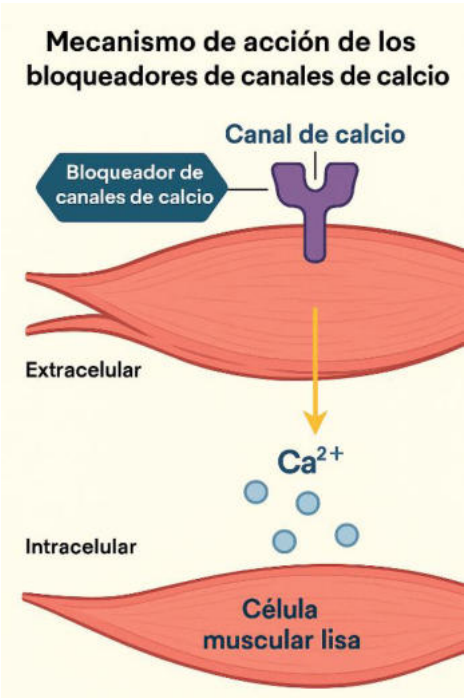


Figura 6. Mecanismo de acción de los bloqueadores de canales de calcio

Fuente: Elaboración propia

Al bloquear estos canales, los BCC reducen el influjo de calcio intracelular, lo que produce diferentes efectos dependiendo del tejido diana:

- En el músculo liso vascular, la disminución de calcio intracelular provoca relajación de las arterias y, por tanto, una vasodilatación periférica significativa. Este efecto es especialmente marcado en las dihidropiridinas, lo que se traduce en una reducción de la presión arterial sistémica.

- En el miocardio, la inhibición de la entrada de calcio disminuye la contractilidad cardíaca (efecto inotrópico negativo), lo cual puede

ser beneficioso en condiciones donde se desea reducir la demanda de oxígeno del corazón, como en la angina de pecho. Este efecto es más prominente con verapamilo y diltiazem.

- En el sistema de conducción cardíaco, particularmente en el nodo sinoauricular y el nodo auriculoventricular, los BCC disminuyen la automatía y conducción eléctrica, generando un efecto cronotrópico y dromotrópico negativo. Esta acción es terapéuticamente útil para el control de la frecuencia cardíaca en arritmias supraventriculares, y se observa especialmente con los no dihidropiridínicos (Katzung et al., 2021).

Farmacodinamia

La acción farmacodinámica de los bloqueadores de canales de calcio se basa en su capacidad para modular la contracción del músculo liso vascular y cardíaco mediante la inhibición selectiva de los canales de calcio tipo L dependientes de voltaje. Estos canales regulan la entrada de calcio extracelular hacia el citoplasma, un paso fundamental para la contracción muscular. Su bloqueo genera efectos hemodinámicos y cardíacos que varían según el subtipo de fármaco utilizado (Katzung, Masters, & Trevor, 2021).

1. Efectos vasculares

Las dihidropiridinas (como amlodipino, nifedipino o felodipino) actúan predominantemente sobre el músculo liso vascular, provocando una vasodilatación arteriolar potente, con mínima acción sobre las venas. Esta reducción de la resistencia vascular periférica lleva a una

disminución de la presión arterial. Sin embargo, en algunos casos, especialmente con dihidropiridinas de acción corta, puede aparecer taquicardia refleja debido a la activación del sistema simpático como compensación (Brunton et al., 2018).

2. Efectos cardíacos

Los no dihidropiridínicos, como verapamilo y diltiazem, ejercen una acción directa sobre el corazón, disminuyendo la contractilidad miocárdica (efecto inotrópico negativo), reduciendo la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo) y ralentizando la conducción a través del nodo AV (efecto dromotrópico negativo). Estas propiedades los hacen útiles en el manejo de arritmias supraventriculares y en la angina de esfuerzo o vasoespástica. (Brunton et al., 2018).

3. Consumo miocárdico de oxígeno

Tanto las dihidropiridinas como los no dihidropiridínicos contribuyen a la disminución de la demanda de oxígeno del miocardio, lo que resulta beneficioso en condiciones como la angina de pecho. Esto se logra al reducir la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la contractilidad, aunque la magnitud de cada efecto dependerá del tipo específico de bloqueador utilizado (Opie & Gersh, 2016).

4. Efecto sobre la perfusión coronaria

Además, estos fármacos pueden mejorar la perfusión coronaria, ya sea por vasodilatación directa de las arterias coronarias o por aumento del tiempo de diástole (especialmente en el caso de los no

dihidropiridínicos), favoreciendo la oxigenación del miocardio (B. Zhou et al., 2021).

En conjunto, los efectos farmacodinámicos de los bloqueadores de canales de calcio los posicionan como agentes versátiles en el tratamiento de múltiples patologías cardiovasculares, con acciones que pueden ser predominantemente vasculares, cardíacas o mixtas, según el fármaco elegido.

Tabla 1. Comparación farmacodinámica de los bloqueadores de canales de calcio.

Características farmacodinámicas	**Dihidropiridinas (DHP)**	**No dihidropiridinas (no-DHP)**
Afinidad principal	Músculo liso vascular	Miocardio y sistema de conducción cardíaco
Efecto vasodilatador periférico	Muy potente	Moderado
Reducción de la presión arterial	Significativa	Moderada
Efecto sobre frecuencia cardíaca	Puede aumentar por taquicardia refleja	Disminuye (efecto cronotrópico negativo)
Efecto sobre contractilidad (inotropismo)	Mínimo o neutro	Disminuye (efecto inotrópico negativo)
Efecto sobre conducción AV (dromotropismo)	Nulo o insignificante	Disminuye (bloqueo AV dosis-dependiente)
Uso principal	Hipertensión, angina vasoespástica	Arritmias supraventriculares, angina estable, angina vasoespástica

Riesgo de taquicardia refleja	Alto (especialmente con formulaciones de acción corta)	Bajo
Ejemplos	Amlodipino, nifedipino, felodipino	Verapamilo, diltiazem

Farmacocinética

Los bloqueadores de canales de calcio presentan características farmacocinéticas variables según el subtipo y el principio activo, lo que influye en su inicio de acción, duración del efecto y pautas de dosificación. A pesar de compartir un mismo mecanismo general, sus propiedades individuales determinan su uso clínico y tolerancia en distintos contextos terapéuticos (Katzung et al., 2021).

Absorción

En general, los BCC se administran por vía oral y poseen buena absorción gastrointestinal. Sin embargo, muchos de ellos —especialmente las dihidropiridinas de primera generación como el nifedipino— sufren un metabolismo de primer paso hepático extenso, lo que reduce su biodisponibilidad. Fármacos más modernos como el amlodipino presentan mejor biodisponibilidad (aproximadamente 60-70%) y perfiles farmacocinéticos más estables (B. Zhou et al., 2021).

Distribución

Una vez absorbidos, estos fármacos se distribuyen ampliamente por los tejidos. Suelen presentar un alto grado de unión a proteínas plasmáticas (superior al 90%), lo que puede afectar su desplazamiento por otros fármacos. Además, su volumen de distribución es elevado, indicando

una distribución tisular amplia, especialmente hacia tejidos cardiovasculares (Opie & Gersh, 2016).

Metabolismo

Todos los bloqueadores de canales de calcio son metabolizados en el hígado, principalmente por el sistema enzimático citocromo P450, particularmente la isoenzima CYP3A4. Esto implica que pueden presentar interacciones farmacológicas relevantes con inhibidores o inductores de esta enzima, como el jugo de toronja, ciertos antimicóticos o antiepilépticos (Brunton et al., 2018).

Eliminación

Los metabolitos inactivos son eliminados fundamentalmente por vía renal (en forma conjugada o hidroxilada), y en menor medida por la bilis. Las vidas medias varían considerablemente entre los distintos fármacos. Por ejemplo, el amlodipino tiene una vida media prolongada (30-50 horas), lo que permite una sola dosis diaria, mientras que el verapamilo o el diltiazem pueden requerir formulaciones de liberación prolongada o múltiples dosis al día para mantener niveles terapéuticos constantes (Katzung et al., 2021).

Consideraciones clínicas

Las propiedades farmacocinéticas influyen directamente en el perfil de uso de estos medicamentos. Las dihidropiridinas de acción prolongada son preferidas en hipertensión arterial por su efecto sostenido y menor riesgo de taquicardia refleja. Por otro lado, los no dihidropiridínicos, debido a su acción sobre la conducción cardíaca, requieren un ajuste

cuidadoso en pacientes con disfunción hepática, bradicardia o insuficiencia cardíaca (Rang et al., 2019).

Usos clínicos

Los bloqueadores de canales de calcio (BCC) son fármacos versátiles con aplicaciones terapéuticas bien establecidas en diversas patologías cardiovasculares. Su elección depende tanto del tipo de BCC (dihidropiridina vs. no dihidropiridina) como del perfil clínico del paciente y de las comorbilidades asociadas. A continuación, se detallan sus principales indicaciones clínicas:

1. Hipertensión arterial (HTA)

Los BCC, especialmente las dihidropiridinas de acción prolongada como amlodipino o felodipino, son de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos (IECA, ARA II, diuréticos o betabloqueadores). Son particularmente útiles en:

- Pacientes afrodescendientes, donde suelen ser más eficaces.
- Adultos mayores, por su buen perfil de tolerancia.
- Casos de hipertensión sistólica aislada.
- Pacientes con enfermedad renal crónica, donde favorecen la protección vascular sin alterar la función renal (KDIGO., 2022).

2. Angina de pecho

Tanto las dihidropiridinas como los no dihidropiridínicos son eficaces en la profilaxis de la angina de pecho, aunque con enfoques diferentes:

- Las dihidropiridinas (ej. nifedipino, amlodipino) reducen la postcarga y mejoran la perfusión coronaria por vasodilatación.
- Los no dihidropiridínicos (verapamilo, diltiazem) disminuyen la frecuencia y contractilidad, reduciendo la demanda de oxígeno del miocardio. Son útiles en angina de esfuerzo y angina variante (Prinzmetal).

3. Arritmias supraventriculares

Este es un campo exclusivo de los no dihidropiridínicos, gracias a su efecto sobre el nodo sinoauricular y auriculoventricular (Zipes et al., 2019).

- Fibrilación auricular: control de la frecuencia ventricular.
- Flutter auricular.
- Taquicardia supraventricular paroxística (TSVP).

Verapamilo y diltiazem son particularmente útiles cuando se requiere control de la frecuencia sin recurrir a betabloqueadores, especialmente en pacientes con asma o EPOC (Hindricks et al., 2021).

4. Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Los BCC pueden mejorar la sintomatología en pacientes con enfermedad coronaria crónica estable, especialmente cuando hay intolerancia a otros antianginosos. También se utilizan como alternativa a los betabloqueadores en caso de contraindicación o efecto adverso (Fihn et al., 2014).

5. Fenómeno de Raynaud

Las dihidropiridinas como nifedipino o amlodipino son eficaces para reducir la frecuencia y severidad de los episodios de vasoespasmo digital.

6. Prevención de espasmos coronarios posangioplastia o en vasoespasmo inducido por drogas

La acción vasodilatadora coronaria de los BCC se emplea también para prevenir el vasoespasmo en situaciones especiales, como el inducido por cocaína, ergotamínicos o durante procedimientos intervencionistas (Herrick, 2019).

7. Migraña y profilaxis del vasoespasmo cerebral

Verapamilo ha sido utilizado en la profilaxis de migraña y como coadyuvante en el manejo del vasoespasmo cerebral tras hemorragia subaracnoidea, aunque estas indicaciones son secundarias y requieren evaluación especializada.

Efectos adversos

Los bloqueadores de canales de calcio, aunque generalmente bien tolerados, pueden provocar efectos adversos que varían según el subtipo (dihidropiridinas o no dihidropiridinas) y el perfil clínico del paciente. Estos efectos derivan tanto de su acción vasodilatadora como de su influencia sobre el sistema de conducción cardíaco y la contractilidad miocárdica (Brunton et al., 2018).

1. Efectos adversos comunes a todos los BCC

Algunos efectos indeseados se relacionan con la vasodilatación periférica, independientemente del subtipo:

- Cefalea: secundaria a la dilatación de vasos cerebrales.
- Rubor facial: especialmente en pacientes jóvenes, por vasodilatación cutánea.
- Edema periférico: comúnmente en tobillos, debido a vasodilatación arteriolar sin acompañamiento venoso.
- Hipotensión: más frecuente con formulaciones de acción rápida. (Whelton et al., 2018)
- Fatiga y mareo: relacionados con la reducción de la presión arterial y la perfusión cerebral.

2. Efectos adversos de las dihidropiridinas

Estas reacciones suelen relacionarse con su potente acción vasodilatadora y la activación refleja del sistema simpático:

- Taquicardia refleja, especialmente con nifedipino de acción corta.
- Palpitaciones.
- Edema maleolar persistente, sin signos de insuficiencia cardíaca.
- Hiperplasia gingival (menos común, pero descrita con uso prolongado).

3. Efectos adversos de los no dihidropiridínicos

Estos fármacos, por su acción directa sobre el sistema de conducción cardíaco, pueden provocar:

- Bradicardia.
- Bloqueo auriculoventricular, especialmente en pacientes con enfermedades del nodo sinusal o del nodo AV.
- Insuficiencia cardíaca descompensada, debido a su efecto inotrópico negativo.
- Estreñimiento, sobre todo con verapamilo, que reduce el peristaltismo intestinal.

- Depresión del automatismo sinusal, que puede requerir ajuste de dosis o discontinuación.

4. Consideraciones especiales

- En pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), los no dihidropiridínicos están contraindicados por su efecto depresor del miocardio.

- La combinación de verapamilo o diltiazem con betabloqueadores debe hacerse con extrema precaución, ya que puede potenciar el riesgo de bloqueo AV o bradicardia severa.

- Se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, debido al metabolismo hepático predominante. (Rang et al., 2019)

Contraindicaciones

Las contraindicaciones del uso de bloqueadores de canales de calcio (BCC) dependen del subtipo de fármaco y de su perfil farmacodinámico. Si bien son medicamentos ampliamente utilizados y bien tolerados, existen situaciones clínicas específicas donde su uso puede resultar perjudicial o incluso peligroso.

1. Contraindicaciones generales

Algunas condiciones aplican para todo el grupo de bloqueadores de canales de calcio, ya sean dihidropiridinas o no dihidropiridinas:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la formulación.

- Hipotensión arterial severa (presión sistólica < 90 mmHg), ya que su efecto vasodilatador puede agravarla.

- Shock cardiogénico, debido al riesgo de disminución adicional de la perfusión tisular (Rang et al., 2019).

2. Contraindicaciones de las dihidropiridinas

Estas se relacionan principalmente con su potente efecto vasodilatador y riesgo de taquicardia refleja:

- Angina inestable: especialmente con formulaciones de acción corta (como nifedipino de liberación inmediata), ya que la taquicardia refleja puede aumentar la demanda miocárdica de oxígeno y precipitar un evento isquémico.

- Estenosis aórtica severa, donde la caída abrupta de la resistencia vascular puede comprometer el gasto cardíaco.

- Hipotensión sintomática, en la que su uso puede empeorar los síntomas (Brunton et al., 2018).

3. Contraindicaciones de los no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem)

Debido a sus efectos negativos sobre la conducción cardíaca y la contractilidad, su uso está contraindicado en múltiples condiciones cardiovasculares específicas:

- Bradicardia marcada (< 50 latidos por minuto).
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, en ausencia de marcapasos.
- Síndrome del seno enfermo, sin marcapasos funcional.
- Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), ya que su efecto inotrópico negativo puede agravar la disfunción miocárdica.
- Uso concomitante con betabloqueadores, en pacientes con riesgo de bradiarritmias o trastornos de conducción.
- Postinfarto agudo de miocardio con disfunción ventricular izquierda, por el riesgo de colapso hemodinámico.

4. Advertencias adicionales

- Se debe tener precaución en pacientes ancianos, con insuficiencia hepática o alteraciones del ritmo previas, donde puede ser necesario ajustar la dosis o monitorizar con mayor frecuencia.
- En mujeres embarazadas o lactantes, su uso debe ser evaluado cuidadosamente según el riesgo-beneficio, aunque algunos como el nifedipino son considerados seguros en ciertos contextos (como la preeclampsia) (Magee et al., 2014).

Consideraciones clínicas

Los BCC deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), particularmente los no-DHP. Son útiles en pacientes hipertensos con comorbilidades como enfermedad arterial coronaria o enfermedad cerebrovascular.

Aspectos moleculares y selectividad

Los canales de calcio tipo L están compuestos por una subunidad principal α1 que forma el poro del canal. La unión de los fármacos bloqueadores ocurre en sitios específicos de esta subunidad. Las dihidropiridinas se unen preferentemente a los canales en estado inactivo, por lo que tienen mayor afinidad por las arterias periféricas donde el potencial de membrana es más despolarizado (Catterall, 2011).

Interacciones farmacológicas

Los bloqueadores de canales de calcio (BCC), al ser fármacos con metabolismo hepático y efectos cardiovasculares significativos, presentan múltiples interacciones farmacológicas que deben considerarse cuidadosamente en la práctica clínica. Estas interacciones pueden potenciar efectos adversos, alterar concentraciones plasmáticas o comprometer la eficacia terapéutica (Katzung et al., 2021).

1. Interacciones por metabolismo hepático (CYP3A4)

La mayoría de los BCC, tanto dihidropiridinas como no dihidropiridinas, son metabolizados por la enzima CYP3A4 del citocromo P450 en el hígado. Por ello, fármacos que actúan como

inhibidores o inductores de esta enzima pueden alterar significativamente sus concentraciones plasmáticas.

- Inhibidores del CYP3A4 (↑ niveles de BCC, mayor riesgo de toxicidad):

– Jugo de toronja (pomelo)

– Macrólidos (eritromicina, claritromicina)

– Antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol)

– Inhibidores de proteasa (ritonavir)(Bailey et al., 2013)

- Inductores del CYP3A4 (↓ niveles de BCC, posible pérdida de eficacia):

– Fenitoína

– Carbamazepina

– Rifampicina

– Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

2. Interacciones con betabloqueadores

Los no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) tienen efectos cronotrópicos y dromotrópicos negativos. Su uso concomitante con betabloqueadores puede potenciar la bradicardia, el bloqueo AV o incluso precipitar insuficiencia cardíaca, por lo que debe realizarse con extrema precaución y bajo monitoreo (Opie & Gersh, 2016).

3. Interacciones con digoxina

Verapamilo puede aumentar los niveles plasmáticos de digoxina al reducir su eliminación renal. Esto eleva el riesgo de toxicidad digitálica, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o ancianos.

4. Interacciones con antiarrítmicos clase I y III

La combinación de BCC no dihidropiridínicos con otros antiarrítmicos como amiodarona, quinidina o procainamida puede potenciar efectos depresores sobre la conducción cardíaca. Se requiere precaución para evitar bradiarritmias o bloqueos AV.

5. Interacciones con estatinas

El uso concomitante de BCC (especialmente verapamilo y diltiazem) con estatinas metabolizadas por CYP3A4 (como simvastatina o atorvastatina) puede aumentar el riesgo de miopatía. Se recomienda usar dosis más bajas de estatinas o elegir alternativas como pravastatina o rosuvastatina (Grundy et al., 2019).

6. Interacciones con antihipertensivos y diuréticos

Cuando se combinan con otros antihipertensivos (IECA, ARA II, diuréticos), los BCC pueden potenciar el efecto hipotensor. Esta combinación es común y efectiva, pero debe ajustarse cuidadosamente en pacientes ancianos o con riesgo de hipotensión.

Estas interacciones destacan la importancia de una evaluación farmacológica integral antes de iniciar o modificar un esquema terapéutico que incluya bloqueadores de canales de calcio,

especialmente en pacientes polimedicados, ancianos o con insuficiencia hepática o renal (Whelton et al., 2018).

Aplicaciones en comorbilidades

Los BCC también se emplean en pacientes con angina de Prinzmetal, fenómeno de Raynaud y algunos tipos de migraña. El amlodipino es útil en pacientes ancianos con rigidez arterial, por su capacidad de reducir la presión sistólica sin afectar la función cardíaca.

Diferencias farmacológicas

Como se muestra en la Figura 6, existen diferencias claras en el perfil clínico entre los dos subgrupos. Las DHP son potentes vasodilatadores sin efectos significativos sobre el nodo AV, mientras que los no-DHP tienen efectos depresores del nodo sinusal y atrioventricular, siendo más adecuados en el control de la frecuencia en arritmias supraventriculares.

Evaluación clínica y estudios

Diversos estudios han demostrado la eficacia de los bloqueadores de canales de calcio en la reducción de eventos cardiovasculares. El estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) mostró que el amlodipino era comparable a los diuréticos en la prevención de eventos cardiovasculares mayores. Asimismo, ensayos con verapamilo han evidenciado su eficacia en el manejo de taquiarritmias supraventriculares y angina crónica estable (Zipes et al., 2019).

Características	Dihidropiridinas	No dihidropiridinas
Características	Selectivos por la vasculatura	Actúan en el corazón y vasos
Efectos clínicos	• Vasodilatación potente • Escaso efecto cardiaco	• Disminución de la frecuencia cardiaca • Disminución de la contractilidad mioárdica • Vasodilatación moderada
Usos comunes	• Hipertensión • Angina estable • Enfermedad vascular periférica	• Angina estable • Taquiarritmias • Hipertensión • Enfermedades en las que se debe reducir el consumo de oxigeno

Figura 7. Mecanismo de acción de los bloqueadores de canales de calcio.

Fuente: Elaboración propia.

Precauciones especiales

En pacientes con insuficiencia cardíaca, el uso de verapamilo y diltiazem está contraindicado por su efecto inotrópico negativo. Las DHP deben utilizarse con precaución en pacientes con estenosis aórtica severa o hipotensión marcada. El edema periférico asociado a DHP puede manejarse reduciendo la dosis o combinando con IECA.

Casos Clínicos

Caso clínico 1: Hipertensión arterial en paciente de edad avanzada (Dihidropiridina)

Paciente: Mujer de 72 años, con antecedentes de hipertensión arterial controlada parcialmente con hidroclorotiazida. Acude por cifras

tensionales elevadas persistentes (155/95 mmHg en promedio). Niega angina o palpitaciones. Se encuentra en buen estado general, sin signos de insuficiencia cardíaca. Función renal y hepática conservadas.

Diagnóstico: Hipertensión arterial en adulto mayor, control insuficiente con monoterapia.

Conducta terapéutica:
Se decide iniciar amlodipino 5 mg/día como segundo agente antihipertensivo.

Justificación clínica:

El amlodipino, una dihidropiridina de acción prolongada, ofrece un perfil seguro en adultos mayores, con excelente control de la presión arterial y bajo riesgo de bradicardia o depresión miocárdica. Además, su vida media larga permite una administración una vez al día, lo que favorece la adherencia.

Evolución:
Después de 4 semanas, la presión arterial se estabiliza en 128/80 mmHg sin efectos adversos relevantes, salvo leve edema maleolar no limitante. Se mantiene el esquema y se refuerzan medidas no farmacológicas.

Caso clínico 2: Fibrilación auricular paroxística (No dihidropiridínico)

Paciente: Varón de 68 años, con antecedentes de hipertensión bien controlada y obesidad. Consulta por episodios recurrentes de palpitaciones y disnea leve en reposo. En urgencias se documenta

fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida (frecuencia cardíaca de 135 lpm).

Diagnóstico: Fibrilación auricular paroxística con frecuencia no controlada.

Conducta terapéutica:

Se decide iniciar diltiazem de liberación sostenida 180 mg/día para control de la frecuencia ventricular.

Justificación clínica:

Diltiazem, un bloqueador de canales de calcio no dihidropiridínico, actúa disminuyendo la conducción a través del nodo AV, permitiendo un control efectivo de la frecuencia cardíaca sin los efectos broncoconstrictores de los betabloqueadores, lo cual es útil si hubiera coexistencia con EPOC o asma (aunque no es el caso aquí). Tiene un buen perfil de tolerancia y puede usarse tanto en pacientes jóvenes como en mayores sin disfunción sistólica.

Evolución:

Tras 2 semanas de tratamiento, el paciente permanece en ritmo de fibrilación auricular con frecuencia controlada (70-85 lpm), asintomático. Se planifica evaluación cardiológica para considerar anticoagulación a largo plazo y posible estrategia de cardioversión.

2.1.4 Antagonistas de renina - angiotensina (IECA y bloqueadores de angiotensina II (ARA-II)

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) constituyen una de las estrategias más eficaces y ampliamente utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y enfermedades renales crónicas. Este sistema hormonal regula la presión arterial, el equilibrio hidrosalino y la función cardiovascular mediante la conversión de angiotensinógeno en angiotensina II, un potente vasoconstrictor que también estimula la secreción de aldosterona y la remodelación ventricular.

Los fármacos antagonistas del SRA se dividen principalmente en dos clases: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II). Ambos grupos disminuyen los efectos de la angiotensina II pero mediante mecanismos distintos, y han demostrado reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en múltiples estudios clínicos (Brunton et al., 2018).

Mecanismo de acción

Los IECA, como enalapril, captopril y ramipril, bloquean la enzima que convierte la angiotensina I en angiotensina II. Esto reduce la vasoconstricción y la secreción de aldosterona, mejorando la presión arterial y la función ventricular. Los ARA-II, como losartán, valsartán y candesartán, bloquean directamente el receptor AT1 de angiotensina II, impidiendo su acción vasoconstrictora, proinflamatoria y profibrótica.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es clave en la regulación de la presión arterial, el equilibrio hidrosalino y la función cardiovascular. La activación de este sistema conduce a la vasoconstricción, retención de sodio y remodelado cardiovascular. Para contrarrestar estos efectos, se emplean dos grupos farmacológicos principales: los IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y los ARA-II (antagonistas del receptor de angiotensina tipo 1) (Opie & Gersh, 2016).

IECA (Ej.: enalapril, captopril, lisinopril)

Los IECA actúan inhibiendo la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que transforma la angiotensina I (inactiva) en angiotensina II (potente vasoconstrictor). Al bloquear esta conversión:

- Disminuye la concentración de angiotensina II.
- Se reduce la vasoconstricción arterial y venosa.
- Se atenúa la secreción de aldosterona, disminuyendo la reabsorción de sodio y agua.
- Aumenta la concentración de bradicinina (un vasodilatador natural que normalmente es degradado por la ECA), lo que potencia aún más el efecto hipotensor.

Este doble efecto –inhibición de angiotensina II y aumento de bradicinina– explica la eficacia de los IECA en la reducción de la presión arterial y en la protección del endotelio vascular, aunque

también está asociado con la aparición de efectos adversos como la tos seca (Opie & Gersh, 2016).

ARA-II (Ej.: losartán, valsartán, candesartán)

Los ARA-II, por otro lado, bloquean selectivamente los receptores AT1 de la angiotensina II. Estos receptores son los responsables de los efectos presores, proinflamatorios y profibróticos de la angiotensina II. Al antagonizarlos:

- Se impide la acción vasoconstrictora directa de la angiotensina II.
- Se reduce la secreción de aldosterona y la retención de sodio.
- No se inhibe la ECA, por lo que no hay acumulación de bradicinina (esto disminuye el riesgo de tos como efecto adverso).

Aunque ambos grupos actúan sobre el mismo eje fisiológico, lo hacen en puntos distintos: los IECA bloquean la producción de angiotensina II, mientras que los ARA-II impiden su acción final sobre los receptores.

Como se observa en la Figura 7, los IECA inhiben la ECA en el endotelio vascular, mientras que los ARA-II actúan a nivel de los receptores en tejidos blanco como el corazón, riñón y vasos sanguíneos (Brunton et al., 2018).

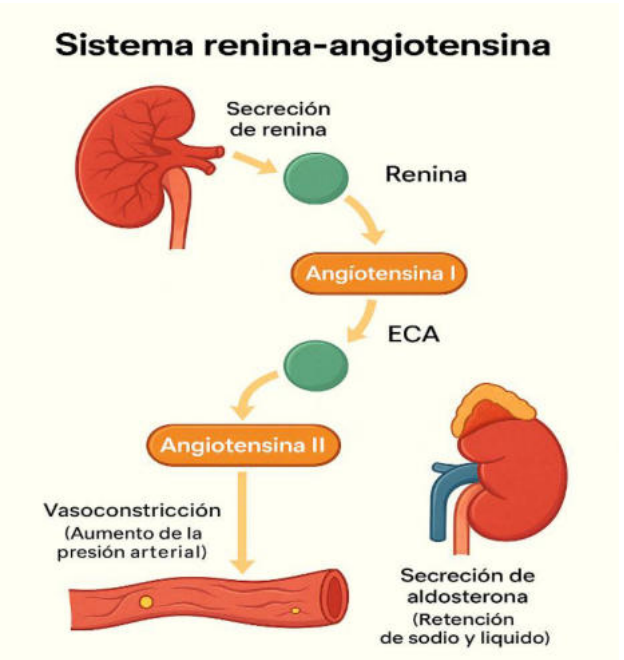


Figura 8. Esquema del sistema renina-angiotensina-aldosterona y mecanismos de acción de los IECA y ARA-II.

Fuente: Elaboración propia.

Farmacodinamia de los IECA y ARA-II

Tanto los IECA (Inhibidores de la ECA) como los ARA-II (Antagonistas de los receptores de angiotensina II tipo 1) actúan modulando el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que se traduce en múltiples efectos farmacodinámicos de gran relevancia clínica, especialmente en pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca o daño renal (Brunton et al., 2018).

IECA

Los IECA impiden la conversión de angiotensina I en angiotensina II, reduciendo los efectos fisiológicos mediados por esta última:

- Disminuyen la vasoconstricción arterial y venosa, lo que reduce la resistencia vascular sistémica y, por ende, la presión arterial.

- Reducen la secreción de aldosterona, disminuyendo la reabsorción de sodio y agua a nivel renal, lo que contribuye a una ligera natriuresis y diuresis.

- Aumentan los niveles de bradicinina, un potente vasodilatador, al impedir su degradación por la ECA. Esto potencia la vasodilatación, mejora la perfusión tisular y tiene efectos antiinflamatorios y antiproliferativos en el endotelio vascular.

- Disminuyen la poscarga y la precarga, lo cual mejora el rendimiento cardíaco, particularmente en pacientes con insuficiencia cardíaca.

- A largo plazo, inhiben el remodelado cardíaco y vascular inducido por la angiotensina II, lo que tiene un efecto protector sobre el miocardio y los vasos (Opie & Gersh, 2016).

ARA-II

Los antagonistas del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1) actúan bloqueando directamente la unión de la angiotensina II a su receptor, evitando su acción fisiológica sin alterar la concentración de angiotensina II ni afectar la degradación de bradicinina:

- Bloquean la vasoconstricción inducida por angiotensina II, lo que reduce la presión arterial de manera eficaz y sostenida.

- Inhiben la secreción de aldosterona, reduciendo la retención de sodio y agua, aunque este efecto es generalmente menos marcado que con los IECA.

- No interfieren con los niveles de bradicinina, lo que minimiza el riesgo de efectos adversos relacionados con esta, como la tos o el angioedema.

- Poseen una acción selectiva sobre el receptor AT1, permitiendo que la angiotensina II estimule los receptores AT2, que podrían ejercer efectos beneficiosos como vasodilatación, antiproliferación y protección endotelial.

- Al igual que los IECA, también reducen el remodelado cardíaco y la hipertrofia ventricular asociados a la sobrecarga de presión o volumen (Ponikowski et al., 2016).

En ambos casos, los efectos farmacodinámicos contribuyen no solo al control de la presión arterial, sino también a la mejora del pronóstico cardiovascular y renal, especialmente en pacientes con diabetes, proteinuria, insuficiencia cardíaca o posinfarto.

Farmacocinética

Inhibidores de la ECA (IECA)

Los IECA presentan variabilidad farmacocinética entre moléculas, pero comparten ciertos aspectos generales importantes para su uso clínico. Muchos IECA, como la enalapril, son profármacos que requieren ser convertidos en su forma activa por el hígado (en este caso, a

enalaprilato). Otros, como captopril y lisinopril, son activos por sí mismos.

- Absorción: La biodisponibilidad oral de los IECA varía entre fármacos. Por ejemplo, captopril se absorbe rápidamente pero su absorción puede disminuir con la ingesta de alimentos, mientras que enalapril se absorbe bien y no se ve tan afectado por la comida.

- Distribución: Se distribuyen ampliamente en tejidos, con un volumen de distribución moderado. No todos atraviesan la barrera hematoencefálica.

- Metabolismo: Algunos IECA requieren activación hepática (como enalapril), mientras que otros no (como lisinopril).

- Eliminación: Se eliminan principalmente por vía renal. La mayoría tienen una vida media de eliminación que permite la administración una o dos veces al día. En pacientes con insuficiencia renal, su aclaramiento puede reducirse, requiriendo ajuste de dosis (Rang et al., 2019).

Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II)

Los ARA-II, como losartán, valsartán y candesartán, también presentan diferencias farmacocinéticas importantes, pero en general son bien absorbidos y tienen buena biodisponibilidad relativa.

- Absorción: La biodisponibilidad oral es variable; por ejemplo, losartán tiene una biodisponibilidad del 33%, mientras que

valsartán alcanza aproximadamente el 25%. No obstante, esto es suficiente para lograr efectos clínicos potentes.

- Distribución: Poseen alta afinidad por tejidos diana y una elevada unión a proteínas plasmáticas (hasta un 99%), lo que prolonga su acción.

- Metabolismo: Muchos ARA-II, como losartán, también son profármacos, metabolizados en el hígado por enzimas del citocromo P450 (especialmente CYP2C9 y CYP3A4) a metabolitos activos.

- Eliminación: Se eliminan por vía renal y biliar. A diferencia de los IECA, su eliminación no depende exclusivamente del riñón, por lo que pueden ser preferidos en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La vida media de eliminación varía entre 6 y 24 horas, permitiendo la mayoría de las veces una dosificación diaria (KDIGO., 2022).

Indicaciones clínicas de los IECA y ARA-II

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) son pilares fundamentales en el tratamiento de diversas patologías cardiovasculares y renales. Su eficacia y beneficio pronóstico han sido ampliamente demostrados en múltiples ensayos clínicos y guías de práctica clínica (Whelton et al., 2018).

1. Hipertensión arterial

Tanto los IECA como los ARA-II son medicamentos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Son especialmente útiles en pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus, disfunción ventricular izquierda o nefropatía, ya que no solo reducen la presión arterial, sino que también ofrecen efectos protectores sobre el sistema cardiovascular y renal.

2. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr)

Los IECA han demostrado en múltiples estudios, como el CONSENSUS y el SOLVD, que reducen la mortalidad y las hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática. Actúan disminuyendo la poscarga y precarga, mejorando la función ventricular y reduciendo el remodelado cardíaco.

Cuando los IECA no son tolerados (por tos o angioedema), los ARA-II constituyen una alternativa eficaz, con beneficios similares. Fármacos como valsartán y candesartán han mostrado eficacia equivalente en estudios como el VAL-HeFT y el CHARM (J. J. McMurray et al., 2003).

3. Infarto agudo de miocardio (IAM)

En pacientes con IAM y disfunción ventricular izquierda o signos de insuficiencia cardíaca, los IECA deben iniciarse precozmente para limitar el remodelado postinfarto y reducir el riesgo de nuevos eventos

cardiovasculares. Ramipril y lisinopril son frecuentemente utilizados en este contexto.

Los ARA-II son utilizados en casos de intolerancia a IECA, con evidencia favorable en pacientes postinfarto, como se observó en el estudio VALIANT (valsartán) (Pfeffer et al., 2003).

4. Nefropatía diabética y proteinuria

Ambos grupos tienen efectos nefroprotectores documentados, al disminuir la presión intraglomerular, la proteinuria y la progresión del daño renal. Son la primera elección en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 que presentan microalbuminuria o proteinuria manifiesta, incluso con presión arterial normal.

Además, están indicados en otras formas de nefropatía crónica con proteinuria, independientemente de la etiología, por su capacidad para ralentizar el deterioro de la tasa de filtración glomerular (TFG) (Lewis et al., 2001).

5. Prevención cardiovascular en pacientes de alto riesgo

Fármacos como ramipril han demostrado en el estudio HOPE que su uso reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (infarto, accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular) en pacientes con alto riesgo, incluso sin hipertensión manifiesta.

En pacientes con enfermedad vascular establecida o múltiples factores de riesgo, tanto IECA como ARA-II son opciones válidas como prevención secundaria.

6. Fibrilación auricular y remodelado auricular

Aunque no es una indicación primaria, se ha demostrado que el uso de IECA y ARA-II puede tener un efecto beneficioso sobre la prevención de la fibrilación auricular, particularmente en pacientes con disfunción ventricular o hipertrofia del ventrículo izquierdo (Hindricks et al., 2021).

Efectos adversos de los IECA y ARA-II

Aunque los IECA y los ARA-II comparten muchos beneficios terapéuticos y una buena tolerabilidad general, ambos pueden producir efectos adversos que deben ser cuidadosamente considerados al momento de la prescripción, sobre todo en poblaciones vulnerables o con comorbilidades (Katzung et al., 2021).

Efectos adversos de los IECA

1. Tos seca persistente:

Es el efecto adverso más característico. Se debe a la acumulación de bradicinina en el árbol respiratorio, ya que su degradación está mediada por la ECA. Afecta aproximadamente al 5-20% de los pacientes y puede ser motivo de suspensión del tratamiento.

2. Angioedema:

Menos frecuente pero potencialmente grave. Se manifiesta como edema súbito en labios, cara, lengua o vías respiratorias superiores. También relacionado con el exceso de bradicinina (Çelik, 2019).

3. Hipotensión (especialmente en la primera dosis):

Común en pacientes con hipovolemia, insuficiencia cardíaca o en tratamiento con diuréticos. Es una respuesta exagerada a la vasodilatación inicial.

4. Hiperpotasemia:

Resulta de la disminución en la secreción de aldosterona. Se debe monitorear el potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o que usan suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o AINEs.

5. Alteración de la función renal:

En especial en pacientes con estenosis bilateral de arterias renales o volumen circulante reducido. Puede causar aumento de creatinina sérica reversible tras la suspensión del fármaco.

6. Exantemas, disgeusia (alteración del gusto), fatiga o náuseas:

Son menos frecuentes, pero pueden presentarse con algunos IECA como captopril.

Efectos adversos de los ARA-II

Al igual que los IECA, reducen la secreción de aldosterona, lo que puede elevar los niveles de potasio, sobre todo en insuficiencia renal.

1. **Hipotensión:**

Puede producirse especialmente después de la primera dosis en pacientes con depleción de volumen.

2. **Alteración de la función renal:**

En condiciones como estenosis de arteria renal o uso concomitante de nefrotóxicos. Es importante monitorear la creatinina y la TFG.

3. **Angioedema:**

Mucho menos frecuente que con los IECA, pero puede ocurrir en pacientes con historia previa de angioedema inducido por IECA.

4. **Cefalea, mareo o malestar digestivo leve:**

Suelen ser transitorios y no requieren suspensión del tratamiento.

5. **Ausencia de tos:**

Esta diferencia clínica clave entre ARA-II e IECA los convierte en alternativa preferida en pacientes que no toleran los IECA por tos (Yusuf et al., 2022).

Clasificación de los antagonistas del sistema renina-angiotensina

Los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se clasifican principalmente en dos grupos terapéuticos con acción antihipertensiva, nefroprotectora y cardioprotectora: los IECA y los ARA-II. Ambos se diferencian por su

mecanismo de acción, estructura química, activación metabólica y tolerancia clínica (Brunton et al., 2018).

1. Inhibidores de la ECA (IECA)

Se pueden clasificar según distintos criterios:

a) Según su estructura química

- Sulfhidrilos: captopril
- Carboxilos: enalapril, lisinopril, ramipril, perindopril, quinapril, benazepril
- Fosforilos: fosinopril

b) Según si son profármacos

- Profármacos (requieren activación hepática): enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, trandolapril
- Fármacos activos: captopril, lisinopril

c) Según la duración de acción

- Corta duración: captopril (vida media de 2–4 h, dosificación 2-3 veces/día)
- Intermedia/larga duración: enalapril, lisinopril, ramipril, perindopril (dosis diaria única en muchos casos)

2. Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II)

También conocidos como sartanes, se clasifican principalmente por su potencia, farmacocinética y selectividad por el receptor AT1 (Whelton et al., 2018).

a) Principales fármacos del grupo

- Losartán: primer ARA-II comercializado. Tiene un metabolito activo más potente.
- Valsartán: alta afinidad por AT1, no requiere activación hepática.
- Candesartán: profármaco con gran potencia y larga duración de acción.
- Irbesartán: buena biodisponibilidad y afinidad alta.
- Telmisartán: vida media prolongada (hasta 24 h), alta lipofilia.
- Olmesartán: profármaco con activación intestinal, potente efecto antihipertensivo.
- Eprosartán: menos utilizado, vida media corta.

b) Según la duración del efecto antihipertensivo

- Acción intermedia: losartán, eprosartán (requieren 2 dosis/día en algunos casos)
- Acción prolongada: telmisartán, olmesartán, valsartán, candesartán (efecto 24 horas)

Contraindicaciones de los IECA y ARA-II

Si bien los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) son fármacos ampliamente utilizados y generalmente bien tolerados, existen situaciones clínicas en las que su uso está contraindicado debido a riesgos potenciales graves para el paciente (Brunton et al., 2018).

1. Embarazo

Tanto los IECA como los ARA-II están contraindicados durante el embarazo, especialmente en el segundo y tercer trimestre. Su uso se ha asociado con fetotoxicidad grave, incluyendo oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, malformaciones óseas, insuficiencia renal neonatal e incluso muerte fetal. Por esta razón, están clasificados como categoría D por la FDA y deben suspenderse en cuanto se confirme el embarazo.

2. Angioedema previo relacionado con IECA o ARA-II

El antecedente de angioedema inducido por IECA constituye una contraindicación absoluta para volver a utilizar este grupo de fármacos, debido al riesgo de recurrencia potencialmente fatal. Aunque el riesgo con ARA-II es significativamente menor, también se desaconseja su uso en pacientes con antecedentes de angioedema por IECA, salvo en casos seleccionados y con estricta supervisión médica.

3. Estenosis bilateral de arterias renales (o estenosis en riñón único funcional)

En pacientes con estenosis significativa de ambas arterias renales, el sistema renina-angiotensina es clave para mantener la perfusión glomerular. Al inhibir este sistema, los IECA o ARA-II pueden provocar una reducción brusca del filtrado glomerular, causando insuficiencia renal aguda. En estos casos, su uso está contraindicado o debe realizarse con extrema precaución y monitoreo estrecho de la función renal.

4. Hiperpotasemia significativa

Pacientes con niveles séricos de potasio >5.5 mEq/L tienen mayor riesgo de desarrollar hiperpotasemia severa con estos fármacos, especialmente si existe insuficiencia renal, uso de suplementos de potasio, antagonistas de aldosterona o AINEs. En estos casos, su uso debe evitarse o corregirse previamente el trastorno electrolítico.

5. Insuficiencia renal aguda

Durante un episodio de fallo renal agudo, la utilización de IECA o ARA-II puede empeorar la situación al reducir la presión de filtración glomerular. Por tanto, están contraindicados hasta que se recupere la función renal o se estabilice el paciente.

6. Uso concomitante de IECA + ARA-II

El uso combinado de IECA y ARA-II no está recomendado, ya que no aporta beneficios adicionales significativos y aumenta el riesgo de efectos adversos, particularmente deterioro de la función renal,

hiperpotasemia y eventos cardiovasculares adversos. Esta combinación debe evitarse salvo en situaciones clínicas muy específicas y bajo estricto control.

Estas contraindicaciones deben ser evaluadas cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento, especialmente en pacientes vulnerables como embarazadas, adultos mayores, personas con insuficiencia renal o aquellos en tratamiento con otros fármacos que afectan el potasio o la función renal (Whelton et al., 2018).

Consideraciones clínicas

La combinación de IECA y ARA-II no se recomienda por aumento del riesgo de efectos adversos sin beneficio adicional. En pacientes con nefropatía crónica, se prefiere monoterapia con control estrecho de creatinina y potasio. Los antagonistas del SRA deben suspenderse en embarazo (Yusuf et al., 2022).

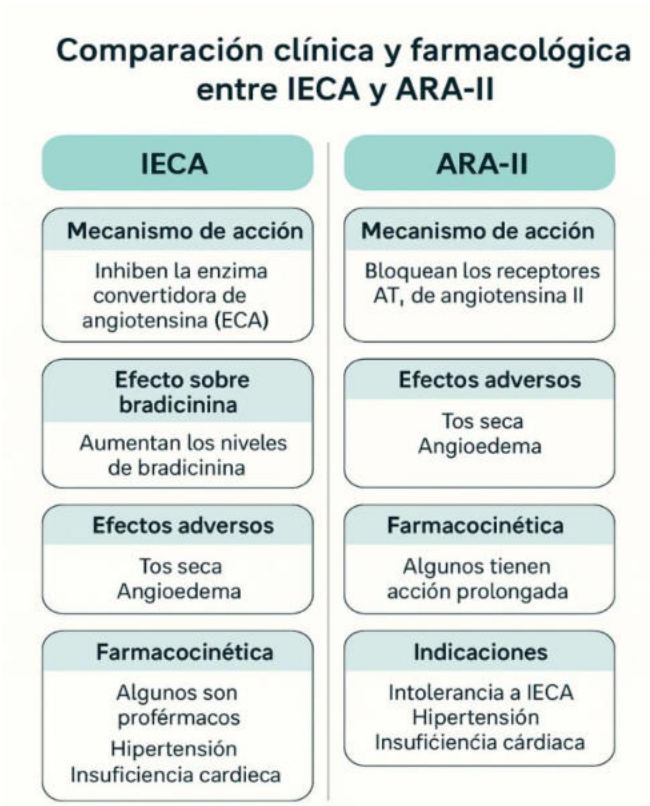


Figura 9. Comparación clínica y farmacológica entre IECA y ARA-II.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2. IECA vs ARA-II.

Característica	IECA (Inhibidores de la ECA)	ARA-II (Antagonistas del receptor AT1)
Mecanismo de acción	Inhiben la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueando la formación de angiotensina II.	Bloquean selectivamente los receptores AT1 de angiotensina II.
Efecto sobre bradicinina	Aumentan los niveles de bradicinina (por inhibición de su degradación).	No afectan los niveles de bradicinina.

Efecto vasodilatador	Potenciado por bradicinina y disminución de angiotensina II.	Mediado únicamente por el bloqueo de AT1.
Tos seca	Frecuente (5-20%) por acumulación de bradicinina.	Rara (muy poco frecuente).
Angioedema	Poco frecuente pero posible; más común que con ARA-II.	Muy raro; riesgo mínimo.
Hiperpotasemia	Posible, por disminución de aldosterona.	Similar riesgo.
Inicio de acción	Variable; algunos requieren activación hepática.	Generalmente más rápido, especialmente los no profármacos.
Vida media	Variable según el fármaco (ej. captopril: corta; ramipril: prolongada).	Generalmente prolongada (telmisartán, olmesartán).
Eliminación	Principalmente renal.	Mixta: renal y hepática o biliar.
Ajuste en insuficiencia renal	Frecuentemente necesario.	Menos necesario, dependiendo del fármaco.
Uso en insuficiencia cardíaca	Indicado; mejora supervivencia.	También indicado; alternativa cuando IECA no se toleran.
Uso en nefropatía diabética	Primera línea.	Alternativa igualmente eficaz.
Contraindicación en embarazo	Sí (categoría D).	Sí (categoría D).
Ejemplos	Enalapril, lisinopril, ramipril, captopril.	Losartán, valsartán, telmisartán, candesartán.

Fuente: Elaboración propia.

2.1.5 Vasodilatadores

Los vasodilatadores directos constituyen un grupo de fármacos antihipertensivos cuyo mecanismo de acción se basa en la relajación directa de la musculatura lisa vascular, lo cual produce una disminución de la resistencia vascular periférica y, en consecuencia, una reducción de la presión arterial. (Katzung et al., 2021). A diferencia de otros agentes, como los betabloqueantes o los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, estos fármacos no interfieren con la regulación neurohumoral, sino que actúan directamente sobre el músculo liso vascular. Esta acción puede observarse esquemáticamente en la Figura 9, donde se ilustran los sitios específicos de acción de los principales representantes de esta clase (Whelton et al., 2018).

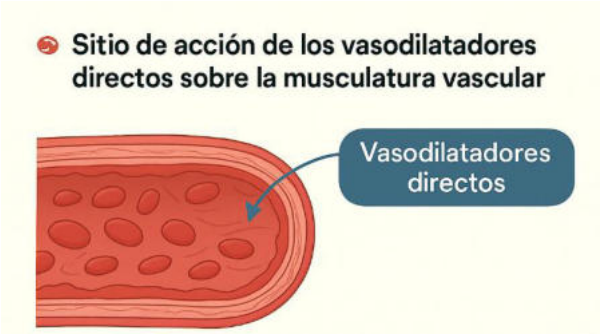


Figura 10. Sitio de acción de los vasodilatadores directos sobre la musculatura vascular.

Fuente: Elaboración propia.

Mecanismo de acción de los vasodilatadores

Los vasodilatadores son un grupo heterogéneo de fármacos cuya acción principal consiste en relajar el músculo liso vascular, lo que conduce a

una disminución de la resistencia vascular periférica y, por ende, a una reducción de la presión arterial. Algunos de estos agentes también disminuyen la precarga, la poscarga o ambas, dependiendo de su sitio predominante de acción (arterial, venoso o mixto).

Aunque existen varios tipos, todos los vasodilatadores comparten un efecto final común: la vasodilatación inducida por alteraciones en los mecanismos intracelulares del calcio, óxido nítrico o activación de canales iónicos. Su acción puede ser directa sobre la célula muscular lisa o indirecta, modulando sistemas neurohormonales (Brunton et al., 2018).

1. Vasodilatadores de acción directa (arteriolar o mixta)

Estos fármacos actúan directamente sobre el músculo liso de las arteriolas o vénulas, independientemente de receptores específicos:

- Hidralazina: Relaja directamente el músculo liso arteriolar, probablemente a través de una acción sobre el calcio intracelular, disminuyendo la poscarga. No afecta las venas, por lo que su efecto sobre la precarga es mínimo.

- Minoxidil: Activa canales de potasio ATP-dependientes, lo que hiperpolariza la membrana celular e impide la entrada de calcio, causando una vasodilatación intensa. Tiene efecto predominante arteriolar.

- Nitroprusiato de sodio: Libera óxido nítrico (NO) de forma no enzimática, que estimula la guanilato ciclasa, aumentando GMPc

y provocando relajación del músculo liso tanto arteriolar como venoso. Se utiliza en situaciones agudas (urgencias hipertensivas).

2. Vasodilatadores orgánicos (donadores de óxido nítrico)

- Nitratos (ej. nitroglicerina, dinitrato de isosorbida): Liberan óxido nítrico dentro del endotelio vascular, lo que activa la guanilato ciclasa y aumenta el GMP cíclico, provocando vasodilatación venosa predominante. Esto reduce la precarga y el consumo de oxígeno del miocardio. A dosis mayores también pueden dilatar arterias coronarias (Brunton et al., 2018).

3. Moduladores del sistema simpático con efecto vasodilatador

- Algunos fármacos de otras clases (como los bloqueadores alfa-1 o los agonistas centrales alfa-2 como la clonidina) también tienen efecto vasodilatador, aunque no se clasifican estrictamente como vasodilatadores directos. Su acción se da por reducción del tono simpático sobre el músculo liso vascular.

Clasificación de los vasodilatadores

Los vasodilatadores pueden clasificarse según distintos criterios, pero la forma más útil en clínica es según su mecanismo de acción y el sitio vascular predominante donde actúan (arteriolas, venas o ambos). Esta clasificación permite entender sus aplicaciones terapéuticas y riesgos hemodinámicos (Whelton et al., 2018).

1. Según el sitio de acción vascular

Tabla 3. Según el sitio de acción vascular.

Tipo	Efecto predominante	Ejemplos
Arteriolares	Disminuyen la poscarga	Hidralazina, Minoxidil, Diazóxido
Venosos	Disminuyen la precarga	Nitroglicerina, Dinitrato de isosorbida
Mixtos	Disminuyen precarga y poscarga	Nitroprusiato de sodio, Prazosina, IECA

Fuente: Elaboración propia.

3. Según el mecanismo de acción

a) Donadores de óxido nítrico (NO)

Estos fármacos liberan óxido nítrico, un mediador endógeno que activa la guanilato ciclasa en el músculo liso vascular. Esto eleva los niveles de GMPc, desencadenando la desfosforilación de la miosina y provocando una relajación rápida y potente del vaso. Son particularmente eficaces en la vasodilatación venosa, aunque algunos tienen efecto arterial (Katzung et al., 2021).

- **Ejemplos:** nitroglicerina, dinitrato y mononitrato de isosorbida, nitroprusiato de sodio.

b) Bloqueadores de los canales de calcio (vasodilatadores de acción arterial)

Inhiben la entrada de calcio a través de los canales tipo L en el músculo liso vascular, reduciendo la contracción y favoreciendo la vasodilatación principalmente arterial. Su acción disminuye la resistencia periférica y la poscarga, siendo útiles en hipertensión y angina.

- **Ejemplos:** amlodipino, nifedipino, felodipino (dihidropiridinas).

c) Activadores de los canales de potasio

Estimulan la apertura de canales de potasio en la membrana del músculo liso vascular, provocando hiperpolarización de la célula. Esto impide la entrada de calcio y reduce la contracción, resultando en vasodilatación marcada.

- **Ejemplos:** minoxidil, diazóxido.

d) Inhibidores del sistema renina–angiotensina (vasodilatadores mixtos)

Actúan disminuyendo la formación o bloqueando la acción de la angiotensina II, un potente vasoconstrictor endógeno que incrementa la resistencia vascular y la secreción de aldosterona. Al reducir sus efectos, producen vasodilatación tanto arterial como venosa (Çelik, 2019).

- **Ejemplos:**

– **IECA:** enalapril, lisinopril.

– **ARA-II:** losartán, valsartán.

e) Vasodilatadores de acción directa

Relajan el músculo liso vascular mediante mecanismos intracelulares aún no completamente definidos, sin depender de receptores específicos. Su acción suele ser más intensa en el lecho arterial, y algunos tienen uso en situaciones de urgencia hipertensiva.

- **Ejemplos:** hidralazina, nitroprusiato de sodio.

f) Bloqueadores alfa-adrenérgicos periféricos

Inhiben de manera competitiva los receptores α1-adrenérgicos en la musculatura lisa vascular, reduciendo el tono vasomotor simpático y produciendo vasodilatación arterial y venosa. Son útiles en hipertensión arterial y en casos de hiperplasia prostática benigna por su efecto sobre el músculo liso prostático.

- **Ejemplos:** prazosina, doxazosina, terazosina.

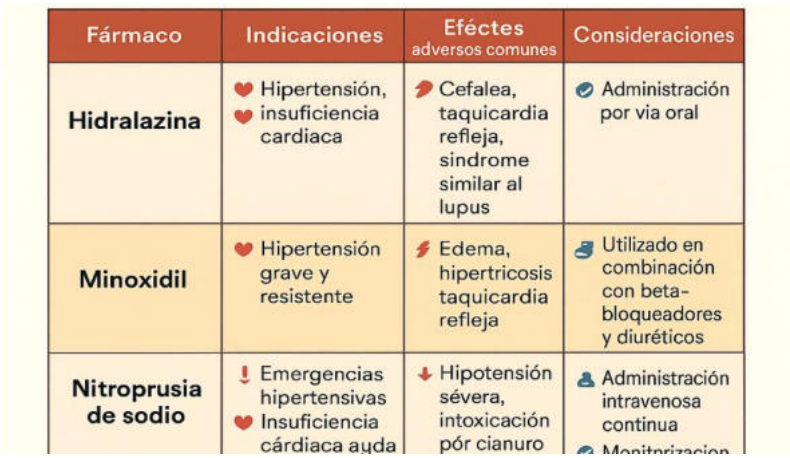
g) Agonistas alfa-2 centrales (vasodilatadores por reducción simpática)

Estimulan los receptores α2 en el sistema nervioso central, inhibiendo la descarga simpática hacia el corazón y los vasos sanguíneos. Esto provoca una disminución de la resistencia periférica y de la presión arterial, con un componente vasodilatador indirecto.

- **Ejemplos:** clonidina, metildopa.

Entre los vasodilatadores directos más utilizados en la práctica clínica se encuentran:

- Hidralazina: Actúa principalmente sobre las arteriolas, induciendo una potente vasodilatación. Su mecanismo exacto no está completamente elucidado, pero se cree que involucra la inhibición del calcio intracelular en el músculo liso vascular. Como se muestra en la Figura 10, este agente tiene un perfil clínico particular y se utiliza frecuentemente en combinación con betabloqueantes y diuréticos para contrarrestar la taquicardia refleja y la retención de líquidos que produce.
- Minoxidil: Prototipo de vasodilatador arteriolar potente. Abre canales de potasio sensibles al ATP, lo que estabiliza la membrana de la célula muscular lisa y produce relajación. Es reservado para casos de hipertensión severa o refractaria.
- Nitroprusiato de sodio: Agente de acción rápida que libera óxido nítrico (NO), estimulando la guanilato ciclasa e incrementando GMPc, lo que conduce a relajación muscular. Produce vasodilatación tanto arterial como venosa. Se emplea en situaciones de urgencia hipertensiva bajo monitoreo continuo (Brunton (et al., 2018). (figura 10)



Fármaco	Indicaciones	Eféctes adversos comunes	Consideraciones
Hidralazina	Hipertensión, insuficiencia cardiaca	Cefalea, taquicardia refleja, sindrome similar al lupus	Administración por via oral
Minoxidil	Hipertensión grave y resistente	Edema, hipertricosis taquicardia refleja	Utilizado en combinación con beta-bloqueadores y diuréticos
Nitroprusia de sodio	Emergencias hipertensivas Insuficiencia cárdiaca aguda	Hipotensión sévera, intoxicación pór cianuro	Administración intravenosa continua Monitorizacion

Figura 11. Comparación clínica y farmacológica entre hidralazina, minoxidil y nitroprusiato de sodio.

Fuente: Elaboración propia

Farmacodinamia

Los vasodilatadores producen su efecto terapéutico al inducir la relajación del músculo liso vascular, generando una disminución del tono vascular que puede predominar en arteriolas, vénulas o en ambos lechos. El resultado clínico es una disminución de la resistencia vascular periférica (poscarga), del retorno venoso (precarga) o de ambos parámetros, lo cual repercute directamente en la reducción de la presión arterial y en la mejoría de la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca.

La farmacodinamia varía según el tipo de vasodilatador y su mecanismo molecular, pero todos convergen en una acción final común: la disminución del calcio intracelular o la activación de segundos mensajeros que favorecen la vasodilatación.

1. Vasodilatadores arteriolares (ej. hidralazina, minoxidil)

Estos fármacos actúan principalmente sobre las arteriolas, provocando una reducción marcada de la resistencia vascular sistémica, lo cual disminuye la poscarga y facilita el trabajo del ventrículo izquierdo. Al reducir la presión contra la que el corazón debe bombear, mejoran el gasto cardíaco y alivian los síntomas de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, esta caída de presión puede activar mecanismos compensatorios como la taquicardia refleja y la retención de sodio y agua, motivo por el cual a menudo se combinan con diuréticos y betabloqueadores (Katzung et al., 2021).

2. Vasodilatadores venosos (ej. nitratos orgánicos)

Los nitratos, como la nitroglicerina, ejercen su efecto principalmente a nivel venoso, promoviendo la acumulación de sangre en la capacitancia venosa. Esto reduce el retorno venoso (precarga) y, en consecuencia, disminuye la tensión de la pared ventricular durante la diástole. Esta acción reduce el consumo miocárdico de oxígeno, siendo de especial utilidad en el tratamiento de la angina de pecho y la insuficiencia cardíaca congestiva. En dosis elevadas también pueden provocar vasodilatación arteriolar, ampliando su efecto hemodinámico (Brunton et al., 2018).

3. Vasodilatadores mixtos (ej. nitroprusiato de sodio, IECA, ARA-II)

Fármacos como el nitroprusiato actúan sobre arteriolas y venas, logrando una reducción simultánea de la precarga y la poscarga. Esto se traduce en una mejoría hemodinámica global, con reducción del consumo de oxígeno y del estrés sobre la pared miocárdica. El nitroprusiato es especialmente útil en crisis hipertensivas o en estados de descompensación aguda, ya que su efecto es rápido, potente y reversible con la suspensión del fármaco.

En el caso de los IECA y ARA-II, la vasodilatación resulta de la inhibición de la angiotensina II, un potente vasoconstrictor endógeno. Este grupo no actúa directamente sobre el músculo liso, sino que modula el tono vascular y la secreción de aldosterona, disminuyendo la presión arterial y protegiendo el miocardio y los riñones a largo plazo.

En conjunto, la farmacodinamia de los vasodilatadores depende de su selectividad vascular, intensidad de acción y mecanismo bioquímico, lo cual determina su indicación clínica y perfil de efectos secundarios. La comprensión de estos principios es esencial para un uso racional y seguro en patologías cardiovasculares complejas como la hipertensión severa, la angina de pecho y la insuficiencia cardíaca (Whelton et al., 2018).

Farmacocinética

Los vasodilatadores abarcan un grupo diverso de fármacos con propiedades farmacocinéticas variables, lo cual influye directamente en su inicio de acción, duración del efecto, vía de administración y necesidad de monitoreo clínico. Estas diferencias son clave para su elección según el contexto clínico: crisis hipertensivas, tratamiento crónico de hipertensión o manejo de insuficiencia cardíaca (Katzung et al., 2021).

1. Hidralazina

- **Absorción:** Se administra por vía oral, con una biodisponibilidad del 25-50%. La absorción puede verse afectada por el metabolismo hepático de primer paso.
- **Inicio de acción:** Entre 20 a 40 minutos por vía oral; más rápido por vía intravenosa (efecto en 5-15 minutos).
- **Metabolismo:** Hepático, por acetilación. Existen diferencias interindividuales según el fenotipo acetilador (rápido o lento), lo que condiciona la respuesta clínica y el riesgo de efectos adversos.
- **Eliminación:** Renal, en forma de metabolitos inactivos. Vida media corta (2-4 horas), pero el efecto vasodilatador puede persistir por más tiempo debido a la acumulación intracelular.
- **Consideración:** Requiere varias dosis al día si se usa por vía oral, a menos que se combine con otros antihipertensivos de acción prolongada.

2. **Minoxidil**

- **Absorción:** Buena absorción oral. Es un **profármaco**, que se activa en el hígado a minoxidil sulfato.
- **Inicio de acción:** 30 minutos a 1 hora.
- **Metabolismo:** Hepático, vía sulfotransferasas. Su efecto depende de esta biotransformación.
- **Eliminación:** Renal, como metabolitos inactivos.
- **Vida media:** 4 horas, pero el efecto antihipertensivo puede durar más de 24 horas, lo que permite su administración una vez al día.
- **Consideración:** Se utiliza solo en hipertensión severa resistente, y siempre en combinación con un betabloqueador y un diurético por sus efectos adversos.

3. **Nitroprusiato de sodio**

- **Administración:** Exclusivamente intravenosa, ya que es inactivo por vía oral.
- **Inicio de acción:** Inmediato (30 segundos), lo que lo hace ideal para emergencias hipertensivas o situaciones críticas.
- **Metabolismo:** Rápido, con liberación de óxido nítrico y cianuro; este último se convierte en tiocianato en el hígado.

- **Eliminación:** El tiocianato se elimina lentamente por vía renal; su acumulación puede ser tóxica, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

- **Vida media:** Muy corta (de segundos a minutos), lo que permite un control fino y titulado de la presión arterial.

- **Consideración:** Requiere monitorización hemodinámica continua, especialmente en infusiones prolongadas, por riesgo de toxicidad por cianuro o tiocianato.

Tabla 4. Comparación farmacocinética de hidralazina, minoxidil y nitroprusiato de sodio.

Característica	Hidralazina	Minoxidil	Nitroprusiato de sodio
Vía de administración	Oral e intravenosa	Oral	Exclusivamente intravenosa
Absorción	Oral con biodisponibilidad del 25–50%	Buena absorción oral; es un profármaco	Acción inmediata por vía IV
Inicio de acción	20–40 min (VO); 5–15 min (IV)	30–60 minutos	30 segundos
Metabolismo	Hepático (acetilación; variabilidad genética)	Hepático (sulfotransformación a metabolito activo)	Libera NO y cianuro; metabolismo hepático (a tiocianato)
Eliminación	Renal, como metabolitos inactivos	Renal, como metabolitos inactivos	Renal (eliminación lenta de tiocianato)

Vida media	2–4 horas	4 horas, pero efecto prolongado	Segundos a minutos
Duración del efecto	6–12 horas (prolongado por acumulación celular)	>24 horas	Mientras dura la infusión
Consideraciones clínicas	Requiere varias dosis al día	Uso combinado con betabloqueador y diurético	Monitorización continua por riesgo de toxicidad

Fuente: Elaboración propia.

Indicaciones clínicas de los vasodilatadores

Los vasodilatadores se utilizan en el tratamiento de diversas patologías cardiovasculares agudas y crónicas, dependiendo de su perfil farmacológico, sitio de acción vascular (arteriolar, venoso o mixto) y vía de administración. Aunque no suelen ser fármacos de primera línea en hipertensión crónica, desempeñan un papel clave en casos refractarios, crisis hipertensivas, insuficiencia cardíaca descompensada y situaciones clínicas especiales (Katzung et al., 2021).

1. Hipertensión arterial severa o resistente

- Hidralazina y minoxidil son útiles en el manejo de hipertensión arterial resistente a múltiples fármacos, particularmente en pacientes con deterioro progresivo de la función renal o aquellos que no toleran otros grupos antihipertensivos.

- Minoxidil se reserva para casos graves por su potente efecto vasodilatador y alto riesgo de retención hidrosalina y taquicardia

refleja, por lo que siempre debe usarse en combinación con un diurético de asa y un betabloqueador.

2. Crisis hipertensivas y emergencias hipertensivas

- El nitroprusiato de sodio es uno de los fármacos de elección en situaciones donde se requiere reducción inmediata y controlada de la presión arterial, como en:

– Disección aórtica

– Edema agudo de pulmón

– Hipertensión maligna

– Crisis hipertensiva en el postoperatorio cardiovascular

Su rápido inicio y corta duración permiten titulación precisa, pero requiere estricta monitorización hemodinámica y vigilancia de posibles efectos tóxicos (por cianuro o tiocianato).

3. Insuficiencia cardíaca congestiva

- La hidralazina en combinación con nitratos (como dinitrato de isosorbida) es especialmente útil en pacientes con intolerancia a IECA o ARA-II, y tiene una indicación específica en pacientes afrodescendientes con IC avanzada, como lo demostró el estudio A-HeFT. (Taylor et al., 2004)

- Esta combinación produce una reducción simultánea de la poscarga (hidralazina) y de la precarga (nitratos), lo que mejora el rendimiento cardíaco y alivia la congestión pulmonar y periférica.

4. Angina de pecho e insuficiencia coronaria

- Aunque no se incluyen como vasodilatadores clásicos, los nitratos (nitroglicerina, mononitrato de isosorbida) ejercen una potente acción venodilatadora que reduce la precarga y el consumo de oxígeno miocárdico, lo que los convierte en fármacos de primera línea en:

– Angina estable

– Síndrome coronario agudo

– Insuficiencia ventricular izquierda con hipertensión

5. Pre-eclampsia y crisis hipertensiva en el embarazo

- La hidralazina intravenosa es uno de los antihipertensivos de elección en emergencias hipertensivas obstétricas, ya que actúa rápidamente y tiene un buen perfil de seguridad fetal. Se utiliza principalmente en casos de pre-eclampsia severa o eclampsia.

Tabla 5. Indicaciones clínicas de los vasodilatadores.

Fármaco	Indicación clínica principal	Contexto de uso	Observaciones clínicas
Hidralazina	Hipertensión arterial severa o en embarazo	Oral (HTA crónica resistente) / IV (crisis hipertensiva obstétrica)	Puede causar taquicardia refleja; se combina con betabloqueadores.
Minoxidil	Hipertensión arterial resistente	Uso oral, en combinación con diurético y betabloqueador	Potente; se reserva para casos refractarios por sus efectos adversos.
Nitroprusiato de sodio	Crisis hipertensivas, edema agudo de pulmón, disección aórtica	Infusión intravenosa continua en UCI o urgencias	Inicio inmediato; requiere monitoreo por riesgo de toxicidad.
Nitroglicerina / Nitratos	Angina de pecho, insuficiencia cardíaca aguda, síndrome coronario agudo	Sublingual, IV o transdérmico según la urgencia	Vasodilatación venosa predominante; reduce precarga y consumo de O_2.
Hidralazina + nitratos	Insuficiencia cardíaca crónica (cuando IECA/ARA-II están contraindicados)	Tratamiento oral crónico	Especialmente útil en pacientes afrodescendientes (A-HeFT).

Fuente: Elaboración propia.

Efectos adversos y precauciones clínicas de los vasodilatadores

Aunque los vasodilatadores son fármacos eficaces en el manejo de diversas condiciones cardiovasculares, su uso conlleva riesgos importantes que deben ser considerados cuidadosamente. Estos efectos indeseados derivan principalmente de su capacidad para inducir una vasodilatación abrupta o sostenida, lo cual activa mecanismos compensatorios como la estimulación simpática o la retención de sodio y agua. Además, algunos presentan efectos tóxicos propios de su metabolismo, por lo que su uso debe individualizarse según el contexto clínico.

Hidralazina

La hidralazina es un vasodilatador arteriolar potente que puede provocar una taquicardia refleja marcada, así como retención hídrica, especialmente cuando se utiliza como monoterapia. Es frecuente la aparición de cefalea, rubor facial y congestión nasal, síntomas típicos de la vasodilatación sistémica. Uno de los efectos adversos más temidos es el desarrollo de un síndrome similar al lupus eritematoso sistémico, asociado al uso crónico, particularmente en pacientes acetiladores lentos. Por estas razones, se recomienda combinarla con un betabloqueador (para mitigar la taquicardia) y con un diurético (para controlar el volumen), y evitarla en personas con antecedentes de enfermedades autoinmunes. En tratamientos prolongados, es prudente monitorizar síntomas musculoesqueléticos y niveles de ANA (Katzung et al., 2021).

Minoxidil

Minoxidil, por su potencia como vasodilatador arteriolar, presenta un perfil de efectos adversos más acentuado. Puede inducir una retención importante de líquidos, que incluso puede desencadenar edema pulmonar si no se controla adecuadamente. Además, se asocia con taquicardia refleja intensa y, en casos raros, con derrame pericárdico, especialmente en tratamientos prolongados. Uno de sus efectos adversos más característicos es la hipertricosis (crecimiento excesivo de vello), más notoria en mujeres y en uso tópico. Por todo esto, minoxidil no debe usarse como monoterapia: se indica siempre en combinación con un betabloqueador y un diurético potente. Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada o con cardiopatía isquémica activa (Brunton et al., 2018).

Nitroprusiato de sodio

El nitroprusiato de sodio es un vasodilatador mixto extremadamente eficaz en situaciones de urgencia, pero su uso se asocia con riesgos clínicos importantes. Puede producir una hipotensión severa si se administra de forma inadecuada o sin monitoreo. Además, al metabolizarse en el organismo, libera iones de cianuro, que posteriormente se convierten en tiocianato en el hígado. La acumulación de estos compuestos puede causar toxicidad sistémica, manifestada por náuseas, vómitos, confusión, acidosis láctica, convulsiones o incluso muerte. Estas complicaciones son más frecuentes en pacientes con disfunción hepática o renal, o cuando se utilizan infusiones prolongadas. Por ello, el nitroprusiato solo debe administrarse en entornos

controlados (como UCI o quirófano), con monitoreo hemodinámico continuo, y la duración de su uso debe limitarse a un máximo de 48–72 horas. También es fundamental proteger la solución de la luz, ya que se degrada fácilmente.

Nitratos orgánicos

Los nitratos como la nitroglicerina o el dinitrato de isosorbida presentan efectos adversos previsibles, pero importantes. La cefalea intensa es muy común, debido a la vasodilatación cerebral, y suele mejorar con el tiempo o con reducción de dosis. También pueden provocar hipotensión ortostática y taquicardia refleja. Un aspecto clínico clave es el desarrollo de tolerancia (taquifilaxia), especialmente cuando se administran de forma continua sin periodos libres de fármaco. Para evitar este fenómeno, se recomienda establecer intervalos sin nitratos de al menos 8 a 12 horas al día. Por último, es fundamental evitar la combinación de nitratos con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (como sildenafil o tadalafilo), ya que puede desencadenarse una hipotensión grave potencialmente mortal.

En conjunto, los vasodilatadores requieren una prescripción cuidadosa, monitoreo clínico activo y, en muchos casos, combinación farmacológica para minimizar efectos adversos. Su selección debe basarse en la situación clínica específica, el perfil hemodinámico del paciente y la experiencia del médico tratante.

Consideraciones clínicas

El uso de vasodilatadores debe ser individualizado y generalmente en combinación con otros fármacos para mitigar sus efectos secundarios. Su rol es esencial en situaciones específicas, como la hipertensión resistente o la emergencia hipertensiva. El conocimiento de su farmacología, riesgos y beneficios permite su uso racional y seguro.

Interacciones farmacológicas de los vasodilatadores

El uso de vasodilatadores requiere una evaluación cuidadosa del esquema terapéutico del paciente, ya que estos fármacos pueden presentar interacciones farmacológicas significativas que potencian sus efectos, aumentan el riesgo de toxicidad o generan respuestas indeseadas. Estas interacciones pueden ser farmacodinámicas, cuando modifican el efecto final (por adición, antagonismo o sinergismo), o farmacocinéticas, cuando alteran su absorción, metabolismo o eliminación.

Hidralazina

La hidralazina, al ser un vasodilatador arteriolar potente, presenta interacciones principalmente farmacodinámicas:

- Con betabloqueadores: Esta combinación es habitual y deseable, ya que contrarresta la taquicardia refleja inducida por la hidralazina. No se considera una interacción adversa, sino una estrategia terapéutica racional.

- Con diuréticos: El uso conjunto es sinérgico y ayuda a controlar la retención de sodio y agua secundaria a la vasodilatación. Se recomienda en hipertensión resistente.

- Con otros antihipertensivos (IECA, ARA-II, antagonistas del calcio): Puede haber potenciación del efecto hipotensor, por lo que se debe ajustar la dosis y monitorizar la presión arterial.

- Con AINEs: El uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos puede disminuir el efecto antihipertensivo de la hidralazina, al reducir la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras a nivel renal.

Minoxidil

Minoxidil se utiliza en casos de hipertensión severa refractaria y debe manejarse con precaución por su perfil de interacciones:

- Con diuréticos de asa: Su uso conjunto es obligatorio, ya que minoxidil induce una retención hidrosalina potente. Furosemida suele ser la opción preferida.

- Con betabloqueadores: También se recomienda combinar con betabloqueadores para prevenir la taquicardia refleja intensa y la sobrecarga cardíaca.

- Con simpaticomiméticos (ej. pseudoefedrina): Se debe evitar esta combinación, ya que puede anular el efecto vasodilatador y precipitar crisis hipertensivas.

- Con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de MAO: Existe riesgo de potenciación de efectos vasodilatadores e hipotensión severa, por lo que se debe evitar o usar con extrema precaución.

Nitroprusiato de sodio

Debido a su uso exclusivo en situaciones críticas y su vida media extremadamente corta, el nitroprusiato tiene menos interacciones clínicamente relevantes, pero algunas consideraciones son importantes:

- Con antihipertensivos de acción prolongada: La combinación puede potenciar la hipotensión si no se titula adecuadamente. Al suspender el nitroprusiato, el efecto de otros fármacos puede persistir, provocando hipotensión tardía.

- Con inhibidores del metabolismo hepático (cimetidina, disulfiram): Podrían aumentar el riesgo de toxicidad por cianuro o tiocianato, aunque es una interacción rara.

- Con anestésicos generales (especialmente halotano): Puede haber potenciación de la hipotensión intraoperatoria, por lo que se requiere monitoreo estrecho.

- Con antidepresivos tricíclicos: Podría aumentar el riesgo de efectos cardiovasculares impredecibles.

Nitratos (nitroglicerina, dinitrato/mononitrato de isosorbida)

Los nitratos tienen varias interacciones de gran relevancia clínica, especialmente con fármacos vasodilatadores y drogas recreativas:

- Con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo): Esta es una interacción absolutamente contraindicada. La combinación puede provocar hipotensión grave y potencialmente mortal, ya que ambos potencian el GMPc intracelular. Debe existir un intervalo libre de al menos 24 a 48 horas entre ambos medicamentos.

- Con alcohol: El etanol puede potenciar la vasodilatación y la hipotensión ortostática, aumentando el riesgo de síncope.

- Con antihipertensivos o bloqueadores de calcio: Puede haber efecto aditivo hipotensor, sobre todo al inicio del tratamiento combinado.

- Con ergotamina o derivados del ergot: Existe riesgo de antagonismo vasoconstrictor, especialmente en pacientes con angina inestable.

Casos Clínicos

Caso clínico 1: Hidralazina en crisis hipertensiva en embarazo

Paciente: Mujer de 30 años, embarazada de 33 semanas, acude a emergencia con cefalea intensa, visión borrosa y cifras de presión arterial de 185/110 mmHg. Presenta edema en miembros inferiores y reflejos osteotendinosos exaltados. No tiene antecedentes previos de hipertensión.

Evaluación clínica: Se diagnostica pre-eclampsia severa. Requiere reducción urgente de la presión arterial para evitar complicaciones materno-fetales, pero sin comprometer la perfusión placentaria.

Manejo farmacológico: Se administra hidralazina intravenosa en bolos de 5-10 mg, ajustando la dosis cada 20 minutos según respuesta. Se observa disminución progresiva de la presión arterial sin signos de sufrimiento fetal.

Justificación: La hidralazina es segura en el embarazo, tiene acción predominantemente arteriolar y no produce vasodilatación venosa significativa, lo cual mantiene una adecuada perfusión uterina. Su efecto rápido la hace útil en contextos de urgencia obstétrica.

Caso clínico 2: Nitroprusiato en disección aórtica aguda

Paciente: Hombre de 62 años, hipertenso, acude con dolor torácico súbito, irradiado a la espalda, acompañado de diaforesis y ansiedad intensa. La presión arterial es de 220/130 mmHg. El ECG es normal, pero la radiografía muestra ensanchamiento mediastinal. Se sospecha disección aórtica tipo B.

Evaluación clínica: Se confirma el diagnóstico mediante angiotomografía. Se requiere disminuir rápidamente la presión arterial y la velocidad de eyección ventricular para limitar la progresión de la disección.

Manejo farmacológico: Se inicia infusión intravenosa continua de nitroprusiato de sodio junto con un betabloqueador (esmolol) para

prevenir la taquicardia refleja y reducir la contractilidad. Se monitoriza la presión de forma invasiva.

Justificación: El nitroprusiato tiene un inicio de acción casi inmediato, con efecto vasodilatador arteriolar y venoso, ideal para controlar cifras tensionales críticas. El betabloqueador previene la respuesta adrenérgica compensatoria. Se controla el tiempo de infusión para evitar toxicidad por cianuro o tiocianato.

2.2 Fármacos antianginosos

La angina de pecho es una manifestación clínica cardinal de la isquemia miocárdica, que refleja un desequilibrio entre la demanda de oxígeno del músculo cardíaco y su suministro coronario. Esta condición, asociada frecuentemente a enfermedad arterial coronaria, representa una de las principales causas de morbimortalidad cardiovascular a nivel global.

El tratamiento farmacológico de la angina se basa en el uso de fármacos antianginosos, cuyo objetivo es mejorar el aporte de oxígeno al miocardio o reducir su consumo, logrando así el alivio de los síntomas, la mejoría de la calidad de vida y, en algunos casos, la modificación del pronóstico. Estos medicamentos no solo controlan las crisis anginosas, sino que también permiten estabilizar la enfermedad coronaria y prevenir eventos cardiovasculares mayores cuando se usan adecuadamente (Yusuf et al., 2022).

Los fármacos antianginosos pueden clasificarse en grupos con mecanismos de acción diversos pero complementarios: los nitratos

orgánicos, que producen vasodilatación venosa y reducen la precarga; los betabloqueadores, que disminuyen la frecuencia y contractilidad cardíaca; los antagonistas del calcio, que reducen el tono vascular y la poscarga; y otros agentes como la ivabradina, la ranolazina o la trimetazidina, con mecanismos más específicos sobre el metabolismo miocárdico o la frecuencia cardíaca.

Este capítulo aborda de forma detallada el perfil farmacológico, indicaciones clínicas, efectos adversos, interacciones y aplicaciones terapéuticas de los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la angina de pecho, tanto estable como inestable, incluyendo su uso en combinación y en escenarios clínicos complejos. Comprender la farmacodinamia y farmacocinética de estos agentes, así como sus implicaciones clínicas, es fundamental para un manejo eficaz, racional y seguro del paciente con enfermedad coronaria crónica o síndrome coronario agudo (Çelik, 2019).

2.2.1 Nitritos y nitratos antianginosos

Los nitritos y nitratos orgánicos representan uno de los grupos más antiguos y eficaces en el tratamiento de la angina de pecho, con un papel consolidado tanto en el alivio de la crisis aguda como en la prevención de episodios isquémicos inducidos por el esfuerzo. Su valor terapéutico radica en su capacidad de reducir la demanda miocárdica de oxígeno, principalmente a través de la vasodilatación venosa, que disminuye la precarga y, en consecuencia, la tensión parietal ventricular (Katzung et al., 2021).

Si bien ya fueron abordados en el capítulo anterior como vasodilatadores de acción predominantemente venosa, en este apartado se analiza su aplicación específica en el contexto de la isquemia miocárdica, donde cumplen una función fundamental al mejorar el equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno del miocardio.

Además de reducir la precarga, los nitratos también ejercen un efecto vasodilatador coronario, especialmente sobre arterias epicárdicas estenosadas y colaterales, lo que favorece la redistribución del flujo coronario en zonas isquémicas. En dosis más elevadas, pueden provocar cierto grado de vasodilatación arteriolar, contribuyendo a disminuir la poscarga y potenciando su efecto antianginoso.

Su eficacia sintomática, el rápido inicio de acción en formulaciones sublinguales, y su utilidad en diversas formas clínicas de angina (estable, inestable, variante o angina nocturna), hacen de los nitratos orgánicos un recurso terapéutico clave. Sin embargo, su uso prolongado se ve limitado por fenómenos como la tolerancia (taquifilaxia) y la dependencia de períodos libres de nitratos, así como por interacciones peligrosas, especialmente con fármacos vasodilatadores del grupo de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, cuyo uso conjunto está absolutamente contraindicado.

Este apartado desarrollará el perfil clínico de los nitratos y nitritos orgánicos como antianginosos, incluyendo sus indicaciones específicas, formas de uso, efectos adversos, interacciones, precauciones y estrategias de combinación terapéutica, con énfasis en su aplicación

práctica en el manejo del paciente con enfermedad coronaria crónica o síndromes coronarios agudos (Whelton et al., 2018).

Mecanismo de acción de los nitritos y nitratos orgánicos (enfoque antianginoso)

Los nitritos y nitratos orgánicos actúan como donadores de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador endógeno que regula el tono vascular. Estos fármacos, una vez administrados, son metabolizados en los tejidos —especialmente en la pared vascular y en el músculo liso— para liberar NO, el cual activa la enzima guanilato ciclasa. Esta, a su vez, cataliza la conversión de GTP en GMP cíclico (GMPc), lo que conduce a una disminución del calcio intracelular, promoviendo la relajación del músculo liso vascular.

Desde el punto de vista antianginoso, este mecanismo genera varios efectos beneficiosos sobre la fisiología cardiovascular:

1. Vasodilatación venosa predominante (↓ precarga)

El efecto principal de los nitratos a dosis terapéuticas es la dilatación del sistema venoso, lo que produce acumulación de sangre en las venas periféricas y, por tanto, reduce el retorno venoso al corazón (precarga). Esta disminución del volumen ventricular en diástole reduce la tensión de la pared miocárdica y, como consecuencia, el consumo de oxígeno del miocardio.

2. Vasodilatación coronaria (↑ aporte de oxígeno)

Los nitratos dilatan las arterias coronarias epicárdicas, incluso en regiones parcialmente estenosadas. Además, mejoran la redistribución del flujo coronario hacia zonas subendocárdicas isquémicas, sobre todo en angina variante (de Prinzmetal), donde alivian el espasmo coronario.

3. Vasodilatación arteriolar (↓ poscarga, en dosis altas)

A dosis más elevadas, algunos nitratos también producen vasodilatación arteriolar, lo que reduce la resistencia vascular sistémica (poscarga). Esto facilita la eyección del ventrículo izquierdo y contribuye a disminuir aún más el trabajo cardíaco.

4. Reducción del estrés parietal y del consumo de oxígeno

Al reducir tanto la precarga como la poscarga, y mejorar la perfusión coronaria, los nitratos disminuyen el doble producto (frecuencia cardíaca x presión sistólica), parámetro que se correlaciona directamente con la demanda miocárdica de oxígeno.

En conjunto, el efecto antianginoso de los nitratos no se limita a la vasodilatación per se, sino que reside en su capacidad para modificar favorablemente la relación entre oferta y demanda de oxígeno del miocardio, lo cual los convierte en fármacos clave para el alivio sintomático de la isquemia miocárdica en sus distintas presentaciones clínicas.

Farmacodinamia de los nitritos y nitratos orgánicos (enfoque antianginoso)

Los nitratos orgánicos ejercen su efecto terapéutico principalmente a través de su capacidad para reducir la demanda miocárdica de oxígeno, mientras que en algunas condiciones también mejoran el aporte coronario. Estos efectos derivan de su acción como donadores de óxido nítrico (NO), lo que desencadena una cascada de señales intracelulares que culminan en la relajación del músculo liso vascular.

1. Reducción de la precarga

La acción farmacodinámica más relevante de los nitratos a dosis terapéuticas es la vasodilatación venosa, lo que incrementa la capacitancia venosa periférica. Este efecto produce una reducción significativa del retorno venoso (precarga), lo que conlleva a un menor volumen diastólico ventricular, disminución de la presión de llenado y, por ende, una menor tensión parietal ventricular durante la diástole. Esta cadena de eventos se traduce en una disminución del consumo de oxígeno del miocardio, efecto central en el alivio del dolor anginoso.

2. Disminución de la poscarga (a dosis altas)

En dosis más elevadas, los nitratos también provocan cierta vasodilatación arteriolar, lo cual reduce la resistencia vascular sistémica y la poscarga, es decir, la fuerza que el ventrículo debe vencer para eyectar sangre. Al reducirse la poscarga, el esfuerzo contráctil del corazón también disminuye, lo que colabora en la reducción del consumo miocárdico de oxígeno.

3. Redistribución del flujo coronario

Los nitratos dilatan las arterias coronarias epicárdicas, incluyendo aquellas parcialmente obstruidas por placas ateroscleróticas. Aunque no mejoran de forma directa el flujo coronario global en presencia de obstrucciones fijas, sí redistribuyen el flujo hacia las zonas subendocárdicas, que son las más vulnerables a la isquemia, especialmente durante el ejercicio o el estrés.

Este efecto es particularmente útil en pacientes con angina variante (de Prinzmetal), donde los nitratos logran abolir el espasmo coronario transitorio, restaurando el flujo y aliviando el dolor.

4. Reducción del doble producto

La suma de estos efectos produce una notable disminución del llamado doble producto (frecuencia cardíaca × presión arterial sistólica), un indicador indirecto del consumo de oxígeno del miocardio. Su reducción explica por qué los nitratos son efectivos tanto en la prevención como en el tratamiento de los episodios anginosos (Katzung et al., 2021).

Farmacocinética de los nitritos y nitratos orgánicos

Los nitritos y nitratos orgánicos presentan una farmacocinética variable según el tipo de compuesto y la vía de administración, lo que les permite adaptarse a diferentes necesidades clínicas: desde el alivio inmediato de una crisis anginosa, hasta la prevención sostenida de episodios isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria estable.

Su eficacia depende en gran medida de su absorción rápida, su biotransformación a óxido nítrico (NO) y de su capacidad para alcanzar concentraciones terapéuticas en el momento y la forma adecuados, ya sea para tratar una crisis o prevenirla.

1. Absorción y biodisponibilidad

- Los nitratos administrados por vía sublingual (como la nitroglicerina o el dinitrato de isosorbida) se absorben rápidamente a través de la mucosa oral, evitando el metabolismo hepático de primer paso, lo que permite un inicio de acción en 1 a 3 minutos. Esta vía es ideal para el tratamiento agudo de la angina.

- Cuando se administran por vía oral, su absorción gastrointestinal es adecuada, pero sufren extenso metabolismo de primer paso hepático, lo que reduce significativamente su biodisponibilidad sistémica. Por esta razón, las dosis orales suelen ser más altas que las sublinguales y tienen un inicio de acción más lento.

- En presentaciones transdérmicas (parches o pomadas de nitroglicerina), la absorción es más gradual y sostenida, lo que permite un efecto prolongado, útil en la profilaxis de la angina crónica estable, pero con riesgo de desarrollar tolerancia si no se establecen intervalos libres de fármaco.

2. Distribución

Los nitratos son compuestos lipofílicos, lo que facilita su rápida distribución en los tejidos, especialmente en el músculo liso vascular.

Su volumen de distribución es amplio, y su unión a proteínas plasmáticas es moderada.

3. Metabolismo

Los nitratos se metabolizan rápidamente en el hígado, principalmente por enzimas reductasas, a compuestos intermedios que finalmente liberan óxido nítrico (NO), el mediador clave de su efecto terapéutico. La nitroglicerina, por ejemplo, es degradada a mononitratos activos o inactivos dependiendo del metabolismo hepático.

Este proceso metabólico es el responsable de la vida media corta de muchos nitratos, lo que limita su efecto a corto plazo si no se usan en formulaciones de liberación sostenida.

4. Eliminación

Los metabolitos de los nitratos se eliminan por vía renal, principalmente como compuestos inactivos. En general, no requieren ajuste de dosis en insuficiencia renal leve a moderada, aunque su eficacia puede disminuir si existe insuficiencia hepática que afecte su biotransformación.

5. Inicio, duración y vida media (resumen clínico)

Tabla 6. Inicio, duración y vida media.

Fármaco	**Inicio de acción**	**Duración**	**Vida media**
Nitroglicerina sublingual	1–3 minutos	30–60 minutos	2–4 minutos
Dinitrato de isosorbida oral	15–40 minutos	4–6 horas	1–2 horas

Mononitrato de isosorbida (oral)	30–60 minutos	6–10 horas	4–6 horas	
Nitroglicerina transdérmica	30–60 minutos	12–24 horas	Prolongada sostenido)	(efecto

Fuente: Elaboración propia.

Consideraciones clínicas

- La selección de la vía de administración se basa en la urgencia del cuadro clínico: sublingual para crisis, oral o transdérmica para prevención.
- En el uso prolongado, es fundamental establecer intervalos libres de nitratos (generalmente por la noche) para evitar tolerancia.
- Las formulaciones de liberación sostenida deben usarse con precaución para evitar taquifilaxia y pérdida de eficacia terapéutica.

Clasificación de los nitratos orgánicos según forma farmacéutica y vía de administración

Los nitratos orgánicos están disponibles en múltiples presentaciones farmacéuticas, lo que permite adaptar su uso tanto al alivio inmediato de la crisis anginosa como a la prevención sostenida de episodios isquémicos. La elección de la forma y vía de administración se basa en la rapidez con la que se necesita el efecto, la duración deseada y el contexto clínico del paciente.

1. Formas sublinguales

La nitroglicerina y el dinitrato de isosorbida en tabletas o aerosoles sublinguales son la opción preferida para el tratamiento agudo. Su absorción rápida a través de la mucosa oral evita el metabolismo de primer paso hepático, logrando un inicio de acción en apenas 1 a 3 minutos. El efecto, sin embargo, es breve, de unos 30 a 60 minutos, lo que las hace ideales para cortar una crisis anginosa o administrarse profilácticamente antes de un esfuerzo físico que se sabe puede provocar dolor torácico.

2. Formas orales

El dinitrato y el mononitrato de isosorbida en tabletas de liberación convencional o prolongada se utilizan principalmente para la profilaxis de la angina estable crónica. Su absorción es más lenta que la vía sublingual, con un inicio de efecto en 15 a 60 minutos. El mononitrato, a diferencia del dinitrato, no sufre metabolismo hepático de primer paso, lo que le confiere mayor biodisponibilidad. La duración del efecto oscila entre 4 y 10 horas, dependiendo de la formulación.

3. Formas transdérmicas

La nitroglicerina en parches o pomadas ofrece una liberación sostenida del fármaco a través de la piel, proporcionando un efecto prolongado de hasta 12 a 24 horas. Esta vía es útil para la prevención en pacientes con enfermedad coronaria estable que requieren protección continua. Sin embargo, el uso prolongado sin interrupción favorece la aparición de tolerancia, por lo que se recomienda establecer intervalos libres de nitratos de 8 a 12 horas al día.

4. Administración intravenosa

La nitroglicerina intravenosa es de elección en situaciones críticas como la angina inestable, el síndrome coronario agudo o el edema agudo de pulmón. Su inicio de acción es prácticamente inmediato, en segundos o pocos minutos, y la duración del efecto depende de la velocidad de infusión, lo que permite un control preciso de la respuesta. Debido a su potencia y riesgo de hipotensión, requiere monitorización hemodinámica continua en un entorno hospitalario (Whelton et al., 2018)

Tabla 7. Clasificación de los nitratos orgánicos según forma farmacéutica y vía de administración.

Vía / Forma farmacéutica	Fármacos más usados	Inicio de acción	Duración del efecto	Uso clínico principal
Sublingual (tableta o spray)	Nitroglicerina, dinitrato de isosorbida	1–3 minutos	30–60 minutos	Alivio rápido de crisis anginosa; profilaxis previa a esfuerzo.
Oral (liberación convencional o prolongada)	Dinitrato y mononitrato de isosorbida	15–60 minutos	4–10 horas	Profilaxis de angina estable crónica.
Transdérmica (parche o pomada)	Nitroglicerina	30–60 minutos	12–24 horas	Prevención prolongada en enfermedad coronaria estable.
Intravenosa (infusión continua)	Nitroglicerina	Segundos – pocos minutos	Ajustable según infusión	Angina inestable, síndrome coronario agudo, edema agudo de

	pulmón, control de hipertensión perioperatoria.

Fuente: Elaboración propia.

Indicaciones clínicas

Los nitritos y nitratos orgánicos son fármacos fundamentales en el tratamiento de la isquemia miocárdica, utilizados tanto para el alivio inmediato de los síntomas como para la prevención de episodios anginosos. Su versatilidad en las formas farmacéuticas permite su empleo en contextos agudos, crónicos y de emergencia hospitalaria (Brunton et al., 2018).

1. Tratamiento agudo de la crisis anginosa

La nitroglicerina sublingual y el dinitrato de isosorbida sublingual son de primera elección para aliviar el dolor en la angina estable desencadenada por esfuerzo o estrés emocional. Su rápido inicio de acción (1–3 minutos) las convierte en herramientas clave para revertir la isquemia de forma eficaz.

2. Profilaxis inmediata antes de esfuerzo

En pacientes con angina estable predecible, la administración sublingual de nitratos antes de realizar una actividad física o emocional que habitualmente desencadena el dolor torácico puede prevenir el episodio isquémico.

3. Prevención a largo plazo de la angina estable crónica

Las formulaciones orales de dinitrato o mononitrato de isosorbida, así como los parches transdérmicos de nitroglicerina, se emplean en pacientes con enfermedad coronaria crónica para reducir la frecuencia de los episodios anginosos. No son útiles para aliviar una crisis ya establecida debido a su inicio de acción más lento.

4. Manejo de la angina inestable y síndromes coronarios agudos

La nitroglicerina intravenosa se utiliza en el contexto hospitalario para controlar el dolor isquémico en la angina inestable y otros síndromes coronarios agudos, particularmente cuando hay hipertensión o congestión pulmonar asociada. Su administración requiere monitorización hemodinámica.

5. Control de la angina vasoespástica (angina de Prinzmetal)

Los nitratos, tanto sublinguales como intravenosos, pueden aliviar el espasmo coronario característico de esta forma de angina, mejorando el flujo coronario y reduciendo el dolor.

6. Tratamiento del edema agudo de pulmón de origen cardíaco

La nitroglicerina intravenosa puede emplearse para reducir la precarga y aliviar la congestión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y presión venosa elevada.

En conjunto, los nitritos y nitratos orgánicos son fármacos de alto valor terapéutico en cardiología, pero su eficacia depende de una selección cuidadosa de la vía y la forma farmacéutica, así como de un uso racional

que evite la tolerancia y minimice los riesgos de hipotensión y efectos adversos (Katzung et al., 2021).

Efectos Adversos

La mayoría de los efectos adversos de los nitritos y nitratos orgánicos están relacionados con su potente acción vasodilatadora y con la liberación de óxido nítrico (NO), que modifica de forma significativa la hemodinámica sistémica y coronaria (Friedman & Granger, 2018).

Uno de los más característicos es la cefalea intensa, producida por la vasodilatación de los vasos meníngeos. Suele aparecer al inicio del tratamiento, especialmente con dosis altas o en pacientes no acostumbrados, y aunque tiende a disminuir con el uso continuado, en algunos casos puede ser lo suficientemente molesta como para afectar la adherencia.

La hipotensión arterial es otro efecto frecuente, que puede manifestarse como mareo o vértigo, sobre todo al ponerse de pie rápidamente (hipotensión ortostática). En pacientes con depleción de volumen o con tratamiento antihipertensivo concomitante, esta caída de la presión arterial puede ser más marcada y conducir incluso al síncope.

Como respuesta compensatoria a la vasodilatación, puede presentarse taquicardia refleja, que incrementa la demanda de oxígeno del miocardio y, en algunos casos, puede contrarrestar parcialmente el beneficio antianginoso. Por este motivo, en ciertas situaciones se combinan los nitratos con betabloqueadores para minimizar este efecto.

También son comunes el rubor facial y la sensación de calor, consecuencia de la vasodilatación cutánea, así como náuseas o malestar abdominal en algunos pacientes, generalmente leves y transitorios.

En circunstancias excepcionales, especialmente con dosis muy altas o infusión prolongada de nitritos, puede aparecer metahemoglobinemia, una condición en la que la hemoglobina pierde su capacidad normal de transportar oxígeno, provocando cianosis y síntomas de hipoxia tisular (Jeon, 2018).

Por último, un aspecto clínicamente relevante no tanto por ser un "efecto adverso" agudo, sino por afectar su eficacia, es la tolerancia o taquifilaxia. Con el uso continuo y sin periodos libres, los nitratos pierden progresivamente su capacidad vasodilatadora, lo que obliga a establecer intervalos libres de fármaco de 8 a 12 horas para recuperar su efecto (Awwad et al., 2017).

Contraindicaciones de los nitritos y nitratos orgánicos

El uso de nitritos y nitratos orgánicos, aunque altamente eficaz en el alivio de la angina, está limitado en ciertas situaciones clínicas debido al riesgo de provocar efectos graves o incluso comprometer la vida del paciente.

La contraindicación absoluta más importante es su uso concomitante con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (como sildenafil, tadalafil o vardenafil). Esta combinación produce una acumulación excesiva de GMPc dentro del músculo liso vascular, lo que puede desencadenar una hipotensión profunda y potencialmente mortal. Por esta razón, se exige

un intervalo libre mínimo de 24 horas para sildenafil y vardenafil, y de 48 horas para tadalafil, antes de administrar nitratos (Gori & Parker, 2002).

Tampoco deben utilizarse en pacientes con hipotensión arterial severa o estado de shock, ya que la reducción adicional de la presión comprometería la perfusión coronaria y sistémica. De igual forma, en el infarto agudo de miocardio con compromiso del ventrículo derecho, donde el gasto cardíaco depende en gran parte del retorno venoso, la vasodilatación venosa provocada por los nitratos puede precipitar un colapso circulatorio (Ibanez et al., 2018).

Otra situación en la que se desaconseja su uso es la hipertensión intracraneal, ya que la vasodilatación cerebral puede aumentar aún más la presión dentro del cráneo, lo que resulta peligroso en casos de traumatismo craneoencefálico, hemorragia o edema cerebral.

Aunque poco frecuente, la alergia o hipersensibilidad a los nitratos es una contraindicación, especialmente con preparados tópicos que pueden causar reacciones cutáneas graves. En pacientes con anemia grave, su uso también es riesgoso, ya que puede reducir aún más la capacidad de transporte de oxígeno, y en dosis altas o uso prolongado de nitritos existe la posibilidad de inducir metahemoglobinemia.

En definitiva, antes de iniciar el tratamiento con nitratos es fundamental valorar el estado hemodinámico, la presencia de fármacos contraindicados y las condiciones clínicas subyacentes, para garantizar un uso seguro y evitar complicaciones potencialmente serias.

Tabla 8. Efectos adversos y contraindicaciones de los nitritos y nitratos orgánicos.

Categoría	Detalle
Efectos adversos frecuentes	- Cefalea por vasodilatación meníngea. - Hipotensión ortostática y mareo. - Rubor facial y sensación de calor.- Náuseas o malestar abdominal.
Efectos adversos menos frecuentes	- Taquicardia refleja que aumenta el consumo de O_2. - Metahemoglobinemia (raro, en dosis altas o uso prolongado).
Efectos adversos relacionados con el uso crónico	- Tolerancia o taquifilaxia, pérdida progresiva de eficacia. - Necesidad de intervalos libres de 8–12 horas.
Contraindicaciones absolutas	- Uso concomitante con inhibidores de la PDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) → riesgo de hipotensión grave. - Hipotensión arterial severa o shock. - Infarto de miocardio con compromiso de ventrículo derecho.
Contraindicaciones relativas	- Hipertensión intracraneal o traumatismo craneoencefálico. - Anemia grave. - Alergia o hipersensibilidad a nitratos. - Uso prolongado de nitritos → riesgo de metahemoglobinemia.

Fuente: Elaboración propia.

Interacciones y precauciones

El uso de nitritos y nitratos orgánicos requiere especial atención a posibles interacciones medicamentosas, ya que su potente acción vasodilatadora puede potenciarse o verse modificada por otros fármacos. La interacción más peligrosa y conocida es con los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 —como sildenafil, tadalafil o vardenafil—, cuya combinación está absolutamente contraindicada. Ambos fármacos actúan aumentando los niveles de GMPc, lo que

provoca una vasodilatación excesiva y una caída abrupta de la presión arterial, con riesgo de síncope, shock o incluso muerte. (Sandesara et al., 2018) Por ello, es indispensable respetar un intervalo libre de al menos 24 horas para sildenafil y vardenafil, y 48 horas para tadalafil antes de administrar nitratos (Lau & McAlister, 2021).

La administración conjunta con otros antihipertensivos o vasodilatadores —incluyendo bloqueadores alfa, calcioantagonistas, IECA, ARA-II y diuréticos— puede producir una disminución aditiva de la presión arterial, especialmente en pacientes de edad avanzada o con depleción de volumen. En estos casos, se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis y una monitorización estrecha de la presión arterial (O'Gara et al., 2013). El alcohol, por su parte, también potencia el efecto vasodilatador, favoreciendo mareos e hipotensión, por lo que se aconseja evitar su consumo durante el tratamiento.

Otra interacción relevante es con los ergotamínicos, como la ergotamina y la dihidroergotamina, que pueden antagonizar la vasodilatación coronaria producida por los nitratos, reduciendo su eficacia en el control de la angina. (Weichert et al., 2018) Asimismo, fármacos que modifican el metabolismo hepático —como la rifampicina o la fenitoína (inductores) y la eritromicina o el ketoconazol (inhibidores)— pueden alterar los niveles plasmáticos de nitratos, afectando su respuesta clínica.

En cuanto a las precauciones de uso, la más importante es la tolerancia o taquifilaxia, un fenómeno en el que la eficacia del fármaco disminuye progresivamente con la administración continua. Para prevenirlo, se recomiendan intervalos libres de nitratos de 8 a 12 horas cada día,

normalmente durante la noche. La hipotensión arterial y la taquicardia refleja son otros riesgos, sobre todo en pacientes ancianos o polimedicados, por lo que se aconseja iniciar el tratamiento con dosis bajas e incrementarlas de forma gradual.

En pacientes con hipovolemia no corregida, la reducción súbita de la precarga puede precipitar un colapso circulatorio, mientras que en el infarto agudo de miocardio con compromiso del ventrículo derecho el uso de nitratos puede agravar la caída del gasto cardíaco. De igual forma, en situaciones de hipertensión intracraneal, la vasodilatación cerebral inducida por estos fármacos puede empeorar la presión intracraneal, por lo que se deben evitar en casos de traumatismo o hemorragia cerebral activa. Finalmente, en pacientes con insuficiencia hepática el metabolismo de primer paso puede verse alterado, lo que modifica la biodisponibilidad y obliga a un ajuste individualizado de la dosis.

En resumen, el manejo seguro de los nitritos y nitratos orgánicos no se limita a conocer su eficacia antianginosa, sino que exige una valoración minuciosa de posibles interacciones, comorbilidades y condiciones clínicas que puedan amplificar sus riesgos (Awwad et al., 2017).

Casos Clínicos

Caso clínico 1 – Crisis anginosa durante actividad física

Juan, de 62 años, con antecedentes de angina estable crónica y buen control con mononitrato de isosorbida oral, acude a una caminata recreativa. A mitad del recorrido, comienza con dolor opresivo retroesternal, irradiado al brazo izquierdo, que reconoce como su dolor

habitual. No presenta sudoración fría ni disnea severa, pero describe la molestia como de intensidad moderada.

Juan lleva consigo comprimidos de nitroglicerina sublingual, que administra de inmediato. El dolor cede en menos de 3 minutos y no reaparece durante el resto del paseo. En la consulta posterior, se le recuerda la importancia de llevar siempre el medicamento, utilizarlo ante la primera señal de angina y, de ser posible, administrarlo en reposo y en posición sentada para reducir el riesgo de hipotensión.

Comentario clínico: Este caso ilustra el uso de **nitroglicerina sublingual** como fármaco de elección en el manejo rápido de una crisis anginosa, gracias a su inicio de acción en 1–3 minutos y su corta duración, ideal para abortar episodios transitorios de isquemia.

Caso clínico 2 – Angina inestable en urgencias

María, de 58 años, hipertensa y con dislipidemia, acude a urgencias por dolor torácico en reposo de 20 minutos de duración. Su presión arterial es de 150/90 mmHg, frecuencia cardíaca 96 lpm, y saturación de oxígeno 96%. El electrocardiograma muestra infradesnivel del ST en derivaciones anteriores.

Se decide iniciar tratamiento con nitroglicerina intravenosa para controlar el dolor y reducir la poscarga, ajustando la velocidad de infusión según respuesta y tolerancia. María experimenta un alivio significativo en pocos minutos, con descenso de la presión arterial a 125/80 mmHg sin síntomas de hipotensión.

Comentario clínico: La nitroglicerina IV es útil en el manejo de la angina inestable y el síndrome coronario agudo, especialmente cuando se asocia hipertensión o congestión pulmonar, ya que permite un control preciso y rápido de la vasodilatación.

Caso clínico 3 – Angina vasoespástica nocturna

Pedro, de 50 años, sin factores de riesgo cardiovascular clásicos, consulta por episodios de dolor torácico nocturno que lo despiertan, con alivio espontáneo en pocos minutos. El ECG durante uno de estos episodios muestra elevación transitoria del ST, que se normaliza después. La coronariografía revela arterias sin obstrucciones significativas, pero con espasmo coronario inducible.

Se diagnostica angina de Prinzmetal y se inicia tratamiento preventivo con dinitrato de isosorbida oral y un antagonista de calcio. Además, se le indica el uso de nitroglicerina sublingual en caso de episodio agudo. En el seguimiento, Pedro refiere desaparición de los dolores y mejor calidad de sueño.

Comentario clínico: En la angina vasoespástica, los nitratos actúan relajando el músculo liso coronario y aliviando el espasmo, tanto en prevención como en tratamiento agudo, especialmente cuando se combinan con calcioantagonistas.

2.2.2 Bloqueadores betaadrenérgicos

Los bloqueadores betaadrenérgicos (también denominados betabloqueadores) constituyen un grupo farmacológico que actúa inhibiendo de forma competitiva los receptores β-adrenérgicos del

sistema nervioso simpático. Estos receptores, ubicados principalmente en el corazón (β_1), el músculo liso vascular y bronquial (β_2), así como en otros tejidos, median los efectos de las catecolaminas endógenas —adrenalina y noradrenalina— sobre la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica, la conducción auriculoventricular y el tono vascular (Harada et al., 2019).

Desde su introducción clínica en la década de 1960, los betabloqueadores se han consolidado como pilares en el tratamiento de múltiples patologías cardiovasculares, incluyendo hipertensión arterial, angina de pecho, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca crónica estable y determinadas arritmias supraventriculares y ventriculares. (McDonnell et al., 2020) Además, poseen aplicaciones en áreas no cardiovasculares, como el control de síntomas en hipertiroidismo, prevención de migraña y manejo de ansiedad de origen somático (Wiysonge et al., 2017).

Su relevancia clínica radica no solo en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, sino también en su capacidad para mejorar la calidad de vida de pacientes con sobrecarga simpática. Sin embargo, la elección del betabloqueador adecuado requiere considerar su selectividad por receptores β_1 o β_2, su capacidad para producir vasodilatación, su liposolubilidad y sus propiedades farmacocinéticas, ya que estas características influyen directamente en la eficacia terapéutica y en el perfil de seguridad.

En el contexto actual de la farmacoterapia cardiovascular, los betabloqueadores representan un ejemplo claro de cómo la modulación

precisa de la respuesta autonómica puede traducirse en beneficios clínicos significativos, siempre que se utilicen bajo criterios individualizados y con un adecuado seguimiento.

Clasificación de los betabloqueantes

Los bloqueadores betaadrenérgicos se clasifican atendiendo a diversas características farmacológicas que influyen en su eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica. Esta clasificación permite seleccionar el fármaco más adecuado para cada paciente, optimizando los resultados terapéuticos (Dondo et al., 2017).

1. **Según su selectividad por receptores β-adrenérgicos**

- **Cardioselectivos (β_1 selectivos):** actúan preferentemente sobre los receptores β_1 del corazón, reduciendo la frecuencia y contractilidad con menor riesgo de broncoconstricción. Ejemplos: atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, nebivolol.

- **No selectivos:** bloquean tanto receptores β_1 como β_2, lo que añade riesgo de broncospasmo en pacientes susceptibles, pero puede ser útil en indicaciones como hipertensión portal o temblor esencial. Ejemplos: propranolol, nadolol, timolol, sotalol.

2. **Según su generación**

- **Primera generación (no selectivos):** propranolol, nadolol, timolol, sotalol.

- **Segunda generación (cardioselectivos):** atenolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol.

- **Tercera generación (con propiedades vasodilatadoras):** carvedilol (bloqueo adicional de receptores α_1), labetalol (bloqueo β y α_1), nebivolol (estimulación de liberación de óxido nítrico). Estos ofrecen beneficios adicionales en hipertensión y disfunción endotelial.

3. Según la presencia de actividad simpaticomimética intrínseca (ASI)

- **Con ASI:** estimulan parcialmente los receptores β mientras los bloquean, reduciendo bradicardia y depresión miocárdica excesiva; útiles en pacientes con frecuencia basal baja. Ejemplos: pindolol, acebutolol.

- **Sin ASI:** ejercen bloqueo puro, con mayor efecto reductor de frecuencia y contractilidad; son los más utilizados en cardiología.

4. Según su liposolubilidad

- **Liposolubles:** atraviesan la barrera hematoencefálica, con metabolismo hepático y mayor efecto sobre el SNC, útil en migraña y ansiedad, aunque con más riesgo de efectos centrales. Ejemplos: propranolol, metoprolol, carvedilol.

- **Hidrosolubles:** menor paso al SNC, excreción renal y perfiles más predecibles en insuficiencia hepática. Ejemplos: atenolol, nadolol, sotalol.

Esta clasificación no es meramente académica; tiene un valor clínico real, ya que permite ajustar la elección del betabloqueador según la

patología de base, comorbilidades y objetivos terapéuticos, maximizando la eficacia y reduciendo riesgos.

Tabla 9. Clasificación de los bloqueadores betaadrenérgicos

Criterio	Categorías	Características principales	Ejemplos
Selectividad	**Cardioselectivos (β_1)**	Actúan preferentemente sobre el corazón, menor riesgo de broncospasmo	Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Esmolol, Nebivolol
	No selectivos (β_1 y β_2)	Bloquean receptores cardíacos y bronquiales; útiles en hipertensión portal, temblor esencial	Propranolol, Nadolol, Timolol, Sotalol
Generación	**Primera**	No selectivos, sin propiedades vasodilatadoras	Propranolol, Nadolol, Timolol, Sotalol
	Segunda	Cardioselectivos, mejor perfil respiratorio	Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Esmolol
	Tercera	Vasodilatadores (bloqueo α_1 o liberación de NO)	Carvedilol, Labetalol, Nebivolol
Actividad simpaticomimética intrínseca (ASI)	**Con ASI**	Estimulan parcialmente mientras bloquean;	Pindolol, Acebutolol

		menor riesgo de bradicardia excesiva	
	Sin ASI	Bloqueo puro, más potente sobre frecuencia y contractilidad	La mayoría de uso cardiovascular
Liposolubilidad	**Liposolubles**	Cruzan barrera hematoencefálica; metabolismo hepático; más efectos en SNC	Propranolol, Metoprolol, Carvedilol
	Hidrosolubles	Menor paso al SNC; excreción renal; menor riesgo de efectos centrales	Atenolol, Nadolol, Sotalol

Fuente: Elaboración propia.

Mecanismo de acción

Los bloqueadores betaadrenérgicos ejercen su efecto principal mediante la inhibición competitiva y reversible de los receptores β-adrenérgicos, interfiriendo con la unión de las catecolaminas endógenas —adrenalina y noradrenalina— liberadas por el sistema nervioso simpático. Esta acción impide la activación de la adenilato ciclasa mediada por proteínas Gs, reduciendo la producción intracelular de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), un segundo mensajero clave en la regulación del calcio intracelular y, por ende, de la contractilidad y la frecuencia cardíaca (Rang et al., 2019).

En el miocardio, especialmente a través del bloqueo de receptores β_1, se produce una disminución de la cronotropía (frecuencia cardíaca),

inotropía (fuerza de contracción) y dromotropía (velocidad de conducción auriculoventricular). Esto se traduce en una menor demanda de oxígeno por el corazón, un efecto crucial en la prevención y el tratamiento de la isquemia miocárdica.

A nivel vascular y bronquial, el bloqueo de los receptores β_2 inhibe la relajación del músculo liso mediada por catecolaminas, lo que puede producir vasoconstricción periférica y broncoconstricción; este efecto explica la contraindicación relativa en pacientes con asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Salpeter et al., 2005).

Algunos betabloqueadores poseen actividad simpaticomimética intrínseca (ASI), lo que significa que pueden ejercer una leve estimulación parcial del receptor al mismo tiempo que bloquean la acción de las catecolaminas, reduciendo así el riesgo de bradicardia o depresión excesiva de la contractilidad. (Pereira et al., 2020). Otros, como los de tercera generación (por ejemplo, carvedilol y nebivolol), presentan propiedades vasodilatadoras adicionales, ya sea por bloqueo simultáneo de receptores α_1 o por aumento de la liberación de óxido nítrico endotelial.

En conjunto, la acción farmacológica de los betabloqueadores se centra en modular la hiperactividad simpática que caracteriza a muchas enfermedades cardiovasculares, logrando una reducción sostenida de la carga hemodinámica y una estabilización eléctrica del corazón.

Farmacodinamia

La farmacodinamia de los bloqueadores betaadrenérgicos refleja directamente los efectos fisiológicos derivados de la inhibición de los receptores β-adrenérgicos, modulando la actividad del sistema nervioso simpático en distintos órganos y sistemas.

En el sistema cardiovascular, el bloqueo de los receptores β_1 cardiacos reduce la frecuencia (efecto cronotrópico negativo), la fuerza de contracción (efecto inotrópico negativo) y la velocidad de conducción auriculoventricular (efecto dromotrópico negativo). Esta triple acción disminuye el consumo miocárdico de oxígeno, mejora el balance entre aporte y demanda y estabiliza la actividad eléctrica del corazón, lo que contribuye a prevenir arritmias (Triposkiadis et al., 2022).

En pacientes con angina de pecho, estos efectos prolongan el tiempo de llenado diastólico y mejoran la perfusión coronaria. En la insuficiencia cardíaca crónica estable, ciertos betabloqueadores (como carvedilol, bisoprolol o metoprolol de liberación prolongada) han demostrado mejorar la fracción de eyección y reducir la mortalidad, al contrarrestar el remodelado adverso inducido por el exceso de catecolaminas (J. J. V. McMurray et al., 2014).

En el sistema vascular periférico, los betabloqueadores sin actividad vasodilatadora pueden aumentar ligeramente la resistencia vascular por bloqueo β_2, aunque con uso crónico esta respuesta suele atenuarse. Los de tercera generación (nebivolol, carvedilol) añaden un efecto vasodilatador que mejora la tolerancia periférica.

En el sistema nervioso central, aquellos lipofílicos (propranolol, metoprolol) atraviesan la barrera hematoencefálica y pueden disminuir

la descarga simpática central, contribuyendo a la reducción de la presión arterial y al control de síntomas como temblor esencial o ansiedad somática (Harada et al., 2019).

En el riñón, el bloqueo de receptores β_1 yuxtaglomerulares reduce la liberación de renina, modulando así el sistema renina–angiotensina–aldosterona y favoreciendo la disminución de la presión arterial a largo plazo.

En resumen, la farmacodinamia de los betabloqueadores se caracteriza por un control global de la respuesta simpática, con beneficios tanto hemodinámicos como antiarrítmicos y de protección cardíaca, siendo estos efectos más o menos marcados según la selectividad, la liposolubilidad y la presencia de propiedades adicionales de cada molécula.

Farmacocinética

La farmacocinética de los bloqueadores betaadrenérgicos presenta variaciones significativas entre las distintas moléculas, lo que condiciona su selección clínica. Sin embargo, comparten ciertos patrones generales en cuanto a absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

Tras su administración oral, la mayoría se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, aunque su biodisponibilidad puede verse limitada por un metabolismo de primer paso hepático variable. Este fenómeno es particularmente marcado en fármacos como propranolol y metoprolol, que muestran biodisponibilidades entre el 25–50 %, mientras que otros

como atenolol o nadolol presentan una absorción más predecible y estable (McDonnell et al., 2020).

La distribución depende en gran medida de su liposolubilidad. Los betabloqueadores lipofílicos (propranolol, metoprolol) atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, lo que les confiere efectos centrales pero también mayor riesgo de RAM como fatiga, insomnio o pesadillas. Los hidrofílicos (atenolol, sotalol) permanecen más en el compartimento plasmático y tisular periférico, con menor penetración en el SNC, lo que reduce estos efectos.

El metabolismo ocurre principalmente en el hígado, mediado por enzimas del citocromo P450 (sobre todo CYP2D6 y CYP1A2), lo que implica posibles interacciones farmacológicas y variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas. Algunos betabloqueadores, como esmolol, son metabolizados rápidamente por esterasas plasmáticas, lo que les confiere una vida media extremadamente corta y utilidad en situaciones agudas.

La eliminación puede ser predominantemente hepática (propranolol, metoprolol, carvedilol) o renal (atenolol, nadolol). Este aspecto es clave para ajustar dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Por ejemplo, atenolol requiere reducción de dosis en insuficiencia renal moderada o grave, mientras que propranolol demanda ajustes en cirrosis avanzada.

La vida media varía ampliamente: desde minutos (esmolol, ~9 min) hasta más de 20 horas (nadolol), lo que influye directamente en la frecuencia de administración. Los de vida media prolongada favorecen

la dosificación una vez al día, mejorando la adherencia terapéutica (Wiysonge et al., 2017).

En conjunto, el perfil farmacocinético de cada betabloqueador determina su inicio de acción, duración de efecto y adecuación a distintos escenarios clínicos, haciendo imprescindible considerar estas propiedades para optimizar la terapia individualizada.

Indicaciones clínicas

Los bloqueadores betaadrenérgicos son fármacos versátiles cuya eficacia clínica se extiende a un amplio espectro de patologías cardiovasculares y algunas no cardiovasculares, siempre bajo un uso racional e individualizado.

En el ámbito cardiovascular, su papel es especialmente relevante en:

- Hipertensión arterial: indicados como parte del tratamiento combinado o en monoterapia cuando existe otra indicación concomitante, como angina, infarto previo o taquiarritmias. Reducen la presión arterial al disminuir el gasto cardíaco y modular el sistema renina–angiotensina–aldosterona. (Whelton et al., 2018)

- Angina de pecho estable y angina postinfarto: disminuyen la demanda de oxígeno del miocardio, mejoran la tolerancia al esfuerzo y reducen la frecuencia de episodios isquémicos.

- Infarto agudo de miocardio y prevención secundaria: administrados en fases tempranas y mantenidos a largo plazo,

reducen la mortalidad, previenen reinfartos y disminuyen la incidencia de arritmias ventriculares graves.

- Insuficiencia cardíaca crónica estable: ciertos betabloqueadores con evidencia clínica (carvedilol, bisoprolol, metoprolol succinato) mejoran la fracción de eyección, reducen hospitalizaciones y aumentan la supervivencia.

- Arritmias cardíacas: especialmente útiles en taquiarritmias supraventriculares, fibrilación y aleteo auricular para control de la frecuencia ventricular, así como en arritmias ventriculares asociadas a isquemia (Triposkiadis et al., 2022).

- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva: atenúan la contractilidad y favorecen el llenado diastólico, reduciendo gradientes obstructivos.

- Síndrome de QT largo congénito: disminuyen la probabilidad de arritmias malignas y muerte súbita.

Fuera de la cardiología, su uso se extiende a:

- Hipertiroidismo y crisis tiroidea: control sintomático de taquicardia, temblor y ansiedad, además de reducir la conversión periférica de T4 a T3 (propranolol).

- Prevención de migraña: disminuyen la frecuencia e intensidad de las crisis (propranolol, metoprolol) (Kuo, 2019).

- Temblor esencial: mejoran el control motor fino, especialmente con propranolol.

- Ansiedad de origen somático: reducen síntomas autonómicos como taquicardia, sudoración y temblor.

- Profilaxis de hemorragia digestiva alta en hipertensión portal: propranolol y nadolol disminuyen la presión en el sistema porta y el riesgo de sangrado por varices esofágicas (Rinawi et al., 2016).

En todos los casos, la indicación debe basarse en la evaluación integral del paciente, considerando la selectividad del fármaco, su perfil farmacocinético y posibles contraindicaciones para garantizar el máximo beneficio clínico con el menor riesgo posible.

Principales Medicamentos y Usos Clínicos

Dentro de los bloqueadores betaadrenérgicos, existen numerosas moléculas con perfiles farmacológicos distintos que permiten adaptar su uso a necesidades clínicas específicas. La elección depende de su selectividad, propiedades adicionales, farmacocinética y evidencia disponible para cada indicación.

- **Propranolol:** prototipo de los betabloqueadores no selectivos. Se emplea en hipertensión arterial, angina de pecho, prevención secundaria postinfarto, control de síntomas en hipertiroidismo, prevención de migraña, temblor esencial y profilaxis de hemorragia por hipertensión portal. Su liposolubilidad le permite actuar sobre el SNC, lo que explica su utilidad en migraña y ansiedad, pero también aumenta el riesgo de efectos centrales (Kuo, 2019).

- **Atenolol:** cardioselectivo, hidrosoluble y de eliminación renal. Indicado en hipertensión, angina de pecho y prevención postinfarto. Por su baja penetración al SNC, es una opción para pacientes que requieren minimizar efectos adversos centrales.

- **Metoprolol:** cardioselectivo, lipofílico y metabolizado en hígado. Usado ampliamente en hipertensión, angina, postinfarto, insuficiencia cardíaca crónica estable y control de frecuencia en fibrilación auricular. Disponible en formulaciones de liberación inmediata y prolongada.

- **Bisoprolol:** cardioselectivo con alta biodisponibilidad oral y vida media prolongada. Fármaco de elección, junto con carvedilol y metoprolol succinato, en insuficiencia cardíaca crónica estable con disfunción sistólica (Triposkiadis et al., 2022).

- **Carvedilol:** bloqueador no selectivo de receptores β con acción adicional sobre receptores α_1, lo que le confiere efecto vasodilatador. Indicado en insuficiencia cardíaca crónica estable, hipertensión y postinfarto con disfunción ventricular. Su acción antioxidante y sobre el remodelado cardíaco es clínicamente relevante.

- **Nebivolol:** cardioselectivo de tercera generación que estimula la liberación de óxido nítrico endotelial, produciendo vasodilatación. Útil en hipertensión y en pacientes con disfunción endotelial o enfermedad vascular periférica.

- **Esmolol:** cardioselectivo de vida media muy corta (≈9 min) metabolizado por esterasas plasmáticas. Utilizado exclusivamente en el ámbito hospitalario para control rápido de la frecuencia cardíaca en situaciones agudas como taquiarritmias supraventriculares o hipertensión perioperatoria.

- **Nadolol:** no selectivo, hidrosoluble y de larga vida media (hasta 20 horas). Útil en hipertensión, angina y profilaxis de sangrado por varices esofágicas.

- **Sotalol:** no selectivo con propiedades antiarrítmicas de clase III (prolonga repolarización). Indicado en taquiarritmias ventriculares y supraventriculares, pero requiere control estricto por riesgo de torsades de pointes (Kuo, 2019).

En conjunto, estos fármacos representan un arsenal terapéutico amplio, donde la correcta selección según el perfil farmacológico y la condición del paciente permite maximizar los beneficios en el control de enfermedades cardiovasculares, minimizando riesgos y mejorando la supervivencia y calidad de vida.

Tabla 10. Principales bloqueadores betaadrenérgicos y sus usos clínicos.

Fármaco	Selectividad	Propiedades adicionales	Usos clínicos principales
Propranolol	No selectivo (β_1 + β_2)	Liposoluble; atraviesa SNC	Hipertensión, angina de pecho, prevención secundaria postinfarto, hipertiroidismo, prevención de migraña,

			temblor esencial, profilaxis de hemorragia por hipertensión portal, ansiedad somática
Atenolol	Cardioselectivo (β_1)	Hidrosoluble; eliminación renal	Hipertensión, angina de pecho, prevención postinfarto; útil en pacientes con riesgo de efectos centrales
Metoprolol	Cardioselectivo (β_1)	Liposoluble; formulaciones IR y LP	Hipertensión, angina, prevención secundaria postinfarto, insuficiencia cardíaca crónica estable, control de frecuencia en fibrilación auricular
Bisoprolol	Cardioselectivo (β_1)	Alta biodisponibilidad; vida media prolongada	Insuficiencia cardíaca crónica estable, hipertensión, angina
Carvedilol	No selectivo (β_1 + β_2)	Bloqueo α_1; vasodilatador; antioxidante	Insuficiencia cardíaca crónica estable, hipertensión, prevención postinfarto con disfunción ventricular
Nebivolol	Cardioselectivo (β_1)	Estimula liberación de óxido nítrico	Hipertensión, enfermedad vascular periférica, disfunción endotelial
Esmolol	Cardioselectivo (β_1)	Vida media ultracorta; uso IV	Control rápido de frecuencia en taquiarritmias supraventriculares,

			hipertensión perioperatoria
Nadolol	No selectivo (β_1 + β_2)	Hidrosoluble; vida media prolongada	Hipertensión, angina, profilaxis de hemorragia por varices esofágicas
Sotalol	No selectivo (β_1 + β_2)	Antiarrítmico clase III	Arritmias ventriculares y supraventriculares; requiere control ECG estricto

Fuente: Elaboración propia.

Efectos adversos

Los bloqueadores betaadrenérgicos son generalmente bien tolerados, pero su perfil de seguridad está estrechamente relacionado con sus efectos farmacológicos y con la selectividad por los receptores β_1 o β_2.

En el sistema cardiovascular, pueden producir bradicardia y bloqueo auriculoventricular, especialmente en pacientes con alteraciones previas de la conducción. La reducción de la contractilidad miocárdica puede precipitar o agravar episodios de insuficiencia cardíaca descompensada si se administran en fases agudas o en dosis inadecuadas.

En el sistema respiratorio, el bloqueo de receptores β_2 puede generar broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o EPOC, siendo este efecto más frecuente con betabloqueadores no selectivos como propranolol.

En el sistema nervioso central, los fármacos lipofílicos pueden atravesar la barrera hematoencefálica y producir fatiga, somnolencia, insomnio, pesadillas y depresión.

A nivel metabólico, pueden enmascarar síntomas de hipoglucemia (como taquicardia) en pacientes diabéticos tratados con insulina o secretagogos, y alterar el metabolismo lipídico al aumentar triglicéridos y reducir HDL, aunque este efecto es más evidente con betabloqueadores antiguos no vasodilatadores.

Otros efectos reportados incluyen frialdad en extremidades, disminución de la tolerancia al ejercicio, disfunción eréctil y, en casos raros, reacciones cutáneas o fenómenos de Raynaud.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones de los betabloqueadores se dividen en absolutas y relativas:

Absolutas:

- Bradicardia severa (<50 lpm) o bloqueo AV de segundo o tercer grado sin marcapasos.
- Shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca aguda descompensada.
- Asma bronquial grave o antecedentes de broncoespasmo severo inducido por betabloqueadores.
- Hipotensión sintomática (TA sistólica <90 mmHg).

Relativas:

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada.

- Diabetes mellitus insulinodependiente con hipoglucemias frecuentes.
- Enfermedad vascular periférica severa o fenómeno de Raynaud.
- Depresión mayor activa (para betabloqueadores lipofílicos).

El uso seguro de estos fármacos implica individualizar la terapia según la condición clínica, ajustar dosis progresivamente y monitorizar signos vitales y tolerancia, especialmente al inicio o tras cambios de dosis.

Tabla 11. Efectos adversos y contraindicaciones de los bloqueadores betaadrenérgicos

Categoría	Efectos adversos	Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Cardiovasculares	Bradicardia, bloqueo AV, hipotensión, empeoramiento de insuficiencia cardíaca aguda	Bradicardia severa (<50 lpm), bloqueo AV de 2° o 3° grado sin marcapasos, shock cardiogénico, IC aguda descompensada, hipotensión sintomática	IC estable con riesgo de descompensación
Respiratorios	Broncoespasmo, disnea (especialmente con no selectivos)	Asma bronquial grave, broncoespasmo severo previo con betabloqueadores	EPOC moderada
Neurológicos	Fatiga, somnolencia,	—	Depresión mayor activa

	insomnio, pesadillas, depresión (más con lipofílicos)		
Metabólicos	Hipoglucemia enmascarada, alteraciones lipídicas (↑TG, ↓HDL)	—	Diabetes mellitus insulinodependiente con hipoglucemias frecuentes
Otros	Frialdad en extremidades, disminución de tolerancia al ejercicio, disfunción eréctil, fenómeno de Raynaud	—	Enfermedad vascular periférica severa, fenómeno de Raynaud

Fuente: Elaboración propia.

Interacciones farmacológicas

Los bloqueadores betaadrenérgicos pueden interactuar con múltiples medicamentos y sustancias, potenciando o disminuyendo sus efectos, o aumentando el riesgo de reacciones adversas. Estas interacciones deben considerarse cuidadosamente para evitar complicaciones clínicas.

1. Con otros fármacos cardiovasculares

- Calcioantagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo, diltiazem): potencian el efecto cronotrópico e inotrópico negativo, aumentando el riesgo de bradicardia severa, bloqueo AV e

insuficiencia cardíaca. La combinación solo debe usarse bajo estrecha monitorización (Roden, 2019).

- Digoxina: riesgo incrementado de bradicardia y bloqueo AV por efecto sinérgico sobre la conducción cardíaca.

- Antiarrítmicos clase I y III: pueden potenciar la depresión de la conducción y aumentar el riesgo de arritmias (Fuster et al., 2017).

2. Con fármacos antihipertensivos

- Diuréticos y vasodilatadores: suman su efecto hipotensor, pudiendo causar hipotensión sintomática.

- Clonidina: la retirada brusca de clonidina en pacientes con betabloqueadores puede producir hipertensión rebote severa; se recomienda suspender primero el betabloqueador.

3. Con medicamentos que afectan el metabolismo

- Inhibidores enzimáticos (como fluoxetina, paroxetina, quinidina): aumentan las concentraciones plasmáticas de betabloqueadores metabolizados por CYP2D6, como metoprolol o propranolol, incrementando el riesgo de bradicardia e hipotensión (S.-F. Zhou, 2009).

- Inductores enzimáticos (rifampicina, carbamazepina, fenitoína): reducen las concentraciones y eficacia de los betabloqueadores lipofílicos (Food and Drug Administration, 2020).

4. Con insulina y antidiabéticos orales

- Los betabloqueadores pueden enmascarar síntomas de hipoglucemia (como taquicardia) y prolongar su recuperación, lo que exige precaución en pacientes diabéticos tratados con insulina o sulfonilureas (ElSayed et al., 2023).

5. Con fármacos broncoconstrictores

- Medicamentos como agonistas β_2 inhalados (salbutamol, formoterol) pueden ver reducida su eficacia en presencia de betabloqueadores no selectivos, complicando el manejo de enfermedades respiratorias (Global Initiative for Asthma, 2023).

6. Con alcohol y sedantes

- Potencian los efectos depresores sobre el SNC, aumentando la somnolencia y disminuyendo el estado de alerta.

En la práctica clínica, es esencial revisar la medicación concomitante, ajustar dosis y monitorizar signos vitales para evitar interacciones clínicamente significativas, especialmente en pacientes polimedicados o con comorbilidades cardiovasculares y metabólicas.

Casos Clínicos

Caso clínico 1 – Selección de betabloqueador en insuficiencia cardíaca

Un hombre de 65 años con antecedentes de infarto agudo de miocardio presenta disnea de medianos esfuerzos y fracción de eyección del 35 %.

Se encuentra clínicamente estable con tratamiento de IECA y diurético. El cardiólogo decide iniciar un betabloqueador para mejorar la función ventricular y reducir la mortalidad.

En este contexto, la elección se inclina hacia carvedilol, bisoprolol o metoprolol succinato, ya que estos fármacos han demostrado beneficio pronóstico en insuficiencia cardíaca crónica estable. Se inicia carvedilol en dosis bajas, con titulación progresiva, vigilando frecuencia cardíaca y presión arterial.

Caso clínico 2 – Betabloqueador en paciente postinfarto con taquicardia

Mujer de 58 años que ingresa por infarto agudo de miocardio con elevación del ST. Tras estabilización hemodinámica, persiste taquicardia sinusal de 105 lpm y presión arterial de 130/80 mmHg. El equipo médico considera que la reducción de la frecuencia cardíaca podría disminuir el consumo de oxígeno y mejorar el pronóstico.

Se opta por metoprolol tartrato por vía oral, aprovechando su cardioselectividad y evidencia en prevención secundaria. Se ajusta la dosis para mantener la frecuencia entre 60–70 lpm, con monitorización estrecha en las primeras 48 horas para evitar bradicardia o hipotensión.

Caso clínico 3 – Control de síntomas en hipertiroidismo

Varón de 35 años diagnosticado recientemente con hipertiroidismo, presenta taquicardia (110 lpm), temblor fino y ansiedad marcada. No tiene antecedentes cardiovasculares ni respiratorios.

Se prescribe propranolol debido a su capacidad para bloquear receptores β periféricos y reducir síntomas adrenérgicos, además de inhibir parcialmente la conversión periférica de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3). Esto proporciona alivio sintomático mientras se inicia tratamiento antitiroideo específico.

2.2.3 Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), también conocidos como antagonistas del calcio, constituyen un grupo de fármacos que inhiben de manera reversible el flujo de iones calcio a través de los canales de tipo L localizados en la membrana de las células musculares lisas vasculares, cardiomiocitos y tejido de conducción cardíaco.

El calcio es un ion fundamental en la fisiología cardiovascular: en el músculo liso vascular, su entrada favorece la contracción y, por tanto, el tono arterial; en el miocardio, interviene directamente en la contracción de las fibras musculares; y en el sistema de conducción, participa en la despolarización de células del nodo sinusal y nodo auriculoventricular.

Al reducir la entrada de calcio, los BCC generan efectos como vasodilatación arterial, disminución de la poscarga, reducción de la contractilidad miocárdica y enlentecimiento de la conducción nodal, con un impacto directo sobre la presión arterial, la demanda de oxígeno del corazón y el control del ritmo cardíaco (Katzung et al., 2021).

Desde su introducción clínica en la década de 1970, han demostrado eficacia en el tratamiento de hipertensión arterial, angina de pecho, arritmias supraventriculares y en ciertas condiciones vasoespásticas

como el fenómeno de Raynaud. Sin embargo, su elección requiere un conocimiento claro de las diferencias entre las principales clases (dihidropiridinas, fenilalquilaminas y benzotiazepinas), ya que sus efectos predominantes sobre el sistema vascular o el cardíaco determinan su indicación y perfil de seguridad (Whelton et al., 2018).

En la actualidad, los bloqueadores de los canales de calcio forman parte de las guías internacionales como opciones de primera línea en hipertensión y angina estable, y su versatilidad terapéutica los mantiene como un pilar fundamental en la farmacología cardiovascular moderna.

Clasificación Farmacológica

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) se clasifican principalmente según su estructura química y su afinidad por el músculo liso vascular o por el tejido cardíaco. Esta clasificación es fundamental, ya que determina su perfil de acción, indicaciones y posibles efectos adversos.

1. Dihidropiridinas

Incluyen fármacos como amlodipino, nifedipino, felodipino, isradipino, nicardipino y nimodipino.

- **Acción predominante:** vasodilatación arterial potente, con mínima acción directa sobre la conducción cardíaca.
- **Usos principales:** hipertensión arterial, angina estable, angina vasoespástica y trastornos vasoespásticos periféricos (como el fenómeno de Raynaud). Nimodipino tiene afinidad por vasos

cerebrales y se usa para prevenir vasoespasmo tras hemorragia subaracnoidea.

- **Efectos destacados:** reducen la resistencia vascular periférica; las formulaciones de acción rápida pueden causar taquicardia refleja (Rang et al., 2019).

2. Fenilalquilaminas

Representadas por verapamilo**.**

- **Acción predominante:** efecto marcado sobre el nodo sinoauricular y auriculoventricular, con reducción de la frecuencia cardíaca y la contractilidad.

- **Usos principales:** control de arritmias supraventriculares, angina estable y angina vasoespástica. También útil en algunos casos de miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

- **Precauciones:** no se recomienda en insuficiencia cardíaca sistólica por su efecto inotrópico negativo; riesgo de bloqueo AV si se combina con betabloqueadores.

3. Benzotiazepinas

Representadas por diltiazem.

- **Acción predominante:** efecto intermedio, combinando vasodilatación arterial moderada con reducción de la conducción nodal.

- **Usos principales:** hipertensión, angina estable, angina vasoespástica y control de la frecuencia en fibrilación auricular o aleteo auricular.

- **Ventajas:** menor depresión de la contractilidad que el verapamilo, lo que lo hace mejor tolerado en algunos pacientes con función ventricular reducida.

Esta clasificación no solo se basa en su estructura química, sino en su perfil de acción, lo que permite elegir el fármaco más adecuado según el objetivo terapéutico:

- Si se busca vasodilatación potente: dihidropiridinas.

- Si se requiere control de frecuencia cardíaca o arritmias supraventriculares: verapamilo o diltiazem.

- Si se pretende un equilibrio entre control de presión y de frecuencia cardíaca: diltiazem.

Mecanismo de Acción

Los bloqueadores de los canales de calcio actúan inhibiendo de forma reversible los canales de calcio tipo L dependientes de voltaje, presentes en las membranas de las células del músculo liso vascular, miocardiocitos y tejido de conducción cardíaco. (Figura 11)

Estos canales regulan la entrada de iones Ca^{2+} desde el espacio extracelular hacia el citoplasma, proceso esencial para la contracción muscular. Al bloquearlos, los BCC reducen el influjo de calcio, lo que provoca:

1. En el músculo liso vascular → disminuye la contracción de las fibras musculares de las arterias, produciendo vasodilatación arterial y reducción de la resistencia vascular periférica, con la consecuente disminución de la presión arterial (efecto predominante de las dihidropiridinas).

2. En el miocardio → reducción de la concentración intracelular de calcio durante la sístole, lo que disminuye la fuerza de contracción (efecto inotrópico negativo) y reduce el consumo de oxígeno por el corazón.

3. En el sistema de conducción cardíaco → enlentecimiento de la despolarización en el nodo sinoauricular (SA) y nodo auriculoventricular (AV), lo que disminuye la frecuencia cardíaca y la velocidad de conducción (efecto más marcado con verapamilo y diltiazem).

Dependiendo de la clase de BCC:

- Dihidropiridinas (amlodipino, nifedipino) → predominan en el efecto vasodilatador, con mínima acción sobre el nodo SA y AV.

- Fenilalquilaminas (verapamilo) → predominan en el efecto sobre el corazón, reduciendo frecuencia y contractilidad.

- Benzotiazepinas (diltiazem) → ejercen efectos intermedios, actuando tanto en vasos como en el tejido cardíaco de conducción.

En conjunto, el bloqueo controlado de la entrada de calcio por estos fármacos permite disminuir la poscarga, aliviar la isquemia miocárdica,

controlar arritmias supraventriculares y reducir la presión arterial, con un perfil de acción diferenciado según el subgrupo.

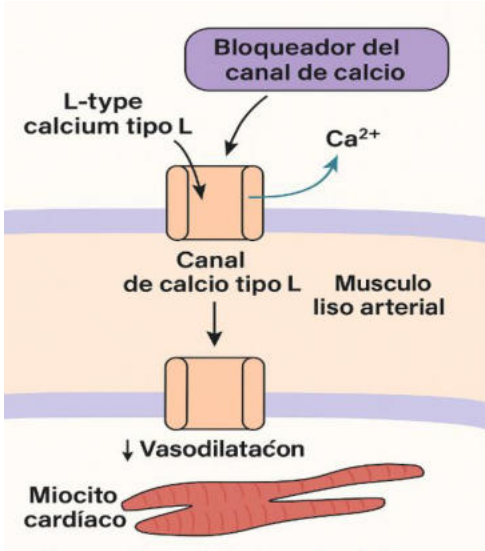


Figura 12. Mecanismo de acción de los bloqueadores de los canales de calcio tipo L.

Fuente: Elaboración propia.

Farmacodinamia

Los bloqueadores de los canales de calcio producen sus efectos terapéuticos a partir de la inhibición del flujo de calcio a través de los canales tipo L, lo que modifica de manera significativa la función cardiovascular. Sin embargo, el perfil farmacodinámico varía según la clase de BCC, lo que condiciona su utilidad clínica y perfil de seguridad (Katzung et al., 2021).

En el sistema vascular, especialmente con las dihidropiridinas (amlodipino, nifedipino, felodipino), predomina una vasodilatación arterial potente, que reduce la resistencia vascular periférica y, en

consecuencia, la poscarga. Esto genera una disminución de la presión arterial y mejora la perfusión tisular. En algunos casos, esta vasodilatación puede inducir taquicardia refleja, más frecuente con las formulaciones de acción corta.

En el miocardio, los bloqueadores no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) reducen la contractilidad cardíaca (efecto inotrópico negativo) y la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo). Esto disminuye la demanda de oxígeno y resulta especialmente útil en la prevención de crisis anginosas y en el control de arritmias supraventriculares.

En el sistema de conducción cardíaco, verapamilo y diltiazem enlentecen la conducción a través del nodo auriculoventricular (efecto dromotrópico negativo), lo que los hace eficaces para el control de la frecuencia ventricular en fibrilación y aleteo auricular, así como en taquicardias supraventriculares paroxísticas.

A nivel coronario, todos los subtipos de BCC ejercen un efecto vasodilatador que mejora el flujo sanguíneo, tanto en arterias epicárdicas como en vasos de resistencia, siendo particularmente beneficiosos en la angina vasoespástica (de Prinzmetal).

En conjunto, la farmacodinamia de los bloqueadores de los canales de calcio se resume en tres efectos principales:

1. Disminución de la poscarga por vasodilatación arterial.

2. Reducción de la demanda de oxígeno miocárdico por menor contractilidad y frecuencia cardíaca.

3. Mejora del flujo coronario por dilatación arterial y prevención del espasmo coronario.

Estos efectos, modulados por las diferencias entre clases, son la base para su uso racional en hipertensión, angina de pecho, arritmias supraventriculares y enfermedades vasoespásticas.

Farmacocinética

Los bloqueadores de los canales de calcio se administran principalmente por vía oral, aunque algunos (como verapamilo y diltiazem) también cuentan con formulaciones intravenosas para uso hospitalario en el control agudo de arritmias o crisis hipertensivas.

Tras la absorción gastrointestinal, presentan una biodisponibilidad variable debido a un importante metabolismo de primer paso hepático, especialmente marcado en verapamilo y diltiazem. Esto implica que las concentraciones plasmáticas pueden fluctuar según el metabolismo individual y la función hepática. Las dihidropiridinas como amlodipino tienen una biodisponibilidad más estable y una absorción menos influenciada por este fenómeno.

En cuanto a la distribución, todos los BCC son altamente lipofílicos, lo que favorece su penetración en tejidos musculares y cardíacos, y presentan una alta unión a proteínas plasmáticas (70–98 %), lo que condiciona su interacción con otros fármacos con fuerte afinidad por estas proteínas.

El metabolismo es predominantemente hepático, mediado por el sistema enzimático del citocromo P450, especialmente la isoenzima CYP3A4,

lo que explica interacciones importantes con fármacos inhibidores (como ketoconazol, macrólidos) o inductores (como rifampicina, carbamazepina) de esta vía.

La eliminación de sus metabolitos se realiza principalmente por vía biliar y fecal, con una pequeña fracción excretada en orina. La vida media varía ampliamente entre compuestos:

- Corta (nifedipino de liberación inmediata: 2–4 h) → requiere varias tomas diarias.
- Intermedia (verapamilo, diltiazem: 6–8 h) → disponibles en formulaciones de liberación prolongada para dosis única o dos veces al día.
- Prolongada (amlodipino: 35–50 h) → permite una sola dosis diaria, mejorando la adherencia terapéutica.

En pacientes con insuficiencia hepática, la depuración de estos fármacos se reduce, lo que puede aumentar su concentración y prolongar su efecto, requiriendo ajustes de dosis. La insuficiencia renal, por el contrario, suele tener un impacto mínimo, excepto en casos graves con retención de metabolitos activos.

En conjunto, el perfil farmacocinético de cada bloqueador de canales de calcio influye de forma directa en su inicio de acción, duración del efecto y posología, factores clave para individualizar el tratamiento según la condición clínica y las características del paciente.

Principales Medicamentos y Dosis Comunes

Los bloqueadores de los canales de calcio incluyen varias moléculas con perfiles farmacológicos distintos, lo que permite adaptar su uso a diversas condiciones cardiovasculares. La dosis debe individualizarse según la indicación, la respuesta clínica y la tolerancia del paciente, iniciando habitualmente con cantidades bajas y ajustando progresivamente.

1. Dihidropiridinas

- **Amlodipino:** ampliamente utilizado en hipertensión y angina estable. Su larga vida media permite una sola dosis diaria.

– *Dosis habitual:* 5–10 mg por vía oral una vez al día.

- **Nifedipino (liberación prolongada):** eficaz en hipertensión y angina vasoespástica; su uso en formulaciones de liberación inmediata es limitado por riesgo de hipotensión brusca y taquicardia refleja.

– *Dosis habitual:* 30–60 mg por vía oral una vez al día (LP).

- **Felodipino:** similar al amlodipino en perfil de acción y duración.

– *Dosis habitual:* 5–10 mg por vía oral una vez al día.

- **Nicardipino:** con indicación oral en hipertensión crónica y presentación IV para crisis hipertensivas o control perioperatorio.

– *Dosis habitual oral:* 20–40 mg cada 8 h.

– *Dosis IV:* perfusión inicial de 5 mg/h, ajustando según respuesta.

- **Nimodipino:** con alta selectividad por vasos cerebrales, utilizado para prevenir vasoespasmo tras hemorragia subaracnoidea.

– *Dosis habitual:* 60 mg por vía oral cada 4 h durante 21 días.

2. Fenilalquilaminas

- **Verapamilo:** indicado en arritmias supraventriculares, angina y, en algunos casos, hipertensión.

– *Dosis habitual oral:* 80–120 mg cada 8 h (formulación estándar) o 240–360 mg/día en dosis única (liberación prolongada).

– *Dosis IV (arritmias agudas):* bolo de 5–10 mg administrado lentamente en 2 minutos, pudiendo repetir según respuesta.

3. Benzotiazepinas

- **Diltiazem:** versátil en hipertensión, angina y control de frecuencia en fibrilación auricular.

– *Dosis habitual oral:* 120–360 mg/día, repartidos en dos tomas o en formulación de liberación prolongada en dosis única.

– *Dosis IV (control agudo de frecuencia):* bolo de 0,25 mg/kg, seguido de perfusión de 5–15 mg/h según respuesta.

En todos los casos, el ajuste debe considerar la edad, la función hepática y la coexistencia de otras enfermedades. El inicio debe ser gradual para minimizar efectos adversos como hipotensión o bradicardia, y siempre se recomienda monitorizar la respuesta clínica y hemodinámica.

Indicaciones clínicas

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) son fármacos de amplio uso en cardiología y en otras áreas clínicas gracias a su capacidad para reducir la resistencia vascular, disminuir la contractilidad miocárdica y controlar la conducción cardíaca. Su elección depende del equilibrio que se busque entre efectos vasculares y efectos cardíacos.

1. Hipertensión arterial

Son fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión, especialmente eficaces en pacientes de edad avanzada, con hipertensión sistólica aislada o con comorbilidades como diabetes y enfermedad renal crónica.

- **Preferencia:** dihidropiridinas (amlodipino, nifedipino, felodipino) por su potente acción vasodilatadora y perfil de seguridad en combinación con otros antihipertensivos.

2. Angina de pecho

Indicados tanto en angina estable como en angina vasoespástica (Prinzmetal).

- **En angina estable:** reducen la demanda de oxígeno miocárdico (verapamilo, diltiazem) o mejoran la perfusión coronaria mediante vasodilatación (dihidropiridinas).

- **En angina vasoespástica:** dihidropiridinas son de elección, ya que previenen el espasmo coronario.

3. Arritmias supraventriculares

- Verapamilo y diltiazem son útiles en el control de la frecuencia ventricular en fibrilación auricular, aleteo auricular y taquicardias supraventriculares paroxísticas, gracias a su acción sobre el nodo AV.

4. Cardiopatías estructurales y vasculares

- Fenómeno de Raynaud: dihidropiridinas (nifedipino, amlodipino) mejoran la circulación periférica.
- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva: verapamilo puede mejorar el llenado diastólico y reducir el gradiente de obstrucción.

5. Otras indicaciones

- Hipertensión pulmonar primaria o secundaria (como parte del manejo en pacientes respondedores a vasodilatadores).
- Prevención de vasoespasmo cerebral tras hemorragia subaracnoidea (nimodipino).
- Crisis hipertensivas en embarazo (nifedipino oral como opción segura).

En resumen, los BCC son una herramienta terapéutica versátil que, usada de forma individualizada según el subtipo de fármaco y el perfil del paciente, puede cubrir desde el control tensional hasta el manejo de isquemia, arritmias y vasoespasmos.

Efectos adversos

Los bloqueadores de los canales de calcio suelen ser bien tolerados, pero sus efectos adversos dependen del subtipo y del predominio de acción vascular o cardíaca.

En el sistema cardiovascular, las dihidropiridinas (amlodipino, nifedipino) pueden causar hipotensión y taquicardia refleja por vasodilatación intensa, sobre todo con formulaciones de liberación rápida. El uso crónico puede asociarse a edema periférico, especialmente maleolar, debido a vasodilatación arteriolar sin dilatación venosa compensatoria.

En los no dihidropiridínicos (verapamilo, diltiazem), el efecto sobre el nodo sinusal y el nodo AV puede producir bradicardia, bloqueo auriculoventricular y, en pacientes con disfunción ventricular, agravamiento de la insuficiencia cardíaca.

A nivel vascular periférico, todos los BCC pueden ocasionar rubor facial y cefalea pulsátil por la vasodilatación.

En el sistema digestivo, verapamilo se asocia con estreñimiento debido a la disminución de la motilidad intestinal, mientras que náuseas y malestar epigástrico pueden presentarse con cualquier subgrupo.

Otros efectos posibles incluyen mareos, fatiga y gingivalgia (hiperplasia gingival), más frecuente con nifedipino de uso prolongado.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones de los BCC varían según la clase:

- Para dihidropiridinas:

No existen contraindicaciones absolutas más allá de la hipersensibilidad al fármaco, pero deben usarse con precaución en hipotensión grave y en pacientes con estenosis aórtica severa, donde la reducción brusca de la poscarga puede comprometer el gasto cardíaco.

- Para no dihidropiridínicos (verapamilo, diltiazem):

Están contraindicados en bloqueo AV de segundo o tercer grado, síndrome del nodo sinusal, bradicardia severa y insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, debido a su efecto inotrópico negativo y sobre la conducción. No deben combinarse con betabloqueadores en pacientes con disfunción de la conducción sin supervisión estrecha, por riesgo de bloqueo AV completo o depresión marcada de la contractilidad.

- En embarazo y lactancia, su uso se valora solo si el beneficio supera el riesgo, especialmente con verapamilo y diltiazem, que atraviesan la placenta y se excretan en leche materna.

En todos los casos, la prescripción debe individualizarse considerando la clase de BCC, la patología de base y posibles interacciones, para garantizar la seguridad del paciente.

Tabla 12. Comparativa entre clases de bloqueadores de los canales de calcio.

Clase	Ejemplos	Efecto sobre Vascularización	Efecto sobre el Corazón	Usos Principales

Dihidropiridinas	Amlodipino, Nifedipino	Vasodilatador potente	Mínimo	Hipertensión, angina
Fenilalquilaminas	Verapamilo	Moderado	Inotrópico negativo, disminuye FC	Arritmias, angina, migraña
Benzotiazepinas	Diltiazem	Moderado	Intermedio	Hipertensión, angina, FA

Fuente: Elaboración propia.

Interacciones farmacológicas

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) pueden interactuar con numerosos medicamentos, modificando su concentración plasmática, potenciando efectos farmacológicos o aumentando el riesgo de reacciones adversas. La relevancia clínica de estas interacciones depende del subtipo de BCC y de la vía metabólica implicada.

1. Interacciones por metabolismo hepático (CYP3A4)

La mayoría de los BCC, en especial las dihidropiridinas, verapamilo y diltiazem, son metabolizados por el citocromo P450 CYP3A4.

- **Inhibidores del CYP3A4** (macrólidos como eritromicina y claritromicina, antifúngicos azólicos como ketoconazol e itraconazol, inhibidores de proteasa, jugo de toronja) → aumentan las concentraciones plasmáticas del BCC, elevando el riesgo de hipotensión, bradicardia y edema.

- **Inductores del CYP3A4** (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan) → reducen la concentración y eficacia del BCC.

2. Con betabloqueadores

La combinación de verapamilo o diltiazem con betabloqueadores puede provocar bradicardia marcada, bloqueo auriculoventricular o depresión excesiva de la contractilidad, por efecto sinérgico sobre el nodo AV y la contractilidad miocárdica.

3. Con digoxina

Verapamilo y, en menor medida, diltiazem aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina al reducir su aclaramiento, elevando el riesgo de toxicidad (bradicardia, bloqueo AV, síntomas gastrointestinales y neurológicos).

4. Con antiarrítmicos

La combinación con fármacos antiarrítmicos clase I o III puede potenciar la depresión de la conducción cardíaca y aumentar el riesgo de arritmias graves.

5. Con antihipertensivos y vasodilatadores

La asociación con otros fármacos hipotensores (diuréticos, IECA, ARA-II, alfabloqueadores) potencia el efecto hipotensor, lo que puede provocar hipotensión sintomática.

6. Con litio

Verapamilo y diltiazem pueden aumentar los niveles séricos de litio, incrementando el riesgo de neurotoxicidad.

7. Con estatinas

Diltiazem y verapamilo aumentan la concentración de estatinas metabolizadas por CYP3A4 (simvastatina, lovastatina), aumentando el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.

En la práctica clínica, la prevención de interacciones implica revisar la medicación concomitante, ajustar dosis cuando sea necesario y monitorizar la respuesta hemodinámica, especialmente en pacientes polimedicados o con comorbilidades cardiovasculares complejas.

Casos Clínicos

Caso clínico 1 – Control de hipertensión arterial en paciente mayor

Una mujer de 72 años, con antecedentes de hipertensión arterial mal controlada y diabetes tipo 2, acude a consulta con cifras promedio de 165/90 mmHg. Presenta función renal estable y no refiere antecedentes de insuficiencia cardíaca ni arritmias.

Dada su edad y el predominio de rigidez arterial, se opta por iniciar amlodipino 5 mg una vez al día, aprovechando su potente acción vasodilatadora, larga duración y buena tolerancia en pacientes de edad avanzada. Tras 4 semanas de tratamiento, su presión arterial promedio se reduce a 132/78 mmHg, sin aparición de edema significativo ni efectos adversos relevantes.

Caso clínico 2 – Angina vasoespástica

Un varón de 50 años, sin antecedentes cardíacos previos, consulta por episodios de dolor torácico en reposo, habitualmente en la madrugada. El electrocardiograma durante una crisis muestra elevación transitoria del segmento ST, y la coronariografía revela arterias coronarias sin lesiones obstructivas significativas, confirmándose el diagnóstico de angina de Prinzmetal.

Se decide iniciar nifedipino de liberación prolongada 30 mg/día, debido a su potente efecto vasodilatador coronario y capacidad para prevenir el espasmo arterial. En controles posteriores, el paciente refiere desaparición de los episodios anginosos y tolera bien el tratamiento.

Caso clínico 3 – Control de frecuencia en fibrilación auricular

Un hombre de 65 años, con hipertensión controlada y antecedente de enfermedad coronaria, presenta fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida (frecuencia 120 lpm), manteniendo estabilidad hemodinámica.

Se opta por iniciar diltiazem 120 mg/día en formulación de liberación prolongada, para reducir la conducción a través del nodo auriculoventricular y controlar la frecuencia cardíaca. En los siguientes días, la frecuencia desciende a valores entre 70 y 80 lpm, con mejoría de la tolerancia al esfuerzo y sin hipotensión sintomática.

Estudios Clínicos Relevantes

A continuación, se presentan algunos estudios clínicos importantes que han evaluado la eficacia y seguridad de los bloqueadores de los canales de calcio en diversas patologías cardiovasculares:

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial): Estudio multicéntrico que evaluó la eficacia de amlodipino comparado con otros antihipertensivos. Concluyó que los BCC son efectivos en la prevención de eventos cardiovasculares mayores, aunque asociados a mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en comparación con diuréticos tiazídicos.

- INVEST (International Verapamil SR-Trandolapril Study): Investigó el uso de verapamilo (BCC no DHP) frente a atenolol (betabloqueador) en pacientes con hipertensión y enfermedad coronaria. Encontró una eficacia comparable en la prevención de eventos cardiovasculares, con mejor tolerancia metabólica en el grupo verapamilo.
- PREVENT Study: Evaluó el efecto de amlodipino en la progresión de la aterosclerosis coronaria. Mostró que amlodipino redujo significativamente la progresión de lesiones coronarias y mejoró la angina estable.
- ACTION Trial: En pacientes con angina estable, el uso prolongado de nifedipino de liberación sostenida mostró beneficios modestos en la reducción de eventos cardiovasculares, sin aumento en la mortalidad.

2.3 Fármacos antiarrítmicos

Las arritmias cardíacas constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones del ritmo cardíaco que pueden ir desde episodios asintomáticos hasta eventos potencialmente mortales, como la fibrilación ventricular. Estas disfunciones en la generación o conducción del impulso eléctrico en el corazón comprometen la eficacia hemodinámica y, en casos severos, la perfusión tisular. Los fármacos antiarrítmicos han sido desarrollados para restaurar y mantener un ritmo cardíaco normal, ya sea modulando la automaticidad, prolongando el período refractario o bloqueando canales iónicos específicos implicados en la despolarización y repolarización del miocardio.

La clasificación de los antiarrítmicos se ha basado históricamente en el sistema de Vaughan Williams, que agrupa estos medicamentos según su principal mecanismo de acción sobre el potencial de acción cardíaco. Sin embargo, la creciente comprensión de la fisiopatología de las arritmias y los avances en electrofisiología clínica han evidenciado limitaciones de esta clasificación, abriendo el camino a nuevas categorías y enfoques terapéuticos, como los agentes con múltiples sitios de acción o los moduladores genéticos.

Este capítulo aborda los principios fundamentales de la farmacología de los antiarrítmicos, analizando su mecanismo de acción, indicaciones clínicas, efectos adversos y consideraciones terapéuticas específicas. También se discutirán aspectos actuales como el manejo individualizado de las arritmias, la farmacogenética y la comparación con técnicas no farmacológicas como la ablación por catéter.

2.3.1 Antiarrítmicos clase I (IA, IB, IC)

- **Antiarrítmicos Clase I: Bloqueadores de Canales de Sodio**

Los antiarrítmicos clase I, según la clasificación de Vaughan Williams, son fármacos que actúan bloqueando los canales rápidos de sodio (Na^+) dependientes de voltaje presentes en las fibras miocárdicas. Esta inhibición reduce la velocidad de despolarización de la fase 0 del potencial de acción cardíaco, lo que enlentece la conducción del impulso eléctrico y modifica la excitabilidad del tejido cardíaco.

Se dividen en tres subgrupos —IA, IB e IC— en función de la intensidad con la que bloquean los canales de sodio y del efecto que ejercen sobre la duración del potencial de acción y el período refractario:

- Clase IA (quinidina, procainamida, disopiramida) → bloqueo moderado de los canales de sodio y prolongación del potencial de acción.

- Clase IB (lidocaína, mexiletina) → bloqueo leve, acortando el potencial de acción; alta selectividad por tejido ventricular isquémico o lesionado.

- Clase IC (flecainida, propafenona) → bloqueo intenso, con mínima modificación de la duración del potencial de acción pero gran reducción de la velocidad de conducción.

Su uso clínico está orientado al tratamiento y prevención de diversas taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, aunque su empleo requiere precaución debido al potencial de proarritmia y a sus efectos

adversos sobre la contractilidad y la conducción cardíaca. Por ello, la selección del subgrupo y del fármaco específico se basa en el tipo de arritmia, el estado estructural del corazón y la situación clínica del paciente.

En la práctica moderna, los antiarrítmicos clase I tienen un uso más restringido que en décadas anteriores, debido a la disponibilidad de alternativas más seguras y a los hallazgos de estudios que han evidenciado aumento de mortalidad en ciertos contextos, especialmente en pacientes con cardiopatía estructural. Sin embargo, siguen siendo fármacos de valor en escenarios específicos, siempre bajo una monitorización cuidadosa.

Mecanismo de Acción

Los antiarrítmicos clase I actúan principalmente sobre los canales de sodio dependientes de voltaje que se abren durante la fase 0 del potencial de acción. Estos fármacos se unen preferentemente a los canales en estado abierto o inactivado, lo que significa que tienen una afinidad aumentada en células con alta frecuencia de activación o en estados patológicos, como la isquemia. Esta característica confiere a los antiarrítmicos clase I una cierta selectividad hacia tejidos arrítmicos, minimizando su acción sobre el tejido (Brunton et al., 2018).

Además del bloqueo del canal de sodio, algunos fármacos clase I, especialmente los IA, ejercen efectos adicionales sobre canales de potasio, prolongando la repolarización y el periodo refractario. Esto puede ser beneficioso para suprimir ritmos ectópicos, pero también

incrementa el riesgo de arritmias inducidas por fármacos, como la torsades de pointes.

- **Subclases de Antiarrítmicos Clase I**

Clase IA

Los fármacos clase IA ejercen un bloqueo moderado de los canales de sodio, lo que reduce la velocidad de conducción y prolongan el potencial de acción debido a un efecto adicional sobre los canales de potasio. Son útiles tanto en arritmias supraventriculares como ventriculares. Sin embargo, su uso se ha reducido debido al riesgo de efectos adversos graves y a la disponibilidad de alternativas más seguras. La quinidina, por ejemplo, puede inducir cinchonismo y prolongación del QT. La procainamida puede provocar lupus inducido por fármacos, y la disopiramida se asocia con efectos anticolinérgicos significativos (Brunton et al., 2018).

Clase IB

Los antiarrítmicos IB, como lidocaína y mexiletina, se unen rápidamente a los canales de sodio y tienen un efecto mínimo sobre la fase 0 en tejido normal. Acortan la duración del potencial de acción al actuar predominantemente en tejido dañado o isquémico. Esto los hace útiles en el tratamiento de arritmias ventriculares post-infarto. La lidocaína tiene una excelente eficacia en situaciones agudas, con un inicio de acción rápido, pero su uso se limita a contextos hospitalarios debido a su baja biodisponibilidad oral.

Clase IC

Los fármacos clase IC, como la flecainida y la propafenona, bloquean fuertemente los canales de sodio, produciendo una reducción significativa en la velocidad de conducción. No modifican la duración del potencial de acción de forma relevante. Son eficaces en la supresión de arritmias supraventriculares, como la fibrilación auricular, en pacientes sin cardiopatía estructural. Sin embargo, en presencia de daño miocárdico previo, pueden inducir arritmias ventriculares peligrosas, como se evidenció en estudios como el CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial).

Farmacodinamia

La farmacodinamia de los antiarrítmicos clase I se basa en su capacidad para modificar la conducción eléctrica cardíaca mediante el bloqueo de los canales rápidos de sodio, pero las diferencias en la intensidad del bloqueo y en la cinética de unión determinan efectos específicos para cada subgrupo (Katzung et al., 2021).

- **Clase IA**

Estos fármacos (quinidina, procainamida, disopiramida) ejercen un bloqueo moderado de los canales de sodio y un bloqueo adicional de canales de potasio, lo que provoca una disminución de la velocidad de conducción y una prolongación de la duración del potencial de acción (DPA) y del período refractario efectivo (PRE). El resultado es una reducción de la excitabilidad y una mayor estabilidad eléctrica, útil para suprimir arritmias supraventriculares y ventriculares, aunque con el riesgo de prolongar el intervalo QT y favorecer torsades de pointes. (Roden, 2019)

- **Clase IB**

Incluyen lidocaína y mexiletina, con un bloqueo leve de los canales de sodio y cinética rápida de unión y disociación. Reducen mínimamente la velocidad de conducción, pero acortan la DPA, sobre todo en fibras ventriculares lesionadas o isquémicas. Son más eficaces en arritmias ventriculares agudas, especialmente las asociadas a infarto agudo de miocardio, y tienen poco efecto en tejido auricular sano (Page et al., 2016).

- **Clase IC**

Representados por flecainida y propafenona, producen un bloqueo intenso de los canales de sodio con cinética lenta de disociación, lo que reduce de manera marcada la velocidad de conducción sin alterar significativamente la DPA. Su potente efecto estabilizador los hace eficaces contra arritmias supraventriculares y ventriculares refractarias, pero su uso está limitado en pacientes con cardiopatía estructural por alto riesgo de proarritmia (Al-Khatib et al., 2018).

En términos generales, todos los subgrupos reducen la velocidad de conducción y alteran la excitabilidad, interfiriendo con los mecanismos de reentrada y la actividad ectópica. Sin embargo, la clase IA prolonga la repolarización, la IB la acorta y la IC apenas la modifica, lo que condiciona su indicación y perfil de seguridad en distintos contextos clínicos.

Farmacocinética

Los antiarrítmicos clase I presentan variaciones importantes en su absorción, distribución, metabolismo y eliminación, lo que influye directamente en su selección clínica y en el ajuste de dosis.

- **Absorción y biodisponibilidad**

La mayoría se administra por vía oral, con buena absorción gastrointestinal. Sin embargo, algunos, como la lidocaína, tienen una biodisponibilidad oral muy baja por metabolismo hepático de primer paso, por lo que se utilizan principalmente por vía intravenosa en situaciones agudas (Katzung et al., 2021)

- **Distribución**

Todos los subgrupos muestran una alta unión a proteínas plasmáticas, lo que condiciona posibles interacciones con otros fármacos que compitan por los mismos sitios de unión. Su liposolubilidad varía: flecainida y propafenona son altamente lipofílicas y atraviesan fácilmente membranas celulares, incluyendo la barrera hematoencefálica, mientras que procainamida es más hidrosoluble (Roden, 2019).

- **Metabolismo**

El metabolismo es principalmente hepático, mediado por enzimas del citocromo P450, con variaciones por subgrupo:

Clase IA: Quinidina y disopiramida son metabolizadas en hígado; procainamida genera un metabolito activo (N-acetilprocainamida) con

propiedades de clase III, que se acumula en insuficiencia renal (Page et al., 2016).

Clase IB: Lidocaína sufre metabolismo hepático extenso, requiriendo reducción de dosis en insuficiencia hepática o bajo gasto cardíaco; mexiletina se metaboliza en hígado y se administra por vía oral.

Clase IC: Flecainida y propafenona tienen metabolismo hepático intenso (CYP2D6 y CYP3A4), con eliminación lenta y riesgo de acumulación en disfunción hepática.

- Eliminación y vida media

La eliminación puede ser renal o hepática según el fármaco:

– Procainamida: excreción renal significativa; ajustar dosis en insuficiencia renal.

– Lidocaína: depuración hepática rápida, vida media corta (1,5–2 h); requiere infusión continua en uso IV.

– Flecainida: vida media prolongada (12–27 h), permitiendo dosificación cada 12 h.

– Propafenona: vida media variable (5–19 h) influenciada por el fenotipo metabolizador de CYP2D6 (Al-Khatib et al., 2018).

En resumen, la farmacocinética de los antiarrítmicos clase I determina su vía de administración, frecuencia de dosificación, indicaciones clínicas y ajustes en insuficiencia hepática o renal, por lo que su uso

requiere un conocimiento preciso de estos parámetros para garantizar eficacia y seguridad.

Indicaciones Clínicas:

Aunque el uso de los antiarrítmicos clase I es más restringido hoy en día debido al riesgo de proarritmia y a la disponibilidad de alternativas más seguras, siguen teniendo un papel definido en situaciones específicas, siempre bajo supervisión y monitorización cuidadosa.

1. **Clase IA (quinidina, procainamida, disopiramida)**

- **Arritmias supraventriculares**: en algunos casos de flutter o fibrilación auricular, especialmente para restaurar y mantener el ritmo sinusal cuando otros fármacos no son eficaces o están contraindicados.

- **Taquicardias ventriculares sostenidas**: como alternativa cuando no se dispone de amiodarona o sotalol, o en casos seleccionados de taquicardia por reentrada.

- **Síndrome de Brugada**: la quinidina puede emplearse para reducir la recurrencia de arritmias ventriculares en pacientes de alto riesgo.

2. **Clase IB (lidocaína, mexiletina)**

- **Taquiarritmias ventriculares agudas**: especialmente en el contexto de infarto agudo de miocardio o durante cirugía cardíaca. La lidocaína IV es de elección en arritmias ventriculares asociadas a isquemia aguda.

- **Arritmias inducidas por toxicidad digitálica**: la lidocaína puede ser útil para suprimir actividad ventricular anormal sin empeorar el bloqueo AV.

- **Mexiletina**: usada por vía oral en el manejo crónico de arritmias ventriculares, a menudo como complemento de otros antiarrítmicos.

3. Clase IC (flecainida, propafenona)

- **Prevención y tratamiento de arritmias supraventriculares**: muy eficaces para el control del ritmo en fibrilación auricular paroxística o flutter auricular en pacientes sin cardiopatía estructural.

- **Taquicardia supraventricular por reentrada**: útiles en la supresión de taquicardias por reentrada auriculoventricular o intranodal en casos seleccionados.

- **Taquicardia ventricular no sostenida**: en pacientes sin cardiopatía estructural, pueden emplearse para reducir recurrencias sintomáticas.

En la práctica clínica, la elección de un antiarrítmico clase I no solo depende del tipo de arritmia, sino también de la presencia o ausencia de cardiopatía estructural, el riesgo de proarritmia y las posibles interacciones con otros fármacos. Por ello, su uso debe ser siempre individualizado y guiado por un cardiólogo o especialista en electrofisiología.

Efectos adversos

Los antiarrítmicos clase I comparten el riesgo de producir efectos proarrítmicos, es decir, la aparición o el empeoramiento de arritmias debido a sus acciones sobre la conducción y la repolarización. La probabilidad y el tipo de arritmia dependen del subgrupo:

- **Clase IA:** pueden prolongar el intervalo QT y desencadenar torsades de pointes; también provocar bloqueo AV, hipotensión (sobre todo con procainamida IV) y reacciones gastrointestinales como náuseas y diarrea (frecuente con quinidina). Disopiramida puede asociarse a efectos anticolinérgicos como sequedad de boca, visión borrosa y retención urinaria.

- **Clase IB:** suelen ser mejor tolerados desde el punto de vista proarrítmico, pero pueden producir alteraciones neurológicas (confusión, somnolencia, convulsiones), especialmente la lidocaína en dosis altas o en pacientes con disfunción hepática.

- **Clase IC:** presentan el mayor riesgo de arritmias ventriculares graves en pacientes con cardiopatía estructural, además de poder provocar bloqueo AV, depresión de la contractilidad y síntomas neurológicos como mareos y visión borrosa (Echt et al., 1991).

Otros efectos generales incluyen reacciones alérgicas, alteraciones hematológicas poco frecuentes (como agranulocitosis con procainamida) y cambios en el gusto o malestar general.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones varían por subgrupo, pero existen principios comunes:

Contraindicaciones generales para toda la clase I:

- Bloqueo AV de segundo o tercer grado sin marcapasos.
- Bradicardia significativa o hipotensión grave.
- Síndrome del nodo sinusal enfermo.
- Antecedentes de reacciones adversas graves al fármaco específico.

Contraindicaciones específicas:

- **Clase IA:** no usar en pacientes con síndrome de QT largo congénito o adquirido, por riesgo alto de torsades de pointes. Evitar en insuficiencia cardíaca grave por su efecto inotrópico negativo.
- **Clase IB:** evitar lidocaína IV en pacientes con bloqueo AV avanzado o disfunción grave del nodo sinusal sin marcapasos.
- **Clase IC:** contraindicados en cardiopatía estructural significativa (infarto previo, disfunción ventricular, miocardiopatía) por alto riesgo de arritmias ventriculares malignas.

En todos los casos, el uso de antiarrítmicos clase I exige una selección cuidadosa del paciente, monitorización electrocardiográfica y ajuste de

dosis según función hepática, renal y respuesta clínica, minimizando así el riesgo de eventos adversos graves.

Tabla 13. Comparativa de los antiarrítmicos clase I (IA, IB, IC).

Subclase	**Ejemplos**	**Mecanismo de acción principal**	**Efecto sobre el potencial de acción (PA)**	**Indicaciones clave**	**Precauciones**
IA	Quinidina, Procainamida, Disopiramida	Bloqueo **moderado** de canales rápidos de Na^+ (fase 0) + bloqueo de canales de K^+ → enlentecen conducción y prolongan repolarización	**Prolongan** duración del PA y del período refractario efectivo (PRE)	Arritmias supraventriculares y ventriculares, prevención de recurrencias, síndrome de Brugada (quinidina)	Riesgo de torsades de pointes por QT prolongado, evitar en IC grave, control estricto en insuficiencia renal (procainamida)
IB	Lidocaína, Mexiletina	Bloqueo **leve** de canales de Na^+ con cinética rápida → acción	**Acortan** el PA, especialmente en fibras ventriculares	Taquiarritmias ventriculares agudas post-IAM, arritmias por toxicidad	Baja eficacia en arritmias supraventriculares, ajuste en insuficiencia hepática,

		preferente en tejido isquémico o lesionado		digitálica, prevención en cirugía cardíaca	vigilar efectos neurológicos (lidocaína)
IC	Flecainida, Propafenona	Bloqueo **intenso** de canales de Na^+ con cinética lenta → marcada depresión de la conducción	**No modifican** significativamente la duración del PA, pero enlentecen mucho la conducción	Arritmias supraventriculares (FA paroxística, flutter) en pacientes sin cardiopatía estructural, taquicardias por reentrada	Contraindicados en cardiopatía estructural (riesgo de proarritmia y muerte súbita), vigilar depresión miocárdica y bloqueo AV

Fuente: Elaboración propia.

Casos Clínicos

Caso clínico 1 – Clase IA (Procainamida)

Un hombre de 55 años acude a urgencias con palpitaciones rápidas y regulares de inicio súbito. El electrocardiograma revela una taquicardia supraventricular con ensanchamiento del QRS, compatible con taquicardia por reentrada. No presenta hipotensión ni signos de compromiso hemodinámico.

Se decide administrar procainamida intravenosa para enlentecer la conducción y prolongar el período refractario, interrumpiendo el circuito de reentrada. Durante la monitorización, el ritmo retorna a

sinusal y se mantiene estable. Se ajusta la dosis oral para prevenir recurrencias, vigilando el QT para evitar prolongaciones excesivas.

Caso clínico 2 – Clase IB (Lidocaína)

Un paciente de 63 años es ingresado en la unidad coronaria por infarto agudo de miocardio con elevación del ST. Durante el monitoreo, presenta episodios de taquicardia ventricular sostenida.

Se inicia lidocaína intravenosa en bolo seguida de perfusión continua. Gracias a su acción selectiva sobre el tejido ventricular isquémico y su capacidad para acortar el potencial de acción, los episodios desaparecen. La perfusión se suspende tras 24 horas y el paciente permanece en ritmo sinusal, sin recurrencias.

Caso clínico 3 – Clase IC (Flecainida)

Mujer de 48 años, sin cardiopatía estructural, con antecedentes de fibrilación auricular paroxística sintomática. Ha tenido mala tolerancia a betabloqueadores y calcioantagonistas por hipotensión.

Se inicia tratamiento con flecainida oral para prevenir la recurrencia de fibrilación auricular, aprovechando su potente efecto estabilizador de membrana y capacidad para suprimir focos ectópicos. Se realiza control electrocardiográfico periódico para vigilar la conducción y prevenir efectos proarrítmicos. A los tres meses, la paciente permanece asintomática y sin episodios documentados.

Medicamentos Más Conocidos y Usados

Clase IA

1. **Quinidina**

- **Usos principales:** Arritmias supraventriculares y ventriculares, prevención de recurrencias en flutter o fibrilación auricular, síndrome de Brugada (en casos seleccionados).

- **Dosis oral:** 200–400 mg cada 6–8 horas. Ajustar según respuesta y niveles plasmáticos.

2. **Procainamida**

- **Usos principales:** Taquicardias ventriculares y supraventriculares, especialmente cuando hay conducción anómala.

- **Dosis IV (agudo):** Bolo de 15 mg/kg a 20–50 mg/min, seguido de perfusión de mantenimiento 1–4 mg/min.

- **Dosis oral:** 250–500 mg cada 6 horas.

3. **Disopiramida**

- **Usos principales:** Arritmias ventriculares y supraventriculares; también utilizada en miocardiopatía hipertrófica obstructiva por su efecto inotrópico negativo.

- **Dosis oral:** 100–150 mg cada 6 horas (formulación estándar) o 200–300 mg cada 12 horas (liberación prolongada).

Clase IB

1. **Lidocaína**

- **Usos principales:** Taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, especialmente en el contexto de infarto agudo de miocardio o isquemia.

- **Dosis IV:** Bolo inicial de 1–1,5 mg/kg, seguido de perfusión de mantenimiento de 1–4 mg/min.

2. **Mexiletina**

- **Usos principales:** Tratamiento crónico de arritmias ventriculares; alternativa oral a la lidocaína.

- **Dosis oral:** 150–300 mg cada 8–12 horas.

Clase IC

1. **Flecainida**

- **Usos principales:** Prevención de fibrilación auricular paroxística, flutter auricular, taquicardias supraventriculares y ventriculares en pacientes sin cardiopatía estructural.

- **Dosis oral:** 50–150 mg cada 12 horas.

2. **Propafenona**

- **Usos principales:** Control y prevención de fibrilación auricular, flutter auricular y taquicardias supraventriculares en ausencia de

cardiopatía estructural; también en taquicardias ventriculares seleccionadas.

- **Dosis oral:** 150–300 mg cada 8 horas (formulación estándar) o 225–425 mg cada 12 horas (liberación prolongada).

Notas para la práctica clínica:

- Las dosis siempre deben individualizarse según edad, peso, función hepática y renal.
- En todos los casos se recomienda monitorización ECG al inicio del tratamiento y tras cambios de dosis.
- Algunos requieren niveles plasmáticos para guiar la terapia (quinidina, procainamida, flecainida).

2.3.2 Clase II (betabloqueadores) y clase III (amiodarona, sotalol)

- **Clase II (betabloqueadores)**

Los betabloqueadores, también conocidos como bloqueadores beta-adrenérgicos, constituyen uno de los pilares del tratamiento farmacológico en cardiología moderna. Clasificados dentro de la clase II de los antiarrítmicos según el sistema de Vaughan Williams, estos fármacos ejercen sus efectos principalmente mediante la inhibición competitiva de los receptores adrenérgicos beta (β1, β2 y β3), modulando así la actividad del sistema nervioso simpático.

Históricamente, el desarrollo de los betabloqueadores marcó un hito en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, permitiendo el control

eficaz de patologías como la hipertensión arterial, la angina de pecho, los trastornos del ritmo cardíaco, el infarto agudo de miocardio (IAM) y la insuficiencia cardíaca crónica. Su uso se ha consolidado también en situaciones extracardiacas como la profilaxis de migraña, el manejo de la ansiedad y ciertas condiciones de hipertiroidismo.

En el contexto cardiovascular, los betabloqueadores reducen la frecuencia y la contractilidad cardíaca, disminuyen el consumo de oxígeno del miocardio y modulan la actividad eléctrica del corazón, por lo que tienen una aplicación estratégica tanto en prevención como en el tratamiento de eventos agudos y crónicos. Su eficacia ha sido demostrada en múltiples ensayos clínicos controlados, lo que ha llevado a su inclusión en las principales guías internacionales de práctica clínica**.**

A pesar de sus beneficios comprobados, el uso de betabloqueadores requiere una comprensión detallada de sus propiedades farmacológicas, ya que no todos los fármacos de esta clase son iguales. Existen importantes diferencias en términos de selectividad por receptores beta**,** actividad simpaticomimética intrínseca**,** liposolubilidad**,** vida media**,** efectos vasodilatadores adicionales**, y** vías de eliminación, que condicionan su elección clínica en cada paciente.

Mecanismo de Acción

Los antiarrítmicos de Clase II corresponden a los bloqueadores betaadrenérgicos, cuyo efecto antiarrítmico se basa en el bloqueo competitivo y reversible de los receptores β-adrenérgicos del corazón. Estos receptores, al ser estimulados por catecolaminas como la

adrenalina y la noradrenalina, aumentan la frecuencia cardíaca, la velocidad de conducción y la contractilidad.

Al antagonizar estos receptores, los betabloqueadores:

Reducen la pendiente de la fase 4 del potencial de acción en el nodo sinoauricular → disminuyendo la automatía y, por tanto, la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo).

Enlentecen la conducción a través del nodo auriculoventricular (AV) → prolongando el tiempo de conducción y ayudando a controlar la respuesta ventricular en arritmias supraventriculares (efecto dromotrópico negativo).

Disminuyen la contractilidad miocárdica → reduciendo la demanda de oxígeno del miocardio (efecto inotrópico negativo).

Reducen la excitabilidad del tejido ventricular → ayudando a prevenir arritmias inducidas por isquemia o exceso de actividad simpática. (Figura 12)

En términos electrofisiológicos, su acción se centra en modular la fase 4 y la conducción nodal, estabilizando el ritmo y suprimiendo arritmias relacionadas con una activación adrenérgica excesiva, como las taquicardias supraventriculares y ciertas taquicardias ventriculares postisquémicas.

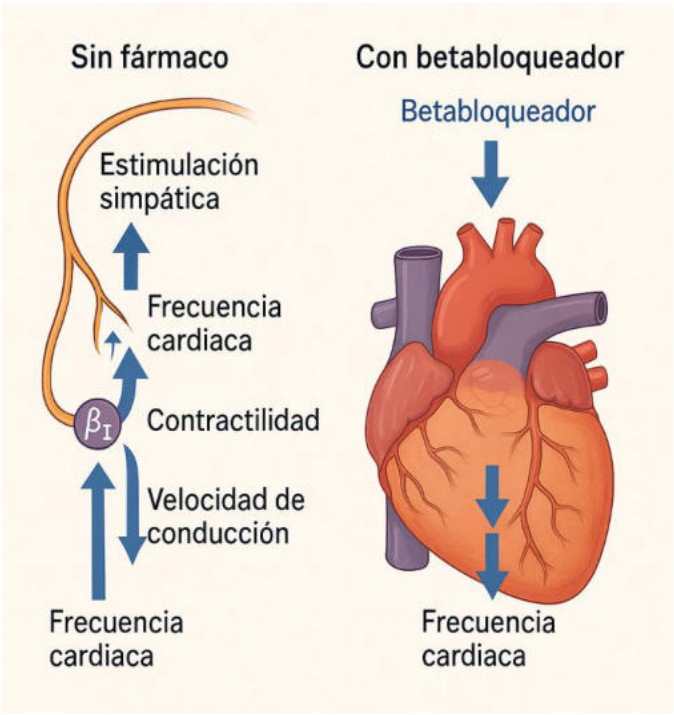


Figura 13. Mecanismo de acción de los betabloqueadores

Fuente: Elaboración propia

Clasificación de los Betabloqueadores

Los betabloqueadores pueden clasificarse según diversas propiedades farmacológicas que influyen directamente en su eficacia terapéutica y perfil de seguridad. Las más relevantes son:

A. Según la selectividad por receptores adrenérgicos

- Betabloqueadores cardioselectivos (β_1 selectivos):

Actúan preferentemente sobre receptores β_1, presentes en el corazón y aparato yuxtaglomerular renal. Son ideales para pacientes con riesgo de broncoespasmo o diabetes.

Ejemplos: atenolol, metoprolol, bisoprolol, esmolol, nebivolol (Rang et al., 2019).

- Betabloqueadores no selectivos ($\beta_1 + \beta_2$):

Bloquean tanto β_1 como β_2, lo que puede producir broncoconstricción y efectos metabólicos adversos.

Ejemplos: propranolol, nadolol, timolol, sotalol (Brunton et al., 2018).

B. Según presencia de Actividad Simpaticomimética Intrínseca (ASI)

Algunos betabloqueadores pueden actuar como agonistas parciales, estimulando débilmente los receptores β incluso mientras los bloquean. Esto reduce el riesgo de bradicardia excesiva o disfunción ventricular.

- Con ASI:

Acebutolol, pindolol, carteolol.

Recomendados en pacientes con bradicardia en reposo o intolerancia a bloqueadores puros (Katzung et al., 2021).

- Sin ASI (bloqueo puro):

Atenolol, metoprolol, propranolol, bisoprolol, carvedilol.

Más eficaces en pacientes con alto tono simpático (hipertiroidismo, ansiedad, post-IAM) (Brunton et al., 2018).

C. Según propiedades vasodilatadoras adicionales

Algunos betabloqueadores poseen mecanismos vasodilatadores independientes del bloqueo β:

- Bloqueo adicional de receptores α_1:
- Carvedilol: disminuye la poscarga y tiene efecto antioxidante.
- Labetalol: indicado en crisis hipertensivas, uso en embarazo (Brunton et al., 2018).
- Estimulación de la liberación de óxido nítrico (NO):
- Nebivolol: induce vasodilatación dependiente de NO, con perfil metabólico neutro (Rang et al., 2019).

D. Según liposolubilidad

- Influye en la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y en los efectos sobre el sistema nervioso central (fatiga, pesadillas, depresión).
- Altamente liposolubles: propranolol, metoprolol.
- Moderadamente liposolubles: carvedilol, bisoprolol.
- Hidrosolubles: atenolol, nadolol (menos paso al SNC) (Katzung et al., 2021).

E. Según vida media y duración del efecto

Esto determina la frecuencia de administración y la estabilidad del efecto farmacológico(Rang et al., 2019).

Farmacodinamia

Los antiarrítmicos de Clase II ejercen su efecto modulando la actividad eléctrica del corazón a través del bloqueo de los receptores β-adrenérgicos. Al inhibir la acción de las catecolaminas sobre el miocardio, disminuyen la influencia del sistema nervioso simpático, lo que se traduce en cambios predecibles en la función cardíaca.

A nivel electrofisiológico:

- En el nodo sinoauricular (SA): reducen la pendiente de despolarización espontánea de la fase 4, lo que enlentece la frecuencia de disparo del marcapasos natural y disminuye la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo).
- En el nodo auriculoventricular (AV): prolongan el tiempo de conducción, evitando la transmisión rápida de impulsos auriculares anómalos hacia los ventrículos (efecto dromotrópico negativo).
- En el miocardio auricular y ventricular: disminuyen la excitabilidad y la contractilidad (efecto inotrópico negativo), lo que reduce la demanda de oxígeno y estabiliza la membrana celular.

Estos efectos combinados permiten controlar la frecuencia ventricular en fibrilación y flutter auricular, prevenir arritmias desencadenadas por estrés o isquemia, y reducir la mortalidad en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca.

Un aspecto clave de su farmacodinamia es que, al disminuir la influencia simpática, también elevan el umbral para la fibrilación ventricular, mejorando la estabilidad eléctrica global del corazón.

Farmacocinética

Los betabloqueadores presentan variaciones farmacocinéticas significativas según su estructura química, selectividad y liposolubilidad, lo que influye en su vía de administración, frecuencia de dosis y uso clínico.

Absorción:

- La mayoría se administra por vía oral con buena absorción gastrointestinal.
- Los más lipofílicos (como propranolol, metoprolol) se absorben rápidamente, aunque su biodisponibilidad puede ser menor debido a un extenso metabolismo hepático de primer paso.
- Algunos (como esmolol) se usan exclusivamente por vía intravenosa en situaciones agudas por su vida media extremadamente corta.

Distribución:

- Los betabloqueadores liposolubles atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica, lo que puede explicar la presencia de efectos centrales como fatiga o alteraciones del sueño.

- Los hidrosolubles (como atenolol, nadolol) tienen una distribución más restringida a tejidos periféricos y menor penetración en el sistema nervioso central.

- La unión a proteínas plasmáticas varía (del 10 al 90%), influyendo en su interacción con otros fármacos.

Metabolismo:

- Los lipofílicos se metabolizan principalmente en el hígado por enzimas del citocromo P450 (CYP2D6 y CYP1A2 en muchos casos).

- Algunos, como propranolol y metoprolol, muestran variabilidad interindividual en su metabolismo por polimorfismos genéticos.

- Los hidrosolubles, como atenolol, apenas se metabolizan y se eliminan prácticamente sin cambios por el riñón.

Eliminación y vida media:

- La vía de eliminación puede ser hepática, renal o mixta.

- Los betabloqueadores de eliminación renal (atenolol, sotalol) requieren ajuste de dosis en insuficiencia renal.

- Los metabolizados en hígado (propranolol, metoprolol, carvedilol) deben ajustarse en insuficiencia hepática.

- La vida media varía desde minutos (esmolol, 9 min) hasta más de 20 horas (nadolol), determinando la frecuencia de administración.

En conjunto, las propiedades farmacocinéticas de cada betabloqueador permiten adaptarlo a distintos escenarios: los de acción rápida y corta para emergencias, y los de vida media prolongada para control crónico de arritmias y prevención de recurrencias.

En la Figura 13. Se observa la representación esquemática del proceso farmacocinético de los betabloqueadores (absorción, distribución, metabolismo y efectos cardíacos) y su acción farmacodinámica a través del bloqueo de receptores β_1, lo cual reduce la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la velocidad de conducción.

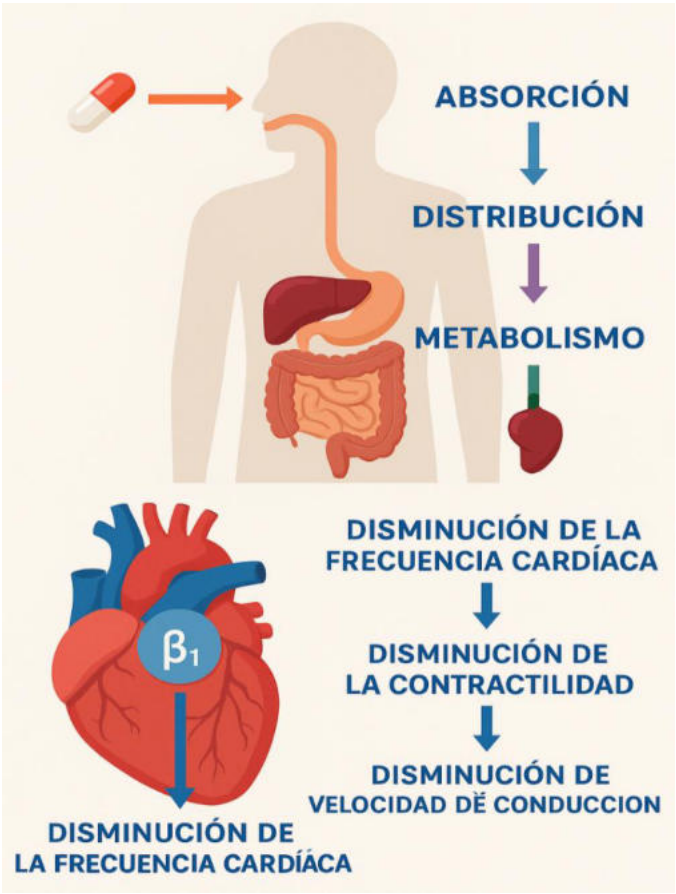


Figura 14. Farmacocinética y farmacodinamia de los betabloqueadores.

Fuente: Elaboración propia.

Indicaciones Clínicas

En el campo de la arritmología, los betabloqueadores se utilizan por su capacidad para reducir la influencia del sistema simpático sobre el corazón, estabilizar la conducción eléctrica y prevenir la aparición de impulsos anómalos. Su utilidad clínica abarca tanto la prevención como el tratamiento agudo de diversas arritmias.

- Control de la frecuencia ventricular en fibrilación auricular y flutter auricular: al enlentecer la conducción a través del nodo AV, permiten mantener una frecuencia ventricular controlada, mejorando los síntomas y reduciendo la carga hemodinámica.

- Tratamiento y prevención de taquicardias supraventriculares paroxísticas (TSVP): especialmente en aquellas desencadenadas por estrés, ejercicio o hiperactividad simpática.

- Prevención de arritmias ventriculares postinfarto: reducen la incidencia de taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, además de disminuir la mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio.

- Control de arritmias inducidas por estrés o hipertiroidismo: el bloqueo beta reduce la taquicardia y palpitaciones asociadas a la activación simpática excesiva.

- Prevención de arritmias en miocardiopatías: como la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, donde disminuyen la frecuencia cardíaca y mejoran el llenado diastólico.

- Manejo de taquicardias ventriculares asociadas a catecolaminas: como en la feocromocitoma o el síndrome de QT largo congénito, donde ayudan a prevenir descargas ventriculares malignas.

- Uso perioperatorio en cirugía cardíaca: para prevenir arritmias postoperatorias, especialmente fibrilación auricular.

En todos los casos, la selección del betabloqueador se individualiza considerando la selectividad β1, la presencia de comorbilidades (asma, EPOC, insuficiencia cardíaca) y la necesidad de acción rápida o sostenida.

Efectos adversos de los Betabloqueadores

Aunque los betabloqueadores son fármacos ampliamente utilizados y con beneficios bien establecidos en la práctica clínica, su administración puede provocar una serie de efectos adversos, los cuales varían en frecuencia y gravedad según la selectividad del fármaco, su liposolubilidad, la presencia de enfermedades concomitantes y la dosis utilizada**.**

Efectos cardiovasculares

- Bradicardia sinusal

Por el efecto cronotrópico negativo excesivo, especialmente en pacientes con disfunción nodal preexistente (Katzung et al., 2021).

- Bloqueo auriculoventricular

Puede desencadenarse en pacientes con trastornos de la conducción, especialmente al asociarse con otros antiarrítmicos.

- Hipotensión arterial

Resultado de la reducción del gasto cardíaco y de la resistencia vascular (en betabloqueadores con acción vasodilatadora como carvedilol o labetalol).

- Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

Puede observarse al inicio del tratamiento si no se titula adecuadamente. Sin embargo, a largo plazo, mejora la función ventricular (Brunton et al., 2018).

Efectos respiratorios

- Broncoespasmo

Especialmente con betabloqueadores no selectivos (como propranolol o nadolol) por antagonismo de receptores β_2 en bronquios. Contraindicado en pacientes con asma o EPOC no controlada (Rang et al., 2019).

Efectos metabólicos

- Alteración en la glucemia

  Enmascaran síntomas de hipoglucemia (temblor, taquicardia) en pacientes diabéticos tratados con insulina o sulfonilureas. También pueden interferir con la glucogenólisis y gluconeogénesis (bloqueo β_2 hepático).

- Dislipidemia leve
  Elevación de triglicéridos y reducción de HDL, particularmente con propranolol y otros no selectivos (Brunton et al., 2018).

Efectos sobre el sistema nervioso central

- Fatiga, letargo y mareo

Comunes al inicio del tratamiento. Se relacionan con la disminución del gasto cardíaco y perfusión cerebral.

- Trastornos del sueño

Como insomnio o pesadillas, especialmente con fármacos lipofílicos (propranolol, metoprolol) que atraviesan la barrera hematoencefálica. (Katzung et al., 2021).

- Depresión (controversial)

Se ha reportado, pero no hay evidencia concluyente de una relación causal directa.

Otros efectos

- Disfunción sexual

Frecuente, pero infra reportada. Puede relacionarse con disminución del flujo sanguíneo o efecto psicológico.

- Frialdad en extremidades

Por vasoconstricción periférica, más frecuente con no selectivos.

- Reacciones alérgicas (raras)

Rash, urticaria, y en casos excepcionales, angioedema.

Contraindicaciones – Clase II (Betabloqueadores)

El uso de betabloqueadores está limitado en ciertas situaciones clínicas donde su acción farmacológica puede agravar el cuadro o poner en riesgo la estabilidad hemodinámica del paciente.

En el ámbito cardíaco, están contraindicados en la bradicardia sinusal marcada (frecuencia < 50 lpm) y en los bloqueos auriculoventriculares de segundo y tercer grado cuando no hay un marcapasos implantado, ya que pueden intensificar la depresión de la conducción nodal. Tampoco deben administrarse en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada aguda, donde la reducción de la contractilidad podría empeorar el gasto cardíaco.

En el área respiratoria, los betabloqueadores no selectivos deben evitarse en asma bronquial y EPOC grave, debido al riesgo de broncoconstricción mediada por el bloqueo de receptores β_2.

En el plano metabólico, están contraindicados en la hipoglucemia severa recurrente en pacientes diabéticos insulinodependientes, ya que pueden enmascarar síntomas de alerta y retrasar la recuperación.

Otras contraindicaciones incluyen el shock cardiogénico, la hipotensión sintomática y la hipersensibilidad conocida al principio activo. En deportistas de alto rendimiento, su uso puede ser problemático por la disminución de la capacidad de respuesta cardiovascular al esfuerzo.

En cada caso, la indicación debe individualizarse, valorando alternativas o el uso de betabloqueadores cardioselectivos cuando el riesgo principal provenga de efectos sobre receptores β_2.

Fármacos más utilizados

Aunque existen numerosos betabloqueadores disponibles, solo algunos tienen aplicación clínica frecuente en el ámbito cardiovascular, gracias a su eficacia comprobada, perfil farmacocinético favorable y beneficios documentados en grandes ensayos clínicos.

A continuación, se describen los principales representantes de la clase II:

Metoprolol

- Selectividad: β_1 selectivo (cardioselectivo)
- Uso clínico: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), taquiarritmias, angina de pecho, prevención post-infarto
- Presentación: metoprolol tartrato (liberación inmediata) y metoprolol succinato (liberación prolongada)
- Observaciones: lipofílico, atraviesa BHE; requiere ajuste en hepatopatía
- Dosis típica: 50–200 mg/día (según forma farmacéutica) (Brunton et al., 2018)

Atenolol

- Selectividad**:** β_1 selectivo
- Uso clínico**:** hipertensión, angina, taquicardia supraventricular

- Farmacocinética**:** hidrosoluble, menor paso al SNC, eliminación renal
- Observaciones**:** no recomendado como primera línea en prevención secundaria post-IAM (según algunas guías)
- Dosis típica**:** 25–100 mg/día (Katzung et al., 2021).

Bisoprolol

- Selectividad**:** altamente selectivo β_1
- Uso clínico**:** hipertensión, ICFEr, FA
- Ventajas: excelente perfil en insuficiencia cardíaca; menos efectos centrales
- Dosis típica: 2.5–10 mg/día (Rang et al., 2019).

Carvedilol

- Selectividad: bloqueador β_1, β_2 y α_1
- Uso clínico: insuficiencia cardíaca, hipertensión, cardiopatía isquémica
- Propiedades adicionales: vasodilatador, antioxidante, mejora remodelado ventricular
- Dosis típica: 6.25–25 mg dos veces al día

- Observaciones: uno de los betabloqueadores más recomendados en guías para ICFEr (Brunton et al., 2018).

Nebivolol

- Selectividad: β_1 altamente selectivo
- **Propiedades adicionales**: estimula liberación de óxido nítrico (vasodilatación)
- **Uso clínico**: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca leve
- **Ventajas**: perfil metabólico neutro, menor impacto sobre lípidos y glucosa
- **Dosis típica**: 5–10 mg/día (Katzung et al., 2021).

Propranolol

- Selectividad: no selectivo (β_1 y β_2)
- Uso clínico: taquicardia sinusal, migraña, ansiedad, temblor esencial, hipertiroidismo
- Farmacocinética: muy lipofílico, paso al SNC alto
- Dosis típica: 40–320 mg/día (repartido)

- Observaciones: útil en condiciones no cardiovasculares, pero con mayor riesgo de efectos secundarios centrales (Rang et al., 2019).

Tabla 14. Tabla comparativa de fármacos clave.

Fármaco	**Selectividad**	**Uso principal**	**Eliminación**	**Dosis típica**
Metoprolol	β_1	ICFEr, HTA, FA, angina	Hepática	50–200 mg/día
Atenolol	β_1	HTA, angina	Renal	25–100 mg/día
Bisoprolol	β_1 alto	ICFEr, HTA, FA	Hepática/renal	2.5–10 mg/día
Carvedilol	$\beta_1/\beta_2 + \alpha_1$	ICFEr, HTA, cardiopatía isquémica	Hepática	6.25–25 mg BID
Nebivolol	β_1 + NO	HTA, IC leve	Hepática/renal	5–10 mg/día
Propranolol	No selectivo	Ansiedad, migraña, hipertiroidismo	Hepática	40–320 mg/día

Fuente: Elaboración propia.

Casos Clínicos

A continuación, se presentan diversos escenarios clínicos reales o simulados donde se indica el uso racional de betabloqueadores. Se abordan indicaciones, selección del fármaco, ajuste de dosis y aspectos clave en la evaluación de riesgos y beneficios.

Caso clínico 1 – Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida

Un hombre de 68 años acude a urgencias con palpitaciones, disnea leve y fatiga. El electrocardiograma muestra fibrilación auricular con respuesta ventricular a 140 lpm. No presenta hipotensión ni signos de insuficiencia cardíaca aguda.
Se administra metoprolol intravenoso en bolos fraccionados, logrando reducir la frecuencia ventricular a 90 lpm y mejorando la tolerancia del paciente. Posteriormente, se prescribe metoprolol oral para el control crónico de la frecuencia. El uso de un betabloqueador cardioselectivo se eligió para minimizar el riesgo de broncoconstricción, ya que el paciente es exfumador con EPOC leve.

Caso clínico 2 – Taquicardia supraventricular paroxística en el postoperatorio

Mujer de 55 años, sometida a cirugía valvular mitral, desarrolla en la unidad de cuidados intensivos una taquicardia supraventricular paroxística con frecuencia de 160 lpm. Dado que la paciente está hemodinámicamente estable, se inicia una perfusión de esmolol intravenoso, gracias a su rápida acción y corta vida media, lo que permite un control preciso de la frecuencia y la posibilidad de suspenderlo rápidamente si aparecen efectos adversos. En pocos minutos, la frecuencia se reduce a 85 lpm y el ritmo se estabiliza.

Caso clínico 3 – Prevención de arritmias ventriculares postinfarto

Varón de 60 años, con antecedente reciente de infarto agudo de miocardio tratado con angioplastia, presenta episodios esporádicos de taquicardia ventricular no sostenida durante el monitoreo. Se inicia tratamiento con bisoprolol oral una vez al día para disminuir la excitabilidad ventricular y reducir el riesgo de arritmias graves, además de sus beneficios pronósticos en la insuficiencia cardíaca leve que presenta el paciente. A los tres meses de seguimiento, no se registran nuevos episodios y la fracción de eyección ha mejorado.

Clase III (AMIODARONA, SOTALOL)

Los antiarrítmicos de clase III según la clasificación de Vaughan Williams comprenden un grupo de fármacos cuyo mecanismo principal es la prolongación del potencial de acción y del período refractario, principalmente a través del bloqueo de los canales de potasio (corrientes de salida de K^+). Estos efectos estabilizan la actividad eléctrica del miocardio y previenen la reentrada, una de las principales causas fisiopatológicas de las arritmias.

Dentro de esta clase, los fármacos más representativos son la amiodarona y el sotalol, ampliamente utilizados tanto en arritmias supraventriculares como ventriculares. La amiodarona, en particular, es considerada uno de los antiarrítmicos más eficaces disponibles, gracias a su efecto multiclase y su versatilidad en contextos agudos y crónicos. Sin embargo, su uso está limitado por su perfil de toxicidad extracardíaca, que requiere una monitorización cuidadosa (Zeppenfeld et al., 2022). Por otro lado, el sotalol combina propiedades de clase III

con bloqueo beta-adrenérgico (clase II), lo que le confiere un valor terapéutico especial en ciertos pacientes.

Los antiarrítmicos clase III son herramientas fundamentales para el control del ritmo cardíaco, en particular en pacientes con fibrilación auricular, taquicardia ventricular sostenida, síndromes de preexcitación y otras arritmias complejas. No obstante, su administración debe estar basada en un conocimiento profundo de sus propiedades electrofisiológicas, farmacocinéticas, efectos adversos potenciales y contraindicaciones específicas.

Mecanismo de Acción

Los antiarrítmicos de Clase III, según la clasificación de Vaughan Williams, tienen como mecanismo principal el bloqueo de los canales de potasio (K^+) responsables de la fase 3 del potencial de acción cardíaco. Esta fase representa la repolarización celular, es decir, el retorno del potencial de membrana hacia su valor basal negativo tras la despolarización.

Al bloquear estos canales, los fármacos clase III prolongan el potencial de acción y, en consecuencia, aumentan el período refractario efectivo (PRE), es decir, el tiempo durante el cual la célula miocárdica no puede ser excitada por un nuevo estímulo. Este efecto disminuye la posibilidad de reentrada, uno de los mecanismos fisiopatológicos más comunes en arritmias auriculares y ventriculares. En la figura 14 se muestra el mecanismo de acción de los antiarrítmicos clase III. La amiodarona y el sotalol bloquean canales de potasio (K^+), lo que prolonga el potencial de acción y el período refractario, estabilizando el ritmo cardíaco.

Aunque se clasifica como clase III, amiodarona posee múltiples mecanismos de acción que abarcan todas las clases de Vaughan Williams:

- **Clase I**: bloqueo de canales de Na^+ → ↓ velocidad de conducción
- **Clase II**: antagonismo β-adrenérgico → ↓ automatismo y excitabilidad
- **Clase III**: bloqueo de canales de K^+ → ↑ período refractario
- **Clase IV**: leve inhibición de canales de Ca^{2+} → ↓ conducción nodal

Esta combinación le otorga una gran eficacia en la conversión y mantenimiento del ritmo sinusal, tanto en fibrilación auricular como en taquiarritmias ventriculares malignas, incluso en pacientes con cardiopatía estructural o disfunción ventricular severa.

El sotalol posee propiedades combinadas:

- **Clase III**: bloqueo de canales de potasio (IKr) → ↑ repolarización
- **Clase II**: antagonismo β → ↓ automatismo del nodo SA y conducción AV

A diferencia de la amiodarona, su estructura es más simple, su farmacocinética más predecible y carece de efectos extracardíacos significativos, aunque su efecto sobre el QT requiere vigilancia estricta, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, que acumulan el fármaco.

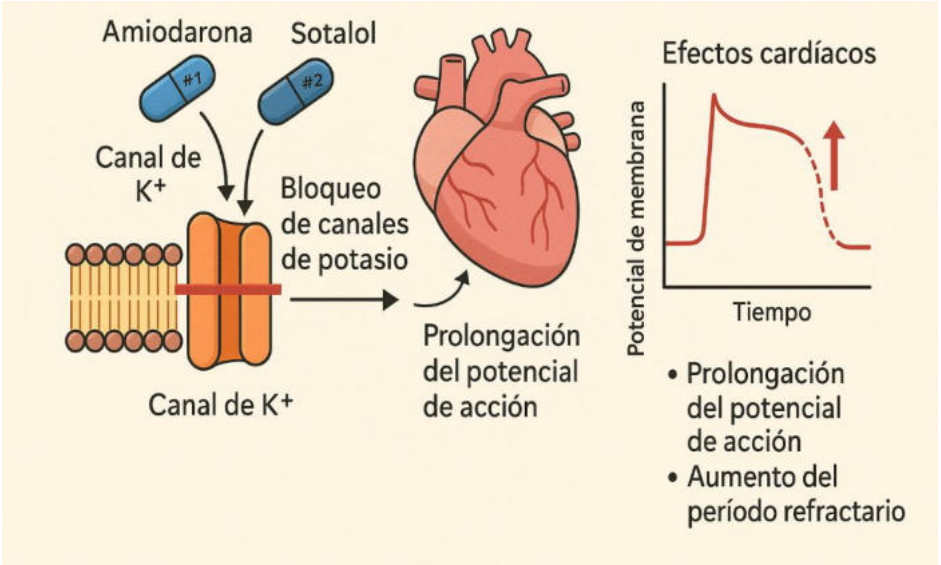


Figura 15. Mecanismo de Acción de los antiarrítmico de clase III

Fuente: Elaboración propia.

Farmacodinamia:

Los antiarrítmicos de Clase III ejercen su acción principal prolongando la repolarización del miocardio mediante el bloqueo de los canales de potasio (K^+) que intervienen en la fase 3 del potencial de acción. Esto retrasa la salida de potasio desde la célula, lo que aumenta la duración del potencial de acción (DPA) y prolonga el período refractario efectivo (PRE) tanto en aurículas como en ventrículos y en el sistema de conducción.

Este efecto prolongador del período refractario interrumpe los circuitos de reentrada y disminuye la probabilidad de que un impulso prematuro desencadene una arritmia. A diferencia de otras clases, los fármacos de Clase III no afectan de manera significativa la velocidad de conducción

(fase 0), lo que les permite actuar sin provocar una depresión marcada del nodo sinusal o auriculoventricular, salvo a dosis altas o en fármacos con acción combinada.

Algunos representantes tienen propiedades adicionales que amplían su espectro:

- **Amiodarona:** combina efectos de Clase I (bloqueo de canales de sodio), Clase II (bloqueo betaadrenérgico) y Clase IV (bloqueo de canales de calcio), lo que la hace efectiva contra arritmias supraventriculares y ventriculares, incluso en pacientes con cardiopatía estructural (Zeppenfeld et al., 2022).

- **Sotalol:** además de bloquear canales de K^+, actúa como betabloqueador no selectivo, reduciendo la frecuencia cardíaca y enlenteciendo la conducción nodal.

En conjunto, la farmacodinamia de esta clase se caracteriza por aumentar el tiempo de recuperación eléctrica del miocardio, estabilizando la actividad rítmica y reduciendo el riesgo de recurrencias, incluso en arritmias complejas y resistentes a otros fármacos.

Tabla 15. Tabla comparativa: Amiodarona vs. Sotalol.

Característica	**Amiodarona**	**Sotalol**
Mecanismo principal	Bloqueo K^+ (multiclase I–IV)	Bloqueo K^+ + bloqueo β (II + III)
Vida media	40–60 días	12–20 horas
Inicio de acción	Lento (VO), rápido (IV)	Rápido (VO)
Metabolismo	Hepático (CYP3A4)	No se metaboliza
Eliminación	Biliar/fecal	Renal

Ajuste en IR	No	Sí
Liposolubilidad	Alta	Baja
Riesgo de Torsades	Bajo-moderado (menos frecuente)	Alto (requiere monitoreo QT)
Uso en IC grave	Seguro	Precaución (puede deprimir función)

Fuente: Elaboración propia.

Farmacocinetica:

Los antiarrítmicos de Clase III presentan perfiles farmacocinéticos muy distintos entre sí, lo que condiciona su uso en la práctica clínica, especialmente en el caso de la amiodarona y el sotalol, los representantes más comunes.

Amiodarona

- **Absorción:** la biodisponibilidad oral es variable (30–80%) y lenta, lo que hace necesario un período de carga para alcanzar concentraciones terapéuticas.
- **Distribución:** muy lipofílica, con gran volumen de distribución; se acumula en tejidos grasos, pulmones, hígado, piel y córnea. Atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.
- **Metabolismo:** hepático, principalmente por el CYP3A4, generando metabolitos activos como la desetilamiodarona.
- **Eliminación:** principalmente biliar; mínima eliminación renal.

- **Vida media:** extremadamente prolongada (25–60 días), lo que permite dosis de mantenimiento bajas pero implica que sus efectos y reacciones adversas puedan persistir semanas o meses tras la suspensión.

- **Particularidad clínica:** debido a su larga vida media y distribución tisular, se requieren dosis de carga altas al inicio y monitorización periódica de función tiroidea, hepática y pulmonar.

Sotalol

- **Absorción:** buena biodisponibilidad oral (90–100%) y absorción rápida.

- **Distribución:** hidrosoluble, con menor penetración en el sistema nervioso central.

- **Metabolismo:** no se metaboliza de forma significativa.

- **Eliminación:** renal, en forma inalterada, lo que obliga a ajustar la dosis en insuficiencia renal.

- **Vida media:** 12–20 horas, lo que permite administración cada 12 horas en la mayoría de pacientes.

- **Particularidad clínica:** dado que prolonga el intervalo QT, requiere monitorización electrocardiográfica al inicio y ajuste cuidadoso de dosis.

En conjunto, la farmacocinética de la Clase III obliga a considerar velocidad de inicio, duración del efecto y vías de eliminación para una elección segura, especialmente en pacientes con disfunción hepática o renal.

Indicaciones clínicas – Clase III

Los antiarrítmicos de Clase III, representados principalmente por amiodarona y sotalol, se utilizan para el manejo de arritmias que requieren prolongar el período refractario y estabilizar la actividad eléctrica del miocardio, especialmente cuando otras opciones han fallado o están contraindicadas.

Amiodarona

- Arritmias ventriculares graves: es uno de los fármacos de elección en el tratamiento y prevención de taquicardia ventricular sostenida y fibrilación ventricular refractaria a otras terapias, tanto en el contexto agudo como crónico.
- Arritmias supraventriculares: útil en el control y prevención de fibrilación auricular y flutter auricular, especialmente en pacientes con disfunción ventricular o cardiopatía estructural donde otros antiarrítmicos están contraindicados.
- Uso en urgencias: en fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso, administrada por vía intravenosa durante maniobras de reanimación avanzada.

Sotalol

- Prevención de taquicardias ventriculares y fibrilación ventricular, particularmente en pacientes con alto riesgo de recurrencia.

- Prevención de recurrencias de fibrilación auricular y flutter auricular, cuando se requiere un fármaco que combine bloqueo beta con prolongación del período refractario.

- Especialmente indicado en pacientes sin cardiopatía estructural significativa y con buena función ventricular, para minimizar el riesgo de proarritmia grave.

En conjunto, los antiarrítmicos de Clase III se reservan para escenarios donde la arritmia tiene potencial de comprometer la vida o provocar deterioro hemodinámico grave. La elección entre amiodarona o sotalol depende de la naturaleza de la arritmia, la presencia de cardiopatía estructural, la función ventricular y la tolerancia del paciente a efectos adversos.

Efectos adversos – Clase III

Los antiarrítmicos de Clase III, aunque muy efectivos, presentan un perfil de efectos adversos que requiere vigilancia estrecha, especialmente en tratamientos prolongados.

Amiodarona

Este fármaco destaca por su eficacia, pero también por la amplia gama de reacciones adversas, muchas de ellas relacionadas con su acumulación en tejidos debido a su alta liposolubilidad y larga vida media. Entre las más relevantes:

- **Cardiovasculares:** bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular y, en raros casos, arritmias ventriculares por prolongación excesiva del QT.
- **Pulmonares:** neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar, que pueden ser graves e incluso irreversibles.
- **Tiroideas:** hipotiroidismo o hipertiroidismo inducido por el contenido de yodo y el efecto directo sobre la glándula tiroides.
- **Hepáticas:** elevación de enzimas hepáticas y, en casos severos, hepatitis.
- **Oculares:** depósitos corneales benignos, visión borrosa y, en raras ocasiones, neuropatía óptica.
- **Cutáneas:** fotosensibilidad, erupciones y pigmentación azulada-grisácea tras uso prolongado.
- **Neurológicas:** temblor, neuropatía periférica, ataxia.

Sotalol

En comparación, el sotalol tiene un perfil más limitado, pero no menos relevante:

- **Cardiovasculares:** riesgo de torsades de pointes por prolongación del QT, especialmente con hipopotasemia, hipomagnesemia o dosis altas. También puede provocar bradicardia y bloqueo AV.
- **Respiratorios:** por su bloqueo beta no selectivo, puede inducir broncoespasmo en pacientes con asma o EPOC.

- **Otros:** fatiga, mareos, intolerancia al ejercicio.

En general, el manejo seguro de la Clase III exige monitorización electrocardiográfica, control periódico de función tiroidea, hepática y pulmonar en el caso de la amiodarona, y ajuste de dosis en función de la función renal para el sotalol.

Contraindicaciones – Clase III

El uso de antiarrítmicos de Clase III está limitado por condiciones clínicas en las que su acción farmacológica podría agravar el estado del paciente o incrementar el riesgo de eventos graves.

Amiodarona

- Bradicardia sinusal severa o bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado sin marcapasos implantado, ya que su efecto depresor de la conducción nodal podría inducir pausas peligrosas.
- Síndrome del seno enfermo, salvo que el paciente tenga marcapasos.
- Hipersensibilidad al yodo o antecedentes de reacciones graves a compuestos yodados.
- Disfunción tiroidea no controlada, pues la amiodarona puede exacerbar tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo.
- Neumopatía intersticial o fibrosis pulmonar previa, debido al riesgo de toxicidad pulmonar grave.

Sotalol

- **Prolongación basal del intervalo QT** (>450 ms) o antecedentes de torsades de pointes, ya que aumenta el riesgo de arritmias ventriculares malignas.
- **Insuficiencia renal grave** sin posibilidad de ajuste de dosis, dado que el fármaco se elimina sin cambios por vía renal.
- **Asma bronquial** o **EPOC grave**, por su bloqueo beta no selectivo que puede inducir broncoespasmo.
- **Bradicardia significativa** o **bloqueo AV avanzado** sin marcapasos.

Contraindicaciones generales de la clase

En ambos fármacos, se debe evitar su uso en embarazo, salvo que los beneficios superen claramente los riesgos, y en hipotensión severa o shock cardiogénico, donde la depresión adicional de la función cardíaca podría ser letal.

Tabla 16. Antiarrítmicos Clase III: Fármacos, Dosis y Usos Clínicos.

Fármaco	Presentación	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Usos clínicos clave	Precauciones
Amiodarona	Tabletas orales (100–200 mg), solución	Oral: 800–1600 mg/día en dosis divididas	Oral: 100–400 mg/día.IV: infusión continua	Arritmias ventriculares graves, fibrilación y flutter	Monitorizar función tiroidea, hepática y pulmonar.

	inyectable (150 mg/3 mL)	por 1–3 semanas.IV: 150–300 mg en 20–30 min.	900–1200 mg/24 h.	auricular en cardiopatía estructural o disfunción ventricular, FV/TV refractarias en RCP.	Evitar en bradicardia severa, bloqueo AV avanzado y neumopatía intersticial previa.
Sotalol	Tabletas orales (80–160 mg)	No requiere carga; iniciar con 80 mg cada 12 h.	Ajustar hasta 160 mg cada 12 h según respuesta y tolerancia.	Prevención de TV y FV recurrentes, mantenimiento de ritmo sinusal en FA o flutter auricular.	Ajustar en insuficiencia renal. Riesgo de torsades de pointes; monitorizar QT. Evitar en asma/EPOC grave y prolongación basal del QT.

Fuente: Elaboración propia.

Casos Clínicos

Caso clínico 1 – Taquicardia ventricular sostenida postinfarto

Un varón de 64 años, con antecedente reciente de infarto agudo de miocardio y fracción de eyección del 35%, acude a urgencias por

palpitaciones intensas, mareos y sudoración. El electrocardiograma muestra taquicardia ventricular monomórfica sostenida a 160 lpm. Se administra amiodarona intravenosa en bolo de 300 mg seguida de infusión continua, logrando revertir el ritmo a sinusal en 40 minutos.

La elección de amiodarona se fundamentó en su eficacia en arritmias ventriculares graves, incluso en presencia de disfunción ventricular, y en su menor riesgo proarrítmico en comparación con otros fármacos en este contexto.

Caso clínico 2 – Fibrilación auricular paroxística con cardiopatía estructural

Mujer de 72 años con miocardiopatía dilatada y antecedentes de episodios recurrentes de fibrilación auricular sintomática. Presenta nuevo episodio con respuesta ventricular de 110 lpm y disnea moderada.

Se inicia tratamiento con amiodarona oral a dosis de carga (800 mg/día) para lograr cardioversión farmacológica y prevenir recurrencias. La elección se basa en que la paciente tiene cardiopatía estructural y función ventricular deprimida, situación en la que otros antiarrítmicos (como flecainida o propafenona) están contraindicados.

Caso clínico 3 – Prevención de recurrencias de taquicardia ventricular

Un hombre de 55 años, sin cardiopatía estructural conocida, presenta dos episodios de taquicardia ventricular no sostenida detectados en Holter tras síncope inexplicado. La función ventricular es normal y el QT basal está dentro de rango.

Se decide iniciar sotalol oral 80 mg cada 12 horas, con monitorización del intervalo QT durante los primeros días de tratamiento. Se eligió sotalol por su doble mecanismo: bloqueo beta para reducir el automatismo y bloqueo de canales de potasio para prolongar el período refractario, reduciendo así el riesgo de recurrencias.

2.3.3 Clase IV (verapamilo, diltiazem)

Los antiarrítmicos de Clase IV según la clasificación de Vaughan Williams corresponden a los bloqueadores de los canales de calcio tipo L, principalmente representados por verapamilo y diltiazem. Estos fármacos inhiben la entrada de calcio en las células del nodo sinoauricular (SA) y del nodo auriculoventricular (AV), reduciendo así la automaticidad, la velocidad de conducción y la contractilidad en el tejido cardíaco dependiente del calcio.

A diferencia de otros bloqueadores de calcio utilizados como antihipertensivos (como amlodipino o nifedipino), los agentes de Clase IV pertenecen al subgrupo de no dihidropiridinas, con una acción predominante en el tejido de conducción cardíaco. Esta característica les otorga un rol terapéutico específico en el tratamiento de arritmias supraventriculares, particularmente en aquellas dependientes del nodo AV, como la fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, el flutter auricular, o la taquicardia por reentrada nodal.

Verapamilo y diltiazem son útiles tanto en el manejo agudo como crónico de estas arritmias, y tienen además efectos antianginosos e hipotensores, lo que puede ser ventajoso en ciertos pacientes con enfermedad cardiovascular concomitante. No obstante, su uso está

contraindicado en presencia de disfunción ventricular severa, bloqueos AV avanzados o síndrome de WPW asociado a FA, ya que pueden empeorar la conducción por vías accesorias.

Mecanismo de Acción de los Antiarrítmicos Clase IV

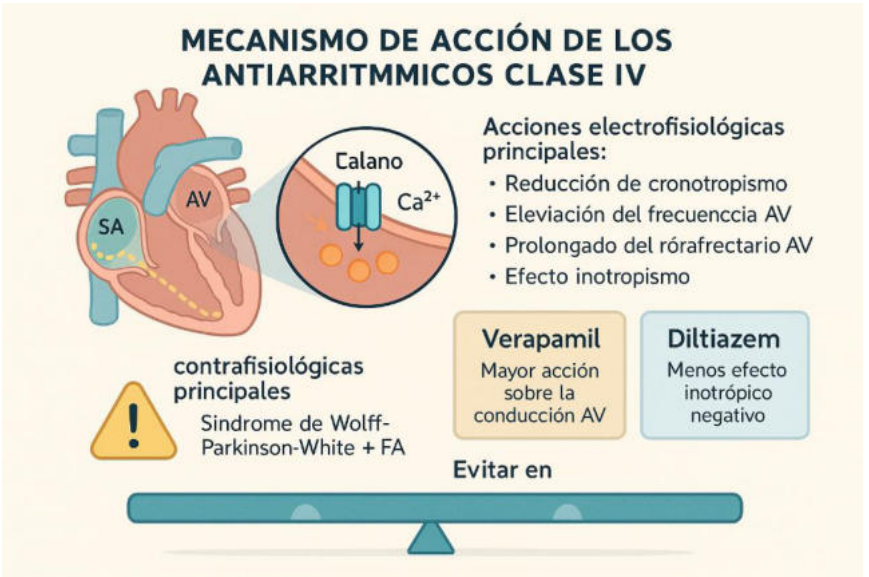


Figura 16. Mecanismo de Acción de los antiarrítmico de clase IV.

Fuente: Elaboración propia.

Los fármacos Clase IV de Vaughan Williams, representados por verapamilo y diltiazem, actúan principalmente sobre el tejido nodal cardíaco, bloqueando de forma reversible y voltaje-dependiente los canales de calcio tipo L (long-lasting). Estos canales son esenciales para la fase 0 del potencial de acción en el nodo sinoauricular (SA) y el nodo auriculoventricular (AV), regiones donde la despolarización depende del flujo de calcio, a diferencia del miocardio contráctil, que utiliza sodio. (figura 15)

Los antiarrítmicos de Clase IV, representados principalmente por verapamilo y diltiazem, actúan bloqueando selectivamente los canales de calcio tipo L presentes en las membranas celulares del miocardio y del tejido de conducción, especialmente en el nódulo sinoauricular (SA) y el nódulo auriculoventricular (AV).

Al inhibir la entrada de calcio durante la fase 0 del potencial de acción en células nodales, disminuyen la velocidad de despolarización y enlentecen la conducción eléctrica a través del nodo AV. Esto se traduce en:

- Reducción de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico negativo).
- Disminución de la velocidad de conducción en el nodo AV (efecto dromotrópico negativo).
- Reducción de la contractilidad miocárdica (efecto inotrópico negativo), aunque menos marcado que con betabloqueadores.

Además, al bloquear la entrada de calcio en el músculo liso vascular, producen vasodilatación arterial, lo que contribuye a disminuir la poscarga y mejorar el flujo coronario.

En el contexto antiarrítmico, su principal valor está en controlar arritmias supraventriculares dependientes del nodo AV, como la fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida, el flutter auricular y ciertas taquicardias supraventriculares paroxísticas.

Farmacodinamia

Los antiarrítmicos de Clase IV ejercen su efecto principal sobre el tejido de conducción cardíaco dependiente del calcio, especialmente en el nodo sinoauricular (SA) y, de forma más marcada, en el nodo auriculoventricular (AV).

Su acción reduce la velocidad de despolarización de la fase 0 en las células nodales, lo que enlentece la conducción eléctrica a través del nodo AV y prolonga su período refractario. Esto evita que impulsos rápidos provenientes de las aurículas se transmitan al ventrículo de forma excesiva, controlando así la frecuencia cardíaca en arritmias supraventriculares.

A nivel hemodinámico y de la fibra miocárdica, la inhibición de la entrada de calcio durante la fase 2 del potencial de acción reduce la contractilidad (efecto inotrópico negativo) y disminuye el consumo de oxígeno del miocardio, lo que es útil en pacientes con sobrecarga isquémica.

En el músculo liso vascular, el bloqueo de canales de calcio tipo L provoca vasodilatación arterial, con reducción de la poscarga y mejora del flujo coronario. Este efecto vasodilatador es más pronunciado con diltiazem que con verapamilo, aunque ambos comparten capacidad de disminuir la resistencia vascular periférica.

En conjunto, la farmacodinamia de la Clase IV combina control de la conducción nodal, reducción de la contractilidad y vasodilatación, lo

que los convierte en fármacos útiles no solo como antiarrítmicos, sino también en el manejo de hipertensión arterial y angina de esfuerzo.

Farmacocinética

Verapamilo **y** diltiazem comparten un perfil farmacocinético caracterizado por buena absorción oral, metabolismo hepático significativo y eliminación predominantemente biliar, aunque presentan diferencias relevantes que influyen en su selección clínica.

Absorción y biodisponibilidad

Ambos fármacos se absorben bien por vía oral, pero su biodisponibilidad es moderada (20–40%) debido a un extenso metabolismo de primer paso hepático. Esto hace que las dosis orales deban ser mayores que las intravenosas para lograr concentraciones terapéuticas equivalentes.

Distribución

Se unen en alta proporción a proteínas plasmáticas (>90%) y presentan un volumen de distribución moderado, lo que permite una buena penetración en tejidos cardíacos y vasculares.

Metabolismo

El metabolismo es principalmente hepático, mediado por el citocromo CYP3A4, generando metabolitos inactivos. Por esta razón, su vida media y eficacia pueden alterarse en pacientes con insuficiencia hepática o en presencia de inhibidores/inductores enzimáticos.

Eliminación

La eliminación es fundamentalmente biliar y fecal, con mínima excreción renal en forma inalterada. La vida media de eliminación es de 3–7 horas para el verapamilo y de 3–5 horas para el diltiazem, aunque las formulaciones de liberación prolongada permiten dosificación cada 12 o 24 horas.

Particularidades clínicas

- Verapamilo: su efecto depresor sobre la conducción AV es más marcado, por lo que se prefiere en arritmias supraventriculares rápidas con predominio nodal.
- Diltiazem: tiene un perfil intermedio, con menos depresión de la contractilidad y un efecto vasodilatador más equilibrado, lo que lo hace útil también en pacientes con angina y presión arterial elevada.

En ambos casos, la vía intravenosa permite un inicio rápido de acción, ideal en situaciones agudas, mientras que la vía oral es preferida para el tratamiento crónico. (figura 16)

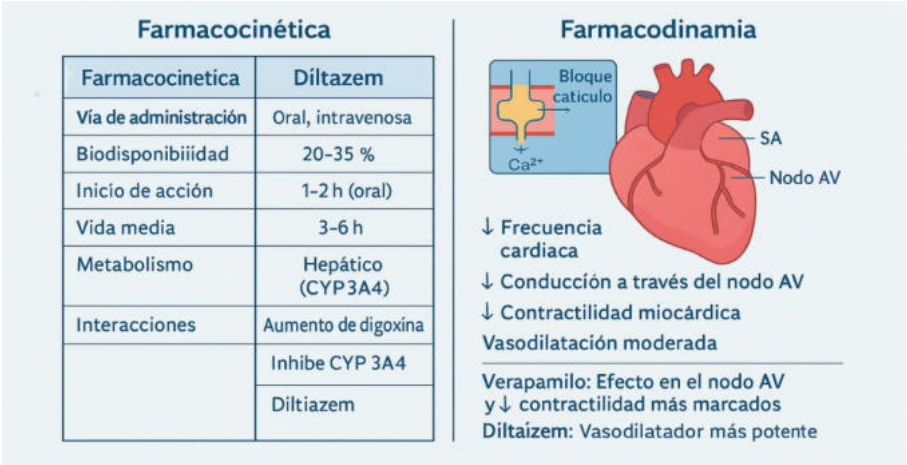


Figura 17. Farmacocinética y farmacodinamia de verapamilo y diltiazem.

Fuente: Elaboración propia.

Indicaciones clínicas – Clase IV

Los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, como verapamilo y diltiazem, tienen un papel fundamental en el manejo de ciertas arritmias supraventriculares y en el control de la frecuencia cardíaca, gracias a su acción directa sobre el nodo auriculoventricular (AV).

1. Control de la frecuencia ventricular en arritmias supraventriculares

- Fibrilación auricular **y** flutter auricular con respuesta ventricular rápida, especialmente en pacientes sin disfunción ventricular significativa.

- Reducción de la conducción a través del nodo AV para prevenir la transmisión de impulsos auriculares rápidos al ventrículo.

2. **Tratamiento de taquicardias supraventriculares paroxísticas (TSVP)**

- Incluye reentrada nodal auriculoventricular y taquicardias por vía accesoria con conducción nodal dominante.

- El verapamilo intravenoso es útil en el manejo agudo, siempre que se descarte taquicardia ventricular.

3. **Profilaxis y control sintomático**

- Prevención de recurrencias de ciertas taquicardias supraventriculares en pacientes que no toleran o no responden a betabloqueadores.

4. **Beneficio hemodinámico adicional**

- Gracias a su efecto vasodilatador y antiisquémico, el diltiazem y el verapamilo pueden ser útiles en pacientes con angina de esfuerzo o hipertensión arterial asociada a arritmias supraventriculares.

Importante: no se recomienda su uso como fármaco de primera línea en arritmias ventriculares ni en pacientes con síndrome de Wolf-Parkinson-White con fibrilación auricular, ya que pueden favorecer la conducción por la vía accesoria y precipitar fibrilación ventricular.

Efectos adversos

Los antagonistas de los canales de calcio tipo L de la Clase IV presentan un perfil de efectos adversos predecible en función de su acción

farmacológica, principalmente en el sistema cardiovascular y, en menor medida, a nivel digestivo y neurológico. La severidad de estas reacciones varía según la dosis, vía de administración, comorbilidades del paciente y uso concomitante de otros fármacos.

Efectos cardiovasculares

- **Bradicardia sinusal**: Resultado del bloqueo del nodo SA, especialmente con verapamilo. Más frecuente en pacientes con tono vagal aumentado o con tratamiento simultáneo con betabloqueadores o digoxina.

- **Bloqueo AV (primer a tercer grado)**: Debido a la prolongación de la conducción nodal. Puede requerir interrupción del tratamiento o incluso marcapasos transitorio si es severo.

- **Hipotensión arterial**: Causada por vasodilatación periférica, más marcada con diltiazem. Común en pacientes con depleción de volumen o tratamiento antihipertensivo combinado.

- **Insuficiencia cardíaca o descompensación**: Verapamilo y diltiazem disminuyen la contractilidad; pueden precipitar insuficiencia cardíaca en pacientes con fracción de eyección reducida (FEVI < 40 %).

Efectos gastrointestinales

- **Estreñimiento (común con verapamilo):** Atribuido a la disminución del tono intestinal. Afecta hasta un 25–30 % de los pacientes.

- **Náuseas y dispepsia:** De aparición ocasional, especialmente en formulaciones de liberación rápida.

Efectos neurológicos y otros

- **Cefalea, mareo, fatiga:** Consecuencia de la hipotensión o de la bradicardia. Son transitorios y reversibles al ajustar la dosis.
- **Hiperprolactinemia (raro):** Descrito ocasionalmente con verapamilo por interferencia en la regulación dopaminérgica.
- **Erupciones cutáneas y prurito:** Poco frecuentes, generalmente leves y autolimitados.

Contraindicaciones – Clase IV

El uso de verapamilo y diltiazem está limitado en situaciones donde su acción sobre la conducción cardíaca o la contractilidad podría agravar la condición del paciente.

Cardiopatías y trastornos de conducción

- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado o síndrome del seno enfermo, salvo que el paciente tenga marcapasos implantado, ya que podrían inducir bradicardia grave o asistolia.
- Insuficiencia cardíaca sistólica grave (fracción de eyección reducida), debido a su efecto inotrópico negativo, que puede descompensar la función ventricular.

- Hipotensión arterial severa (PAS < 90 mmHg), ya que su efecto vasodilatador y depresor miocárdico podría agravar el compromiso hemodinámico.

Uso concomitante con otros fármacos bradicardizantes

- Asociación con betabloqueadores o antiarrítmicos de Clase I y III que deprimen la conducción nodal, especialmente por vía intravenosa, debido al alto riesgo de bloqueo AV o bradicardia sintomática.

Otras situaciones

- Shock cardiogénico o colapso circulatorio.
- Hipersensibilidad conocida a alguno de los fármacos.
- Administración IV de verapamilo en pacientes con taquicardia ventricular de origen incierto, ya que puede provocar colapso cardiovascular si se trata de una TV en lugar de una TSV.

Fármacos más utilizados – Clase IV

En el grupo de los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos, los dos representantes con uso antiarrítmico clínicamente relevante son verapamilo y diltiazem.

1. Verapamilo

- **Presentaciones:** tabletas de 40, 80 y 120 mg; comprimidos de liberación prolongada; solución inyectable de 5 mg/2 mL.

- **Dosis oral inicial:** 80–120 mg cada 8 horas, pudiendo ajustarse hasta un máximo de 480 mg/día, según respuesta clínica y tolerancia.

- **Dosis en liberación prolongada:** 180–240 mg una vez al día.

- **Dosis intravenosa en urgencias:** bolo de 5–10 mg administrado lentamente en 2 minutos; puede repetirse a los 30 minutos si no hay respuesta.

- **Usos clave:** control de la frecuencia ventricular en fibrilación/flutter auricular, tratamiento agudo de taquicardia supraventricular paroxística, y prevención de recurrencias en pacientes seleccionados.

2. Diltiazem

- **Presentaciones:** tabletas de 30, 60 y 90 mg; cápsulas de liberación prolongada de 120, 180, 240 y 300 mg; solución inyectable de 25 mg/5 mL.

- **Dosis oral inicial:** 30–60 mg cada 6–8 horas; en formulación de liberación prolongada, 120–240 mg una vez al día (máximo 360 mg/día).

- **Dosis intravenosa en urgencias:** bolo de 0,25 mg/kg administrado en 2 minutos; si no hay respuesta adecuada, puede repetirse a los 15 minutos con 0,35 mg/kg, seguido de infusión continua de 5–15 mg/h.

- **Usos clave:** control de frecuencia en fibrilación/flutter auricular, tratamiento y prevención de taquicardias supraventriculares, y manejo de angina de esfuerzo o vasoespástica en pacientes con arritmias asociadas.

Interacciones farmacológicas

Dado que verapamilo y diltiazem son metabolizados principalmente por el sistema enzimático CYP3A4 y además pueden actuar como inhibidores de P-glicoproteína, presentan múltiples interacciones clínicamente relevantes, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas.

Tabla 17. Interacciones farmacocinéticas.

Fármaco concomitante	Tipo de interacción	Resultado clínico posible
Digoxina	Inhibición de eliminación (P-gp)	↑ niveles séricos de digoxina → riesgo de toxicidad
Simvastatina, atorvastatina	Inhibición CYP3A4	↑ concentración de estatinas → riesgo de miopatía
Ciclosporina, tacrolimus	Inhibición de metabolismo	↑ niveles → nefrotoxicidad o inmunosupresión excesiva
Teofilina	Disminuye aclaramiento hepático	↑ riesgo de efectos tóxicos (taquicardia, convulsiones)
Carbamazepina, rifampicina	Inductores de CYP3A4	↓ eficacia de verapamilo/diltiazem

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 18. Interacciones farmacodinámicas.

Combinación	Mecanismo	Riesgo o efecto clínico
Betabloqueadores + verapamilo/diltiazem	Bloqueo sinérgico AV	Bradicardia grave, bloqueo AV, asistolia
Amiodarona	Efecto cronotrópico y dromotrópico	Riesgo de bradicardia severa
Antiarrítmicos clase I	Prolongación de la conducción	Potencial proarritmia
Bloqueadores neuromusculares	Potenciación neuromuscular	Riesgo de bloqueo prolongado en anestesia

Fuente: Elaboración propia.

Casos clínicos

Caso clínico 1 – Taquicardia supraventricular paroxística

Mujer de 35 años, sin antecedentes cardíacos, acude a urgencias por palpitaciones súbitas, disnea leve y mareo. El electrocardiograma muestra taquicardia supraventricular por reentrada nodal a 170 lpm. No responde a maniobras vagales.

Se administra verapamilo IV 5 mg en 2 minutos, con reversión rápida a ritmo sinusal y alivio de síntomas.

Razonamiento clínico: el verapamilo enlentece la conducción y prolonga el período refractario en el nodo AV, interrumpiendo el circuito de reentrada responsable de la taquicardia. Su uso fue seguro dado que se descartó taquicardia ventricular.

Caso clínico 2 – Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida en paciente hipertenso

Hombre de 68 años con hipertensión arterial controlada con losartán, presenta disnea, fatiga y palpitaciones de 12 horas de evolución. El ECG revela fibrilación auricular con respuesta ventricular de 140 lpm.

Se inicia diltiazem IV con bolo de 0,25 mg/kg seguido de infusión de 10 mg/h, logrando reducción de la frecuencia a 85 lpm en 30 minutos. Posteriormente, se mantiene con cápsulas de liberación prolongada 240 mg/día.
Razonamiento clínico: el diltiazem permitió un control rápido de la frecuencia ventricular sin un efecto depresor excesivo sobre la contractilidad, siendo apropiado para un paciente hipertenso sin disfunción sistólica.

Caso clínico 3 – Prevención de recurrencias de TSVP en paciente con angina estable

Mujer de 59 años con antecedentes de angina de esfuerzo y episodios recurrentes de taquicardia supraventricular sintomática. Ya recibió adenosina en dos episodios previos con reversión aguda, pero presenta recurrencias frecuentes.

Se inicia tratamiento con verapamilo de liberación prolongada 240 mg una vez al día para prevención.

Razonamiento clínico: el verapamilo no solo previene las recurrencias al enlentecer la conducción nodal, sino que también mejora la perfusión

coronaria y reduce la demanda de oxígeno, beneficiando el control de la angina.

2.3.4 Otros fármacos antiarrítmicos y otros útiles en arritmias

Además de las cuatro clases de la clasificación de Vaughan Williams, existen otros fármacos que, aunque no encajan estrictamente en dicha clasificación, poseen utilidad clínica significativa en el manejo de diversas arritmias. Este grupo incluye medicamentos como adenosina, digoxina, atropina y ranolazina, entre otros, cuyas acciones se ejercen por mecanismos distintos, pero complementarios.

Estos agentes son especialmente útiles en situaciones clínicas específicas, como el tratamiento de taquicardias supraventriculares paroxísticas, control de la respuesta ventricular en fibrilación auricular o manejo de bradiarritmias. Su conocimiento y uso racional son fundamentales para un abordaje integral del paciente con alteraciones del ritmo.

Adenosina

La adenosina es un nucleósido endógeno con acción antiarrítmica marcada sobre el nodo auriculoventricular (AV).

- **Mecanismo de acción:** actúa como agonista selectivo de receptores A1 de adenosina en el nodo AV, lo que incrementa la salida de potasio y reduce la entrada de calcio en las células nodales. Esto provoca hiperpolarización transitoria y bloqueo breve de la conducción AV.

- **Indicaciones clínicas:** es el fármaco de primera elección para la taquicardia supraventricular por reentrada nodal (TRN) y para interrumpir taquicardias por reentrada AV en pacientes estables.

- **Características farmacocinéticas:** vida media extremadamente corta (≈ 10 segundos), lo que exige administración intravenosa en bolo rápido, seguida de lavado con solución salina.

- **Reacciones adversas:** rubor facial, disnea, broncoespasmo, cefalea y una sensación transitoria de "muerte inminente" que desaparece en segundos.

- **Contraindicaciones:** asma bronquial o enfermedad pulmonar reactiva, bloqueo AV avanzado sin marcapasos, y uso reciente de metilxantinas como teofilina o cafeína, que antagonizan su efecto.

Digoxina

La digoxina, un glucósido cardiotónico, combina efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos útiles en ciertas arritmias con insuficiencia cardíaca.

- **Mecanismo de acción:** inhibe la Na^+/K^+-ATPasa, aumentando el calcio intracelular en el miocardio (efecto inotrópico positivo). Además, estimula el tono vagal, disminuyendo la velocidad de conducción y prolongando el período refractario del nodo AV.

- **Usos clínicos:** control de la frecuencia ventricular en fibrilación auricular o **flutter auricular** en pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente cuando no toleran otros fármacos.

- **Ventajas:** mantiene el gasto cardíaco en pacientes con disfunción ventricular.

- **Limitaciones:** estrecho margen terapéutico, riesgo elevado de intoxicación digital, especialmente con hipopotasemia, insuficiencia renal o interacciones medicamentosas.

- **Reacciones adversas:** bradicardia, bloqueo AV, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos), alteraciones visuales (visión amarillenta o xantopsia) y arritmias ventriculares en casos de toxicidad.

Atropina

La atropina es un agente antimuscarínico que contrarresta la estimulación vagal excesiva sobre el nodo sinusal y el nodo AV.

- **Mecanismo de acción:** bloquea competitivamente los receptores muscarínicos M2 en el corazón, inhibiendo la acción de la acetilcolina sobre la frecuencia y conducción cardíaca.

- **Indicaciones clínicas:** tratamiento de la bradicardia sintomática de origen vagal y del bloqueo AV funcional de primer y segundo grado tipo I.

- **Dosis típica:** 0,5 mg IV cada 3–5 minutos hasta una dosis máxima de 3 mg.

- **Reacciones adversas:** sequedad bucal, visión borrosa por midriasis, retención urinaria, estreñimiento y taquicardia.

Isoproterenol (Isoprenalina)

Agente simpaticomimético no selectivo con acción potente sobre receptores β-adrenérgicos.

- **Mecanismo de acción:** estimula receptores β1 cardíacos (incremento de la frecuencia y la velocidad de conducción AV) y β2 vasculares (vasodilatación).
- **Usos clínicos:** bradicardia refractaria a atropina, bloqueo AV transitorio de alto grado, y como coadyuvante en torsades de pointes asociado a bradicardia.
- **Precauciones:** aumenta el consumo miocárdico de oxígeno, por lo que debe emplearse con cautela en pacientes con cardiopatía isquémica y siempre bajo monitorización hemodinámica continua.

Ranolazina

Fármaco inicialmente desarrollado como antianginoso, con propiedades antiarrítmicas en investigación.

- **Mecanismo de acción:** inhibe la corriente tardía de sodio (late INa) en el miocardio, reduciendo la sobrecarga de calcio intracelular y mejorando la relajación ventricular.
- **Usos clínicos:** en estudio para el tratamiento de fibrilación auricular paroxística y taquicardia ventricular polimórfica; actualmente aprobado como antianginoso crónico.

- **Ventajas:** escasa repercusión sobre la presión arterial y la contractilidad.

- **Estado actual:** su uso antiarrítmico todavía no está aprobado de forma amplia y se limita a ensayos clínicos o situaciones seleccionadas.

Ivabradina *(uso antiarrítmico limitado)*

Fármaco bradicardizante selectivo, con un mecanismo único que no afecta la contractilidad cardíaca.

- **Mecanismo de acción:** inhibe de forma específica la corriente If ("funny current") en el nodo sinusal, reduciendo la frecuencia cardíaca sin alterar la conducción AV ni la fuerza de contracción.

- **Usos clínicos:** aprobado para insuficiencia cardíaca crónica con ritmo sinusal y frecuencia elevada; su uso antiarrítmico es limitado y fuera de ficha técnica, como en casos seleccionados de fibrilación auricular paroxística en pacientes intolerantes a betabloqueadores.

- **Ventajas:** ausencia de efecto inotrópico negativo.

- **Desventajas:** no actúa sobre el nodo AV, por lo que no es eficaz para el control de la frecuencia en arritmias supraventriculares dependientes de la conducción nodal.

Tabla 19. Revisión comparativa de utilidad clínica.

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones clínicas principales	Vida media / Presentación	RAM principales	Contraindicaciones / Precauciones
Adenosina	Agonista de receptores A1 → ↑ flujo K^+ y ↓ Ca^{2+} en nodo AV → bloqueo transitorio de conducción AV.	Taquicardia supraventricular por reentrada nodal (TRN), diagnóstico de taquicardias de QRS estrecho.	≈10 s / IV bolo rápido.	Rubor, disnea, broncoespasmo, cefalea, sensación de muerte inminente (transitoria).	Asma, EPOC reactiva, bloqueo AV avanzado, uso de teofilina o cafeína.
Digoxina	Inhibe Na^+/K^+-ATPasa → ↑ Ca^{2+} intracelular (inotrópico +) y ↑ tono vagal → ↓ conducción AV.	Control de frecuencia en FA/flutter con IC sistólica.	36–48 h / VO, IV.	Bradicardia, bloqueo AV, náuseas, visión amarilla (xantopsia).	Bloqueo AV avanzado, bradicardia severa, intoxicación digital, precaución en IR y con hipopotasemia.
Atropina	Antagonista	Bradicardia sintomática	2–4 h / IV.	Boca seca, midriasis,	Glaucoma de ángulo

	muscarínico M2 → inhibe estímulo vagal sobre nodo SA y AV.	de origen vagal, bloqueo AV funcional.		retención urinaria, taquicardia.	cerrado, taquiarritmias, íleo paralítico.
Isoproterenol	Agonista β1 y β2 → ↑ frecuencia y conducción AV, vasodilatación periférica.	Bradicardia refractaria a atropina, bloqueo AV transitorio, torsades de pointes con bradicardia.	2–5 min / IV infusión.	Taquicardia, palpitaciones, angina, hipertensión, temblor.	Cardiopatía isquémica, taquiarritmias ventriculares, hipertensión grave.
Ranolazina	Inhibe corriente tardía de Na^+ → ↓ sobrecarga de Ca^{2+} intracelular.	Antianginoso crónico, en estudio para FA paroxística y TV polimórfica.	7 h / VO.	Mareo, estreñimiento, náuseas, prolongación QT.	QT largo, insuficiencia hepática grave, uso con inhibidores potentes CYP3A4.
Ivabradina	Inhibe corriente If en nodo SA → ↓ frecuencia cardíaca	IC crónica con ritmo sinusal, uso limitado en FA paroxística	6 h / VO.	Bradicardia, fosfenos, hipotensión.	FC < 60 lpm, bloqueo SA o AV grave, hipotensión severa.

sin efecto inotrópico.	en intolerancia a betabloqueadores.

Fuente: Elaboración propia.

El conocimiento y uso racional de estos medicamentos permite ampliar las opciones terapéuticas más allá de la clasificación clásica, adaptándose a las condiciones clínicas específicas del paciente, especialmente en entornos de urgencia, comorbilidades cardiovasculares o en casos refractarios. A medida que surgen nuevos estudios y evidencia, algunos de estos fármacos podrían integrarse más formalmente a las guías de tratamiento de arritmias.

Indicaciones clínicas

Los fármacos antiarrítmicos se prescriben con el fin de restablecer el ritmo sinusal, controlar la frecuencia ventricular o prevenir la recurrencia de arritmias, dependiendo del tipo de arritmia, su mecanismo subyacente y las características clínicas del paciente. Las indicaciones clínicas varían según la clase del fármaco, su perfil electrofisiológico y sus efectos adversos potenciales.

A continuación, se detallan las principales indicaciones clínicas por cada clase, incluyendo también fármacos fuera de la clasificación de Vaughan Williams.

Fármacos Clase I (Bloqueadores de canales de sodio)

IA (quinidina, procainamida, disopiramida)

- Fibrilación auricular y flutter auricular (prevención de recurrencia)
- Taquicardia ventricular monomórfica sostenida
- Taquicardias supraventriculares (uso limitado por RAM)

IB (lidocaína, mexiletina)

- Arritmias ventriculares post-infarto agudo de miocardio (lidocaína IV)
- Taquicardia ventricular asociada a intoxicación digitálica (lidocaína)
- Prevención de recurrencia en TV refractaria (mexiletina, vía oral)

IC (flecainida, propafenona)

- Fibrilación auricular paroxística sin cardiopatía estructural
- Flutter auricular con conducción AV controlada
- Prevención de taquicardia supraventricular por reentrada

Contraindicados en cardiopatía estructural o post-IAM (riesgo de proarritmia).

Fármacos Clase II (Betabloqueadores: metoprolol, atenolol, esmolol, propranolol)

- Fibrilación auricular (control de frecuencia ventricular)
- Flutter auricular y taquicardia supraventricular
- Prevención de taquicardia ventricular en miocardiopatía isquémica
- Síndrome de QT largo congénito (especialmente propranolol y nadolol)
- Profilaxis de taquiarritmias inducidas por estrés o hipertiroidismo

Fármacos Clase III (Amiodarona, sotalol)

Amiodarona

- Fibrilación auricular (control de ritmo y frecuencia, especialmente en IC o post-Qx)
- Taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular
- Arritmias refractarias a otros tratamientos
- Prevención secundaria de muerte súbita

Sotalol

- Fibrilación auricular paroxística o persistente (prevención de recurrencia)

- Taquicardia ventricular no sostenida o monomórfica
- Contraindicado en pacientes con QT prolongado o disfunción renal grave

Fármacos Clase IV (Verapamilo, diltiazem)

- Taquicardia por reentrada nodal (TRN) o AVRT ortodrómica
- Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida (control de frecuencia)
- Flutter auricular con conducción AV 2:1 o variable
- Taquicardia supraventricular paroxística
- Alternativa a betabloqueadores en pacientes con EPOC o asma

No usar en síndrome de WPW con FA, ni en insuficiencia cardíaca con FEVI reducida.

Tabla 20. Otros fármacos útiles en arritmias.

Fármaco	Indicaciones clínicas principales
Adenosina	Diagnóstico y tratamiento de taquicardia por reentrada nodal (TRN) aguda
Digoxina	Control de frecuencia en FA con IC sistólica
Atropina	Bradicardia sinusal sintomática, bloqueo AV de primer grado vagal
Isoproterenol	Bradicardia refractaria, bloqueo AV transitorio, torsades de pointes
Ranolazina	FA paroxística (en investigación), arritmias ventriculares resistentes

Ivabradina	Control de frecuencia en FA con intolerancia a betabloqueadores (uso selectivo)

Fuente: Elaboración propia.

Consideraciones generales para la elección del tratamiento antiarrítmico

- Tipo de arritmia: supraventricular vs. ventricular, paroxística vs. sostenida
- Estabilidad hemodinámica del paciente
- Presencia de cardiopatía estructural, insuficiencia cardíaca o disfunción renal
- Factores proarrítmicos del fármaco elegido
- Comorbilidades (EPOC, asma, hipertensión, enfermedad coronaria)
- Compatibilidad con otros medicamentos (interacciones)

2.4 Fármacos antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos

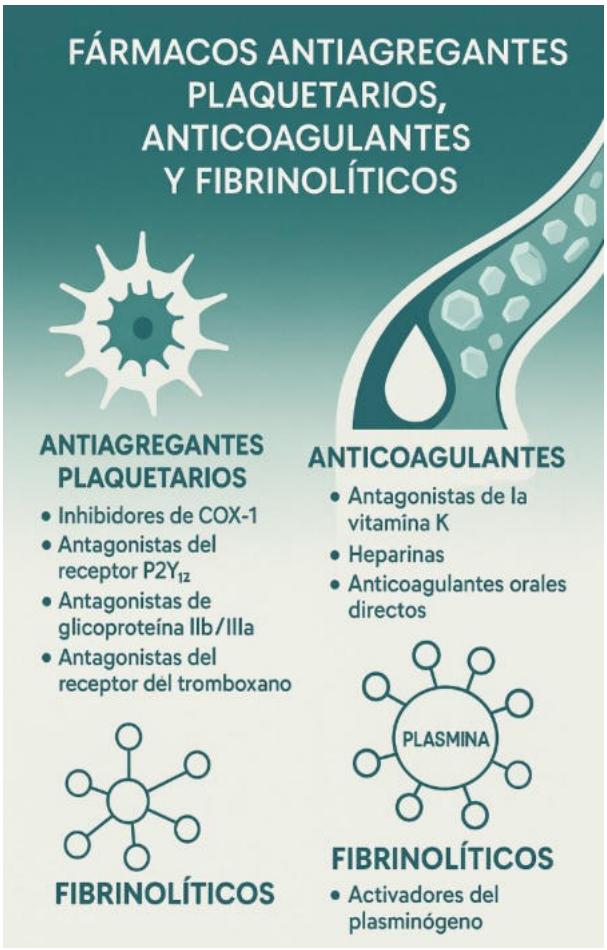


Figura 18- Fármacos antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos.

La hemostasia es un proceso fisiológico esencial que permite detener hemorragias mediante la formación controlada de coágulos. Sin embargo, cuando este mecanismo se activa de manera inapropiada o excesiva, puede dar lugar a fenómenos trombóticos que comprometen órganos vitales como el corazón, el cerebro o los pulmones. En este contexto, los fármacos antitrombóticos —que comprenden a los

antiagregantes plaquetarios, los anticoagulantes y los fibrinolíticos—constituyen pilares terapéuticos fundamentales en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares.

Los antiagregantes plaquetarios actúan principalmente sobre la fase inicial de la hemostasia, inhibiendo la activación y agregación de las plaquetas, lo cual es esencial en la prevención de eventos arteriales como el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular isquémico. Los anticoagulantes**,** por su parte, interfieren con la cascada de la coagulación, impidiendo la formación y propagación del trombo, siendo clave en el tratamiento y profilaxis de la trombosis venosa profunda, el tromboembolismo pulmonar y la fibrilación auricular. Por último, los fibrinolíticos o trombolíticos disuelven los coágulos ya formados, y su uso se reserva para situaciones de emergencia con alto riesgo vital, como el infarto de miocardio con elevación del ST o el ictus isquémico agudo.

Cada uno de estos grupos de fármacos posee mecanismos de acción específicos, indicaciones clínicas precisas y riesgos particulares, especialmente relacionados con la hemorragia. Su correcta selección y manejo requieren una comprensión profunda de su farmacodinamia, farmacocinética, interacciones y criterios clínicos de uso. En este capítulo se abordará el estudio detallado de estos agentes, su clasificación, mecanismos de acción, usos clínicos, efectos adversos, y recomendaciones actuales de las guías internacionales.

2.4.1 Antiplaquetarios: aspirina, clopidogrel, ticagrelor

Los fármacos antiplaquetarios son agentes fundamentales en la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares de origen

trombótico, especialmente aquellas de etiología arterial, como el infarto agudo de miocardio, el accidente cerebrovascular isquémico y la enfermedad arterial periférica. Su principal mecanismo de acción consiste en inhibir la activación y agregación de las plaquetas, lo que impide la formación del tapón plaquetario, paso inicial clave en la trombosis arterial.

Estos fármacos se clasifican según el blanco molecular que inhiben dentro del proceso de activación plaquetaria. Entre los más utilizados se encuentran:

- **Ácido acetilsalicílico (aspirina)**: inhibe de forma irreversible la ciclooxigenasa-1 (COX-1), bloqueando la síntesis de tromboxano A_2, un potente activador plaquetario.
- **Clopidogrel**: antagonista irreversible del receptor $P2Y_{12}$ de ADP, bloqueando la activación plaquetaria mediada por esta vía.
- **Ticagrelor**: antagonista reversible del receptor $P2Y_{12}$, con acción más rápida y potente que clopidogrel.

Los antiplaquetarios se utilizan tanto en monoterapia como en terapia antiplaquetaria dual (TAD), especialmente después de una intervención coronaria percutánea con colocación de stent. Su elección depende de factores clínicos como el riesgo trombótico, el riesgo hemorrágico, la presencia de enfermedad coronaria estable o aguda, y la respuesta individual al tratamiento.

Mecanismo de acción de los principales fármacos antiplaquetarios

Ácido acetilsalicílico (aspirina)

El ácido acetilsalicílico actúa inhibiendo de forma irreversible la enzima ciclooxigenasa-1 (COX-1) presente en las plaquetas. Esta enzima es clave en la conversión del ácido araquidónico en tromboxano A_2 (TXA_2), un potente agente vasoconstrictor y agregante plaquetario.

- Al acetilar de forma irreversible la COX-1, la aspirina impide la síntesis de TXA_2 durante toda la vida de la plaqueta (7–10 días).
- El efecto es rápido y sostenido incluso con dosis bajas (75–100 mg/día), lo que la convierte en el antiplaquetario de elección en la prevención secundaria cardiovascular (Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, 2009).
- No afecta significativamente a la COX-2 a dosis bajas, por lo que sus efectos antiinflamatorios no son relevantes a nivel cardiovascular.

Clopidogrel

El clopidogrel es un profármaco perteneciente al grupo de las tienopiridinas. Para ejercer su acción debe ser metabolizado hepáticamente (principalmente por CYP2C19) en su forma activa, la cual se une de manera irreversible al receptor $P2Y_{12}$ del ADP en la membrana de las plaquetas.

- La inhibición del receptor $P2Y_{12}$ impide la activación de la glicoproteína IIb/IIIa, necesaria para la unión del fibrinógeno y la agregación plaquetaria.

- Su acción se establece lentamente (3–7 días con dosis estándar), aunque se acelera con dosis de carga (300–600 mg).

- Tiene una duración de efecto de 5 a 7 días, hasta que se regeneran nuevas plaquetas.

Ticagrelor

Ticagrelor es un fármaco de la clase de las ciclopentil-triazolopirimidinas, que actúa como antagonista reversible del receptor $P2Y_{12}$ de ADP. A diferencia del clopidogrel, no requiere activación metabólica y tiene una acción más rápida y predecible (Wallentin et al., 2009).

- Se une directamente al receptor $P2Y_{12}$ en un sitio distinto al del ADP (unión alostérica), bloqueando su señalización de manera reversible.

- Inhibe la activación de GP IIb/IIIa y, por tanto, la agregación plaquetaria.

- Al ser reversible, su efecto se disipa más rápidamente (vida media ~7 horas) y permite mayor control clínico. (Visseren et al., 2021)

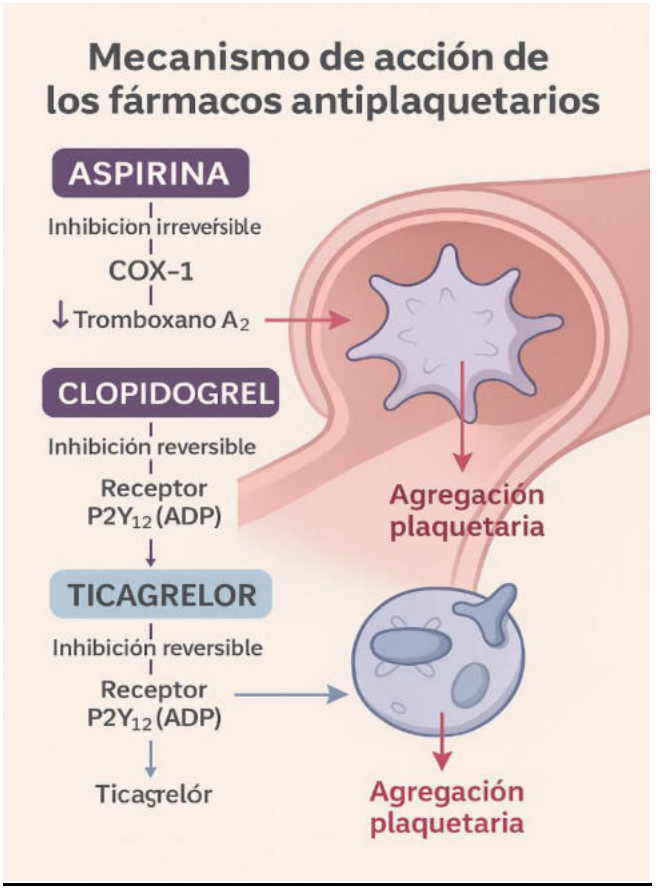


Figura 19. Mecanismo de Acción de los fármacos antiplaquetarios.

Fuente: Elaboración propia.

COMPARACIÓN GRÁFICA RESUMIDA

Tabla 21. Comparación gráfica.

Fármaco	**Blanco molecular**	**Tipo de inhibición**	**Requiere activación hepática**	**Duración del efecto**	**Inicio de acción**
Aspirina	COX-1	Irreversible	No	7–10 días	30–60 min

Clopidogrel	Receptor $P2Y_{12}$ (ADP)	Irreversible	Sí (CYP2C19)	5–7 días	Lento (3–7 días)
Ticagrelor	Receptor $P2Y_{12}$ (ADP)	Reversible	No	2–3 días	Rápido (1–2 h)

Fuente: Elaboración propia.

Farmacocinética y farmacodinamia

Ácido acetilsalicílico (AAS / Aspirina)

Farmacocinética:

El ácido acetilsalicílico se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, principalmente en el estómago y el intestino delgado. Su biodisponibilidad oral es del 40–50 %, limitada por el metabolismo de primer paso hepático. El inicio de acción antiplaquetaria se observa a los 30–60 minutos tras la administración oral. Aunque la vida media plasmática del fármaco libre es breve (15–20 min), su efecto inhibidor sobre las plaquetas se prolonga entre 7 y 10 días, correspondiente al ciclo de vida de la plaqueta. Es metabolizado en el hígado a salicilato y eliminado por vía renal como metabolitos conjugados (Patrono et al., 2005).

Farmacodinamia:

Actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) en las plaquetas, bloqueando la síntesis de tromboxano A_2 (TXA_2), un potente agente vasoconstrictor y proagregante. Este mecanismo impide la activación y agregación plaquetaria. A dosis bajas (75–100

mg/día) ejerce un efecto antiagregante, mientras que a dosis más altas muestra propiedades antipiréticas y antiinflamatorias. La irreversibilidad de su acción justifica su eficacia prolongada a pesar de su corta vida media plasmática.

Clopidogrel

Farmacocinética:

Es un profármaco administrado por vía oral, con una biodisponibilidad superior al 50 %. Requiere activación hepática en dos etapas mediadas principalmente por la enzima CYP2C19. Esta dependencia metabólica genera variabilidad interindividual en su respuesta. El inicio de acción se alcanza entre 3 y 7 días, pero puede acortarse con una dosis de carga. Su vida media plasmática es de 6 a 8 horas, aunque el efecto antiplaquetario persiste durante toda la vida de las plaquetas expuestas. La eliminación se produce por vía renal (50 %) y fecal (45 %).

Farmacodinamia:

Su metabolito activo se une irreversiblemente al receptor $P2Y_{12}$ de ADP en la superficie plaquetaria, lo que inhibe la activación del complejo GPIIb/IIIa, clave en la agregación plaquetaria. Esta inhibición irreversible determina una acción sostenida hasta la renovación plaquetaria, lo cual es relevante para la planificación quirúrgica o la reversión de su efecto.

Ticagrelor

Farmacocinética:

Es un fármaco activo por sí mismo, sin requerir biotransformación para ejercer su efecto. Posee una absorción oral rápida, con una biodisponibilidad aproximada del 36 %. El inicio del efecto se presenta entre 1 y 2 horas posteriores a la administración. Se metaboliza en el hígado, principalmente por la isoenzima CYP3A4, y se elimina mayoritariamente por vía hepática (58 %) y en menor medida por vía renal (26 %). Su vida media es de 6 a 13 horas.

Farmacodinamia:

Actúa como antagonista reversible del receptor $P2Y_{12}$ de ADP, evitando la activación de las plaquetas y la expresión del complejo GPIIb/IIIa. A diferencia de clopidogrel, su acción no depende de procesos metabólicos, lo que otorga una respuesta más rápida, potente y predecible, especialmente útil en el tratamiento de síndromes coronarios agudos.



Figura 20. Farmacocinética y farmacodinamia antiplaquetarios.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 22. **Comparación resumida.**

Característica	Aspirina	Clopidogrel	Ticagrelor
Tipo de acción	Inhibidor COX-1	Inhibidor $P2Y_{12}$ (irreversible)	Inhibidor $P2Y_{12}$ (reversible)
Inicio de acción	30–60 min	3–7 días (rápido con carga)	1–2 h
Vida media plasmática	15–20 min	6–8 h	6–13 h
Efecto máximo	1–2 h	5–7 días	2–4 h
Eliminación	Renal	Hepática y renal	Hepática y renal
Requiere activación	No	Sí (CYP2C19)	No
Duración del efecto	7–10 días (irreversible)	5–7 días (irreversible)	2–3 días (reversible)

Fuente: Elaboración propia.

Efectos adversos de los antiplaquetarios

El uso de antiplaquetarios, aunque crucial en la prevención de eventos cardiovasculares, no está exento de riesgos. Los efectos adversos se relacionan principalmente con hemorragias, pero también pueden involucrar efectos gastrointestinales, hematológicos y respiratorios. La frecuencia y severidad dependen del tipo de fármaco, la dosis, la duración del tratamiento y factores del paciente como edad avanzada, comorbilidades y polimedicación.

Aspirina (ácido acetilsalicílico)

El perfil de seguridad de la aspirina está condicionado por su efecto inhibidor irreversible sobre COX-1 y su capacidad para alterar la

integridad de la mucosa gástrica, así como la función plaquetaria. Sus principales efectos adversos incluyen:

Hemorragias:

- **Gastrointestinales:** son las más frecuentes e incluyen hematemesis, melena y anemia ferropénica crónica secundaria (Beck et al., 2010).
- **Intracraneales:** menos comunes, pero potencialmente letales, sobre todo en ancianos y pacientes con hipertensión mal controlada.

Alteraciones gastrointestinales no hemorrágicas:

- Dispepsia, náuseas, pirosis.
- Gastritis erosiva y úlceras pépticas, asociadas a irritación local y disminución de prostaglandinas citoprotectoras.

Reacciones de hipersensibilidad:

- Urticaria, broncoespasmo, rinitis y anafilaxia, especialmente en pacientes asmáticos o con poliposis nasal.
- Puede desencadenar una "triada ASA": asma, rinitis y sensibilidad a AINEs (Andersen et al., 2015).

Síndrome de Reye (niños):

- Encefalopatía hepática grave en niños con infecciones virales, razón por la cual está contraindicada en menores de 16 años con fiebre viral (FDA, 2018).

Clopidogrel

Como profármaco con acción antiagregante irreversible, clopidogrel es bien tolerado, pero puede presentar efectos adversos hematológicos y dermatológicos:

Hemorragias:

- Epistaxis, sangrado gastrointestinal y hematuria.
- Menor riesgo gastrointestinal que la aspirina, pero el riesgo se potencia cuando se administran en combinación.

Reacciones dermatológicas:

- Rash, prurito y urticaria, generalmente autolimitados.

Trombocitopenia:

- Puede inducir púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), una complicación rara pero grave que requiere reconocimiento inmediato.

Neutropenia:

- Muy infrecuente, pero clínicamente relevante si aparece, especialmente en tratamientos prolongados (Fukaya et al., 2018).

Ticagrelor

Ticagrelor, antagonista reversible del receptor $P2Y_{12}$, presenta un perfil adverso distinto por su mecanismo independiente de activación hepática:

Hemorragias:

- Mayor incidencia de sangrado en comparación con clopidogrel, incluyendo hemorragias mayores y menores, por lo que se requiere vigilancia clínica activa, especialmente en pacientes frágiles o polimedicados.

Disnea:

- Efecto adverso distintivo, de intensidad leve a moderada, asociado a acumulación de adenosina.
- Puede ser limitante en pacientes con EPOC, asma o enfermedades pulmonares restrictivas (Wallentin et al., 2009).

Hiperuricemia:

- Elevación del ácido úrico sérico, con posibilidad de precipitar crisis de gota en individuos predispuestos.

Bradicardia y pausas ventriculares:

- Reportadas en estudios clínicos (PLATO trial); deben monitorizarse en pacientes con antecedentes de disfunción del nodo sinusal o en tratamiento con otros cronotrópicos negativos.

Tabla 23. Resumen de efectos adversos comunes.

Fármaco	Hemorragia GI	Dispepsia / Náusea	Disnea	Reacciones cutáneas	Riesgos hematológicos
Aspirina	Alta	Alta	No	Sí (hipersensibilidad)	Síndrome de Reye (niños)
Clopidogrel	Media	Baja	No	Sí	TTP, neutropenia (raros)
Ticagrelor	Alta	Baja	Sí	Menos frecuentes	Bradicardia, ↑ uricemia

Fuente: Elaboración propia.

Indicaciones clínicas de los antiplaquetarios

Los antiplaquetarios tienen un papel central en la prevención primaria y secundaria de eventos trombóticos arteriales, especialmente en enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas. La elección del fármaco y el esquema terapéutico depende del riesgo isquémico, el riesgo hemorrágico, la presencia de intervenciones coronarias previas y la respuesta individual al tratamiento.

Ácido acetilsalicílico (aspirina)

Indicaciones:

- Prevención secundaria tras infarto agudo de miocardio (IAM)
- Prevención secundaria en accidente cerebrovascular isquémico y AIT (Sacco et al., 2016)
- Enfermedad arterial coronaria crónica (angina estable)
- Prevención primaria en pacientes con riesgo cardiovascular elevado (diabéticos, hipertensos con múltiples factores de riesgo)(Gaziano et al., 2018)
- Después de colocación de stent coronario en combinación con otro antiplaquetario (Levine et al., 2016)

Clopidogrel

Indicaciones:

- Síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del ST, en combinación con aspirina (terapia antiplaquetaria dual)
- Post-infarto con angioplastia coronaria y colocación de stent (BMS o DES)
- Prevención secundaria de eventos isquémicos en pacientes con alergia o intolerancia a la aspirina

- Prevención de ictus isquémico recurrente (como monoterapia o en combinación a corto plazo)

Ticagrelor

Indicaciones:

- Síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST, en combinación con aspirina (TAD)
- Recomendado por guías internacionales (ESC, ACC/AHA) como preferencia sobre clopidogrel por su mayor potencia y menor resistencia (Collet et al., 2021)
- Tratamiento postangioplastia en pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo hemorrágico
- Estrategias de desescalamiento: ticagrelor inicialmente, luego cambio a clopidogrel según evolución (Valgimigli et al., 2018).

Tabla 24. Esquema de uso clínico típico (Terapia Antiplaquetaria Dual).

Condición clínica	**Aspirina**	**Segundo antiplaquetario**	**Duración recomendada**
IAM con ST (intervención coronaria)	Sí	Ticagrelor o clopidogrel	12 meses (mínimo)
SCA sin ST	Sí	Ticagrelor	12 meses (mínimo)
Stent coronario (BMS o DES)	Sí	Clopidogrel	6–12 meses

Ictus o AIT (prevención secundaria)	Sí (o no, si contraindicado)	Clopidogrel o DAPT corto	3 semanas a 3 meses
Riesgo alto cardiovascular (prevención primaria)	Sí en casos seleccionados	—	A largo plazo según riesgo

Fuente: Elaboración propia.

Casos clínicos resueltos sobre el uso de antiplaquetarios

Caso 1: Prevención secundaria post-infarto de miocardio

Paciente: Hombre de 61 años, antecedentes de hipertensión arterial y tabaquismo. Hace 4 semanas presentó un infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST), tratado con intervención coronaria percutánea (stent farmacológico en DA). Actualmente asintomático.

Tratamiento actual: atorvastatina, enalapril, metoprolol, aspirina 100 mg/día.

Dilema clínico: ¿Debe mantenerse aspirina como único antiplaquetario o iniciar terapia antiplaquetaria dual (TAD)?

Resolución:

- Según guías ESC/ACC-AHA, todo paciente post-IAM con colocación de stent debe recibir aspirina + un inhibidor de $P2Y_{12}$ durante 12 meses si no hay alto riesgo hemorrágico.
- Se añade ticagrelor 90 mg cada 12 horas, dada su eficacia superior a clopidogrel en este contexto (estudio PLATO).

- Se planifica reevaluación a los 6 y 12 meses para valorar continuidad o desescalamiento a monoterapia.

Conclusión del caso: En pacientes con infarto de miocardio tratados con stent, se recomienda la terapia antiplaquetaria dual por un año. Ticagrelor representa la opción preferente por su potencia y evidencia clínica favorable.

Caso 2: Alergia a aspirina en paciente con SCA sin ST

Paciente: Mujer de 68 años, diabética e hipertensa, consulta por dolor torácico atípico. ECG sin elevación del ST, pero troponina ultrasensible elevada → diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST).

Antecedente importante: Historia de urticaria y broncoespasmo tras administración de aspirina.

Tratamiento: Clopidogrel 300 mg dosis de carga, luego 75 mg/día.

Dilema: ¿Es suficiente el tratamiento sin aspirina?

Resolución:

- En casos de alergia verdadera a aspirina, clopidogrel puede utilizarse como monoterapia o junto a un segundo antiplaquetario si la situación lo requiere.
- En este caso, dada la contraindicación de aspirina, se mantiene clopidogrel solo con vigilancia clínica.

- Se considera evaluación alergológica futura para posible desensibilización.

Conclusión del caso: En pacientes con contraindicación absoluta al ácido acetilsalicílico, el clopidogrel constituye una alternativa válida en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares.

Caso 3: Disnea persistente con ticagrelor

Paciente: Hombre de 72 años con antecedente reciente de angioplastia por angina inestable. Inició TAD con aspirina 100 mg/día y ticagrelor 90 mg cada 12 h.

Consulta actual: Disnea progresiva, no relacionada a esfuerzo. No ortopnea ni edemas. $SatO_2$ normal, sin datos de insuficiencia cardíaca o respiratoria en examen físico ni radiografía de tórax.

Dilema clínico: ¿Es efecto adverso del ticagrelor? ¿Debe suspenderse?

Resolución:

- Se sospecha disnea asociada a ticagrelor (reportada en hasta 14 % de los pacientes).
- Se suspende ticagrelor y se sustituye por clopidogrel 75 mg/día manteniendo la aspirina.
- La disnea desaparece en una semana. No se detectaron alteraciones estructurales ni funcionales cardíacas.

Conclusión del caso: La disnea relacionada con ticagrelor, aunque generalmente benigna, puede requerir cambio a otro antiplaquetario si compromete la tolerancia al tratamiento.

2.4.2 Anticoagulantes clásicos y nuevos anticoagulantes orales (NOACs)

Los anticoagulantes son fármacos esenciales en la prevención y el tratamiento de eventos tromboembólicos, tanto en el sistema venoso como en el arterial. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de distintas etapas de la cascada de la coagulación, con el objetivo de prevenir la formación y propagación de trombos sin causar una anticoagulación excesiva que ponga en riesgo la vida del paciente por hemorragia.

Históricamente, los anticoagulantes clásicos como la heparina (no fraccionada y de bajo peso molecular) y los antagonistas de la vitamina K (principalmente la warfarina) han constituido la base terapéutica. Estos agentes, aunque eficaces, presentan limitaciones como la necesidad de monitoreo frecuente (TP, INR o TTPa), variabilidad en la respuesta individual, interacciones farmacológicas y alimentarias, y un estrecho margen terapéutico.

El desarrollo de los nuevos anticoagulantes orales (NOACs), también conocidos como anticoagulantes orales directos (DOACs), ha representado un cambio significativo en la práctica clínica. Entre estos se encuentran los inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) y los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán). Estos fármacos tienen una farmacocinética más predecible,

no requieren control de laboratorio rutinario, y presentan menos interacciones alimentarias. (Ryn et al., 2010)

En conjunto, el conocimiento actualizado sobre los anticoagulantes clásicos y NOACs permite una mejor personalización del tratamiento, maximizando los beneficios terapéuticos y minimizando los riesgos. Su elección depende del contexto clínico, el perfil del paciente, la función renal y hepática, y las recomendaciones de las guías internacionales vigentes.

Mecanismos de acción de los anticoagulantes clásicos y NOACs

Heparinas

Heparina no fraccionada (HNF):

Actúa como cofactor de la antitrombina III (ATIII), potenciando su capacidad de inactivar varias enzimas claves de la coagulación, especialmente la trombina (factor IIa) y el factor Xa. La unión del complejo heparina-ATIII acelera de forma inmediata la inactivación de estos factores, lo que impide la conversión de fibrinógeno en fibrina y detiene la formación del coágulo.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM):

Derivadas por fraccionamiento de la heparina no fraccionada, tienen una mayor especificidad por el factor Xa. Su acción también depende de la antitrombina III, pero inactivan preferentemente el factor Xa más que la trombina, lo que les proporciona un perfil más predecible y una menor necesidad de control clínico. (Hirsh et al., 2001)

Antagonistas de la vitamina K (Warfarina)

La warfarina inhibe de forma competitiva la enzima epóxido reductasa de la vitamina K (VKORC1) en el hígado. Esta enzima es responsable de reciclar la vitamina K reducida, necesaria para la carboxilación y activación de los factores de coagulación dependientes de vitamina K: II, VII, IX y X, así como las proteínas anticoagulantes C y S. La inhibición de VKORC1 reduce la producción de estos factores funcionales, lo que disminuye progresivamente la coagulación sanguínea (Ansell et al., 2008).

Anticoagulantes orales directos (DOACs / NOACs)

Dabigatrán (inhibidor directo de la trombina):

Este fármaco se une de forma reversible y directa a la trombina libre y unida al coágulo (factor IIa), inhibiendo su capacidad de convertir fibrinógeno en fibrina. También impide la activación de factores V, VIII y XI y la agregación plaquetaria inducida por trombina. Dabigatrán se administra como un profármaco (etexilato), que se transforma en la forma activa tras absorción intestinal

Rivaroxabán, apixabán y edoxabán (inhibidores directos del factor Xa):

Estos agentes se unen directamente al sitio activo del factor Xa (forma libre o en el complejo protrombinasa), bloqueando la conversión de protrombina en trombina. Al inhibir este paso crucial, impiden la generación de fibrina y la amplificación de la coagulación (Corrado et al., 2017).

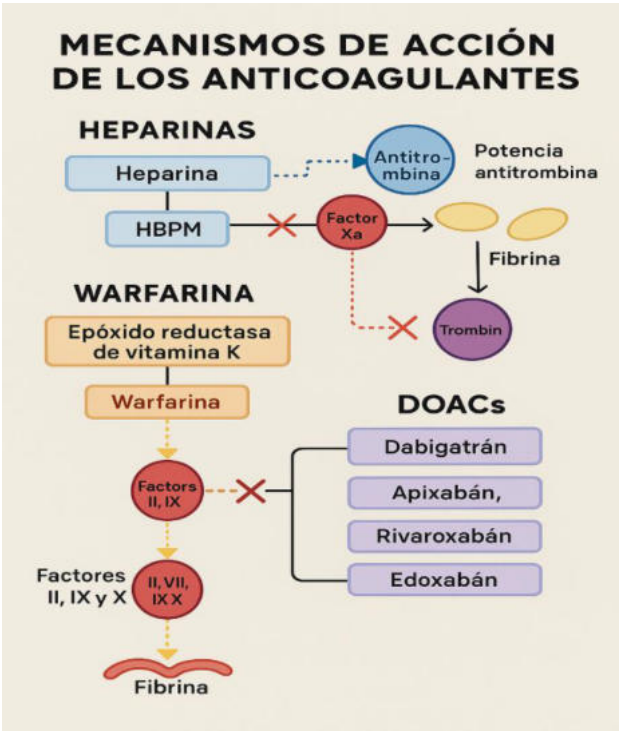


Figura 21. Mecanismo de acción de anticoagulantes.

Fuente: Elaboración propia.

Farmacocinética y farmacodinamia de anticoagulantes clásicos y NOACs

Heparinas

Farmacocinética:

- **Heparina no fraccionada (HNF):** administración parenteral (IV o SC), biodisponibilidad variable (30–70 % vía SC). Vida media corta (aprox. 1–2 h). Se une a proteínas plasmáticas y células endoteliales, lo que contribuye a su imprevisibilidad farmacológica.

- **Heparinas de bajo peso molecular (HBPM):** mejor biodisponibilidad SC (~90 %), vida media más prolongada (4–6 h), permite administración 1 o 2 veces al día sin control estricto de laboratorio. Eliminación renal, requiere ajuste en insuficiencia renal.

Farmacodinamia:

- Ambas potencian la acción de antitrombina III, pero la HNF inhibe tanto trombina (IIa) como factor Xa, mientras que las HBPM actúan principalmente sobre el factor Xa.

- La respuesta anticoagulante con HNF requiere monitoreo mediante TTPa, mientras que las HBPM no requieren monitoreo rutinario en la mayoría de los pacientes.

Warfarina (Antagonista de la vitamina K)

Farmacocinética:

- Excelente absorción oral (>90 %), con unión elevada a proteínas plasmáticas (99 %).

- Metabolismo hepático por el sistema CYP2C9 (polimórfico), con interacciones fármaco-fármaco y fármaco-alimento (especialmente alimentos ricos en vitamina K).

- Vida media prolongada (36–42 h), pero el inicio de acción es lento, ya que depende del consumo de factores de coagulación preformados.

Farmacodinamia:

- Inhibe la enzima VKORC1, bloqueando la activación de los factores II, VII, IX y X. El efecto anticoagulante tarda en establecerse (48–72 h) y persiste varios días después de suspender el fármaco.

- Se requiere monitoreo frecuente del INR, y el rango terapéutico óptimo está entre 2.0–3.0 para la mayoría de las indicaciones.

Anticoagulantes orales directos (DOACs / NOACs)

Dabigatrán (Inhibidor de trombina)

Farmacocinética:

- Profármaco (dabigatrán etexilato), absorbido por vía oral, convertido en su forma activa por esterasas plasmáticas.

- Biodisponibilidad oral: 6–7 %. Vida media: 12–17 h. Eliminación renal (>80 %), requiere ajuste en insuficiencia renal.

Farmacodinamia:

- Inhibe directamente la trombina (IIa), interfiriendo en la conversión de fibrinógeno en fibrina.

- No requiere control rutinario de coagulación, aunque se pueden usar pruebas como TT o ECT si es necesario.

Rivaroxabán, apixabán, edoxabán (Inhibidores de factor Xa)

Farmacocinética:

- Buena biodisponibilidad oral (rivaroxabán 80–100 %, apixabán 50 %).
- Vida media: 5–13 h, variando según el fármaco y función renal.
- Eliminación mixta (renal y hepática). No requieren ajuste fino como la warfarina, pero deben considerarse en pacientes con disfunción renal avanzada.

Farmacodinamia:

- Inhiben de manera reversible y específica al factor Xa, evitando la generación de trombina.
- Inicio de acción rápido (2–4 h) y efecto predecible, lo que permite dosificación fija sin necesidad de INR.

Heparina no fraccionada (HNF) y heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Principales efectos adversos:

- **Hemorragias:** el evento adverso más común. Puede variar desde equimosis hasta hemorragias mayores (gastrointestinales, intracraneales). El riesgo es mayor con dosis elevadas o en pacientes con insuficiencia renal.

- **Trombocitopenia inducida por heparina (TIH):** reacción inmunomediada por anticuerpos anti-factor plaquetario 4-heparina. Puede provocar trombosis paradójica y tiene una incidencia del 1–5 % con HNF, menor con HBPM (Linkins et al., 2012).

- **Osteoporosis:** asociada a tratamientos prolongados con HNF.

- **Reacciones cutáneas y anafilaxia:** poco frecuentes.

Warfarina (antagonista de la vitamina K)

Principales efectos adversos:

- **Hemorragias graves:** su principal complicación. Puede producir sangrado espontáneo, sobre todo si el INR supera el rango terapéutico.

- **Necrosis cutánea:** rara, relacionada con deficiencia transitoria de proteínas C y S al inicio del tratamiento.

- **Síndrome del dedo púrpura:** microembolización de colesterol.

- **Numerosas interacciones farmacológicas y alimentarias** que pueden alterar su efecto anticoagulante.

Anticoagulantes orales directos (DOACs / NOACs)

Dabigatrán (inhibidor de la trombina):

- **Hemorragias:** riesgo similar o menor que warfarina en pacientes seleccionados. Las gastrointestinales son más frecuentes que las intracraneales.
- **Dispepsia y molestias gástricas:** debido a su formulación ácida (tartarato).
- **Trombosis si suspensión brusca.**

Rivaroxabán, apixabán, edoxabán (inhibidores del factor Xa):

- **Hemorragias:** similares o inferiores a warfarina. El riesgo de sangrado intracraneal es significativamente menor.
- **Elevación de transaminasas:** en casos aislados.
- **No hay antídoto universal**, aunque andexanet alfa está disponible para algunos inhibidores del factor Xa (en ciertos países).

Tabla 25. Comparación de efectos adversos entre anticoagulantes.

Fármaco o grupo	**Efectos adversos frecuentes**	**¿Requiere monitoreo rutinario?**	**Antídoto disponible**
Heparina no fraccionada (HNF)	Hemorragias, TIH, osteoporosis, reacciones cutáneas	Sí (TTPa)	Sulfato de protamina
Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)	Hemorragias (menos frecuentes), TIH (menos común)	No (excepto casos especiales)	Parcialmente reversible con protamina

Warfarina	Hemorragias graves, necrosis cutánea, múltiples interacciones	Sí (INR)	Vitamina K, plasma fresco, complejo protrombínico (PCC)
Dabigatrán	Hemorragias GI, dispepsia, riesgo de trombosis si suspensión brusca	No	Idarucizumab
Rivaroxabán / Apixabán / Edoxabán	Hemorragias, elevación de transaminasas, sin antídoto universal (excepto andexanet alfa)	No	Andexanet alfa (uso limitado)

Fuente: Elaboración propia.

CASOS CLÍNICOS.

Caso Clínico 1: Fibrilación auricular y decisión terapéutica

Situación clínica:

Varón de 75 años, hipertenso y diabético tipo 2, acude por palpitaciones e inestabilidad. Se confirma fibrilación auricular no valvular en el ECG. $CHADS_2$-VASc: 4 puntos.

Conducta terapéutica:

Se decide iniciar anticoagulación para prevención de eventos embólicos. Dado que el paciente tiene función renal normal y buena adherencia, se opta por apixabán 5 mg cada 12 h en lugar de warfarina, para evitar la necesidad de controles frecuentes y reducir el riesgo de hemorragia intracraneal.

Implicación terapéutica:

Los DOACs como apixabán son preferidos en pacientes con fibrilación auricular no valvular y riesgo moderado-alto de ACV, siempre que no haya contraindicación renal o valvulopatía significativa.

Caso Clínico 2: Cirugía ortopédica y tromboprofilaxis

Situación clínica:

Mujer de 68 años con fractura de cadera es sometida a artroplastia total. No antecedentes de trombosis ni sangrado, función renal conservada.

Conducta terapéutica:

Se administra enoxaparina 40 mg SC una vez al día desde 12 h postoperatorias y durante 10 días, como profilaxis de tromboembolismo venoso (TEV).

Implicación terapéutica:

Las HBPM son el estándar en la prevención del TEV en cirugía ortopédica mayor, por su eficacia, seguridad y facilidad de uso subcutáneo sin monitoreo.

Caso Clínico 3: Hemorragia por sobredosificación de warfarina

Situación clínica:

Paciente masculino de 60 años en tratamiento con warfarina por TVP reciente. Acude a urgencias con epistaxis persistente y equimosis. INR: 6.2. Sin signos de sangrado mayor.

Conducta terapéutica:

Se suspende warfarina, se administra vitamina K oral (2.5 mg)**.** Se monitoriza INR cada 12 h. No se requiere plasma fresco congelado ni PCC al no haber sangrado mayor.

Implicación terapéutica:

En casos de INR elevado sin sangrado grave, la administración controlada de vitamina K puede revertir parcialmente los efectos de warfarina sin riesgo de sobrecorrección.

2.4.3 Fibrinolíticos (alteplasa, estreptoquinasa)

Los fibrinolíticos, también conocidos como trombolíticos, constituyen una clase de fármacos cuyo objetivo terapéutico es la disolución activa de trombos ya formados mediante la activación del sistema fibrinolítico endógeno. A diferencia de los anticoagulantes, que previenen la formación de nuevos coágulos o la extensión de los existentes, los fibrinolíticos degradan la fibrina, componente estructural clave del trombo maduro (Weisel & Litvinov, 2017).

Estos fármacos se emplean en contextos clínicos críticos donde la obstrucción vascular aguda amenaza la viabilidad de órganos vitales. Sus principales indicaciones incluyen:

- Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), cuando no se dispone de angioplastia primaria en tiempo oportuno.

- Accidente cerebrovascular isquémico agudo, dentro de la ventana terapéutica (4.5 horas desde el inicio de síntomas) (Powers et al., 2019).

- Embolia pulmonar masiva o submasiva, con compromiso hemodinámico.

- Trombosis venosa profunda extensa o trombosis de prótesis vasculares (uso selectivo).

Desde un punto de vista farmacológico, estos agentes actúan activando el plasminógeno circulante o unido a fibrina, transformándolo en plasmina, una enzima proteolítica que degrada la malla de fibrina que estabiliza el coágulo.

Los principales representantes son:

- **Estreptoquinasa:** primer fibrinolítico aprobado, de origen bacteriano (estreptocócico), con actividad sistémica, bajo costo y mayor inmunogenicidad.

- **Alteplasa (t-PA recombinante):** versión humana recombinante con mayor afinidad por la fibrina, menor inmunogenicidad y uso preferente en eventos neurológicos isquémicos.

Pese a sus beneficios clínicos, su uso conlleva un alto riesgo de hemorragia, por lo que su administración exige una estricta evaluación de riesgos y beneficios, además de protocolos clínicos bien definidos.

Clasificación de los fibrinolíticos

Los fármacos fibrinolíticos pueden organizarse en distintas categorías según su origen, afinidad por la fibrina y su generación tecnológica. Esta clasificación permite comprender mejor sus diferencias en cuanto a eficacia clínica, perfil de seguridad, inmunogenicidad y forma de administración. Además, facilita su elección terapéutica en función del tipo de evento trombótico y del contexto clínico del paciente.

Según su origen

Tabla 26. Según su origen.

Tipo	Ejemplo	Características clave
De origen bacteriano	Estreptoquinasa	Derivada de *Streptococcus sp.*; inmunogénica.
Recombinantes humanos	Alteplasa (t-PA), Tenecteplasa, Reteplasa	Derivados del activador tisular del plasminógeno humano.

Fuente: Elaboración propia.

Según su especificidad por la fibrina

Tabla 27. Según su especificidad por la fibrina.

Tipo	Ejemplos	Comentario clínico
No específicos de fibrina	Estreptoquinasa, Uroquinasa	Activan plasminógeno libre; mayor riesgo hemorrágico sistémico.
Específicos de fibrina	Alteplasa, Tenecteplasa, Reteplasa	Activan plasminógeno unido al coágulo → mayor selectividad y seguridad.

Fuente: Elaboración propia.

Según su generación farmacológica

Tabla 28. Según su generación farmacológica.

Generación	Ejemplos	Características
Primera	Estreptoquinasa, Uroquinasa	No selectivos; alta inmunogenicidad.
Segunda	Alteplasa (t-PA recombinante)	Selectiva por fibrina; vida media corta; infusión continua.
Tercera	Tenecteplasa, Reteplasa	Mayor vida media; administración en bolo; mayor especificidad por fibrina.

Fuente: Elaboración propia.

En el contexto clínico, alteplasa es el único fibrinolítico aprobado para ictus isquémico agudo, mientras que estreptoquinasa y derivados de tercera generación tienen aplicaciones más amplias en síndrome coronario agudo y embolismo pulmonar, aunque su uso varía según disponibilidad y protocolos nacionales.

Mecanismo de Acción

Los fibrinolíticos, también llamados trombolíticos, son agentes farmacológicos que inducen la degradación activa de trombos preformados mediante la activación del sistema fibrinolítico endógeno. Su acción se basa en la conversión del plasminógeno en plasmina, una enzima serina proteasa que disuelve la fibrina, elemento estructural clave del coágulo.

Fisiología y blanco terapéutico

En condiciones fisiológicas, el plasminógeno es activado por el activador tisular del plasminógeno (t-PA) en zonas donde la fibrina está

presente, lo que limita la actividad fibrinolítica al sitio de la lesión vascular. Los fármacos fibrinolíticos imitan o potencian este proceso, amplificando la generación de plasmina en el sitio del trombo.

Una vez activada, la plasmina degrada la red de fibrina y los factores de coagulación asociados, resultando en la lisis del coágulo y la restauración del flujo sanguíneo en arterias o venas ocluidas.

Mecanismo de acción específico según tipo de fármaco

Tabla 29. ***Mecanismo de acción específico según tipo de fármaco.***

Tipo de fibrinolítico	Mecanismo	Comentarios
Alteplasa (t-PA recombinante)	Activa el plasminógeno unido a la fibrina → generación localizada de plasmina	Alta especificidad por fibrina → menor riesgo de hemorragia sistémica.
Estreptoquinasa	Forma un complejo con el plasminógeno circulante → activación masiva de plasmina libre	No específica por fibrina → mayor riesgo de fibrinólisis sistémica y sangrado.
Reteplasa / Tenecteplasa	Derivados modificados del t-PA con mayor vida media y administración en bolo	Eficiencia fibrinolítica mejorada, aplicables en IAM.

Fuente: Elaboración propia.

Implicaciones clínicas

- La acción centrada en la fibrina (como en alteplasa) permite dirigir la fibrinólisis al trombo y reducir efectos sistémicos no deseados (Hacke, 1995).

- La vida media corta de los primeros fibrinolíticos requiere infusiones continuas (ej. alteplasa), mientras que los de tercera generación pueden administrarse en bolo intravenoso.

- El momento de administración es crítico. En patologías como el ictus isquémico o el infarto agudo de miocardio, su eficacia está directamente relacionada con el tiempo desde el inicio de los síntomas ("tiempo es tejido") (Powers et al., 2019).

Farmacocinética y farmacodinamia de los fibrinolíticos

Los fibrinolíticos actúan como catalizadores de la transformación del plasminógeno en plasmina, con el objetivo de disolver coágulos ya formados. Sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas varían de forma considerable entre fármacos, lo que influye en su uso clínico, su eficacia y su perfil de seguridad.

Alteplasa (t-PA recombinante)

Farmacocinética:

- **Vía de administración:** Intravenosa, en infusión o bolo, dependiendo de la indicación terapéutica.

- **Inicio de acción:** Rápido; los efectos trombolíticos comienzan entre 30 y 60 minutos tras el inicio de la administración.

- **Vida media plasmática:** Muy corta (4 a 6 minutos), lo que obliga a utilizar infusión continua para mantener niveles terapéuticos.

- **Distribución y metabolismo:** Se concentra en sitios con fibrina activa; es eliminada rápidamente del plasma por el hígado mediante receptores de baja densidad (LDL-R) y depuración hepática (Medina et al., 2012).

- **Eliminación:** Hepática, sin formación de metabolitos activos.

Farmacodinamia:

- Alteplasa es un activador tisular del plasminógeno con alta especificidad por fibrina.

- Al unirse al plasminógeno adherido al coágulo, lo convierte en plasmina, lo que conduce a la degradación localizada de la fibrina y a la lisis del trombo.

- Su acción limitada al sitio del trombo reduce la fibrinólisis sistémica, y, por tanto, el riesgo de hemorragias generalizadas (Hacke et al., 1995).

Estreptoquinasa

Farmacocinética:

- **Vía de administración:** Intravenosa, habitualmente en bolo.

- **Inicio de acción:** Efectos observables en los primeros 10 a 20 minutos tras su administración.

- **Vida media plasmática:** Más prolongada que alteplasa, aproximadamente 30 a 60 minutos.

- **Distribución y metabolismo:** No requiere activación hepática; actúa en el plasma formando un complejo activo con el plasminógeno.

- **Eliminación:** Por mecanismos reticuloendoteliales y renales.

- **Inmunogenicidad:** Alta, debido a su origen bacteriano (*Streptococcus sp.*), lo que puede limitar su uso en pacientes con exposición previa por generar anticuerpos neutralizantes (Yusuf et al., 2022).

Farmacodinamia:

- A diferencia de alteplasa, estreptoquinasa no es una enzima por sí sola, pero forma un complejo activo con el plasminógeno que induce su conversión en plasmina de forma no específica por fibrina.

- Como resultado, se produce una activación sistémica del plasminógeno, que puede llevar a la degradación generalizada de fibrinógeno y otros factores de coagulación, elevando el riesgo de sangrados mayores (Ramos et al., 2012).

- Además, la activación inmune puede generar efectos adversos como fiebre, hipotensión o reacciones alérgicas.

Tabla 30. ***Farmacocinética y farmacodinamia de los fibrinolíticos.***

Característica	Alteplasa	Estreptoquinasa
Origen	Recombinante humano (t-PA)	Bacteriano (*Streptococcus*)
Vida media	4–6 min	30–60 min
Especificidad por fibrina	Alta (acción localizada en el trombo)	Baja (acción sistémica)
Riesgo hemorrágico	Menor (localizado)	Mayor (fibrinólisis sistémica)
Inmunogenicidad	Baja	Alta (posible resistencia farmacológica)
Administración	Infusión continua o bolo	Bolo IV

Fuente: Elaboración propia.

Efectos adversos de los fibrinolíticos

Los fibrinolíticos, aunque altamente eficaces en la lisis de trombos, poseen un perfil de seguridad que requiere atención clínica cuidadosa. Su principal complicación es el riesgo elevado de hemorragia, aunque también pueden provocar reacciones inmunológicas o cardiovasculares, dependiendo del fármaco utilizado.

Hemorragias

La complicación más temida y frecuente:

- **Hemorragias sistémicas mayores**: gastrointestinales, urinarias o ginecológicas.
- **Hemorragia intracraneal**: poco frecuente (0,5–1,5 %) pero potencialmente mortal. El riesgo aumenta en pacientes mayores

de 75 años, con hipertensión no controlada o con antecedentes previos.

- **Hemorragias en sitios de punción o heridas quirúrgicas recientes**.

Comentario clínico: La hemorragia intracraneal representa la causa más significativa de morbilidad asociada a fibrinolíticos. Por esta razón, están contraindicados en pacientes con trauma craneal reciente o accidentes cerebrovasculares hemorrágicos previos.

Reacciones inmunológicas

Más frecuentes con fármacos de origen no humano:

Estreptoquinasa:

- Puede generar anticuerpos neutralizantes, especialmente si ha habido exposición previa (infecciones estreptocócicas o uso previo del fármaco).
- Fiebre, rash, escalofríos, hipotensión por liberación de citocinas.
- Riesgo de reacciones anafilácticas graves en casos raros.

Alteplasa, tenecteplasa o reteplasa (recombinantes humanos):

Baja inmunogenicidad. Las reacciones son muy raras y generalmenteleves.

Complicaciones respiratorias y cardiovasculares

- **Edema pulmonar**: puede presentarse en casos con disolución rápida de trombos masivos, especialmente en embolismo pulmonar.
- **Hipotensión transitoria**: más asociada a estreptoquinasa, probablemente mediada por vasodilatación e histamina.
- **Arritmias de reperfusión**: tras la recanalización de una arteria coronaria o cerebral, especialmente en infartos extensos.

Síndrome hemorrágico post-fibrinolisis

- Resulta de la degradación sistémica de fibrinógeno y factores de la coagulación por la activación no específica del plasminógeno.
- Puede generar coagulopatía con alargamiento del TP, TTPa y disminución de fibrinógeno plasmático.
- En estos casos, puede requerirse la administración de plasma fresco, crioprecipitados o antifibrinolíticos como ácido tranexámico.

Recomendaciones clínicas

- Realizar una evaluación estricta de contraindicaciones absolutas y relativas antes de iniciar tratamiento.
- Monitorizar presión arterial, signos de sangrado, función neurológica y sitios de punción.

- Tener preparados medios de reversión y soporte hemodinámico en caso de complicaciones graves.

Comparación de efectos adversos entre los principales fibrinolíticos

Fármaco	Hemorragias	Inmuno-genicidad	Reacciones adversas frecuentes	Riesgo de hipotensión	Riesgo de anafilaxia	Comentarios clínicos relevantes
Alteplasa	Alta	Muy baja	Febiredo en sítios de punc-ción, hemorragia	Bajo	Muy raro	Alta especificidad por fibrina → menor fibrinolisis sistémica
Estreptquinasa	Alta	Alta	Fiebre, rash, escalcorrios, hemorragias	Frecuente	Posible	Puede generar anticuerpos → contraindicado si hubo uso previo
Reteplasa	Alta	Baja	Hemorrhagias, especialmente con heparina	Bajo	Muy raro	Vida media más prolongada, útil en infarto agudo
Tenecteplasa	Moderada	Muy baja	Hemorragia, especialmente en dosi altas	Bajo	Muy raro	Uso en bolo único, mayor resistencia a inhibidores endógenos

Figura 22. Comparación de efectos adversos entre fibrinolíticos.

CASOS CLÍNICOS

Caso Clínico 1: Infarto agudo de miocardio con elevación del ST tratado con tenecteplasa en centro sin sala de hemodinamia

Paciente: Varón de 58 años, con antecedentes de hipertensión arterial controlada y tabaquismo activo (20 paquetes/año), acude al centro de salud rural por dolor torácico opresivo de 90 minutos de evolución. El dolor es retroesternal, irradiado al brazo izquierdo, y se acompaña de diaforesis profusa y disnea leve.

Evaluación inicial:

- PA: 135/90 mmHg

- FC: 88 lpm
- $SatO_2$: 97% ambiente
- ECG: Elevación del ST en V2-V4 (>2 mm), descenso en DII y AVF.
- Troponina T ultrasensible: 142 ng/L (elevada).
- No se dispone de acceso inmediato a angioplastia primaria.

Conducta médica:

Se diagnostica IAMCEST anterior. Se decide administrar **tenecteplasa IV** en bolo, ajustada al peso corporal (40 mg en paciente de 80 kg), asociado a:

- Aspirina 300 mg VO + clopidogrel 300 mg VO
- Heparina no fraccionada IV en bolo de 60 U/kg, seguida de infusión.

Evolución:

- A los 30 minutos: cede el dolor torácico.
- ECG de control: resolución parcial del supradesnivel.
- No se reportan signos de sangrado.
- Es derivado a un hospital terciario para coronariografía diferida y evaluación para revascularización.

Discusión:

El uso de tenecteplasa se indica en pacientes con IAMCEST sin acceso oportuno a intervención coronaria percutánea (PCI) (<120 minutos). Su administración rápida (dentro de las 2 horas del dolor) aumenta las tasas de reperfusión. El monitoreo cuidadoso permitió evitar complicaciones hemorrágicas.

Caso Clínico 2: Accidente cerebrovascular isquémico agudo en paciente con fibrilación auricular no anticoagulada

Paciente: Mujer de 74 años con antecedentes de fibrilación auricular paroxística y diabetes mellitus tipo 2, no en tratamiento anticoagulante. Es traída por familiares tras presentar desviación de la boca hacia la derecha, dificultad para hablar y debilidad en el hemicuerpo izquierdo de inicio súbito hace 80 minutos.

Examen físico:

- Glasgow: 15/15
- NIHSS: 12 puntos (déficit moderado)
- PA: 148/92 mmHg
- ECG: Fibrilación auricular a 96 lpm
- TAC cerebral simple: sin hemorragia, sin signos de infarto establecido.

Conducta médica:

Se administra alteplasa IV (0,9 mg/kg)**,** 10% en bolo y el resto en infusión durante 1 hora. Se inicia protocolo de monitoreo neurológico intensivo y presión arterial cada 15 minutos durante las primeras 2 horas.

Evolución:

- A las 6 horas: mejoría significativa, NIHSS 5 puntos.
- A las 24 horas: TAC control sin hemorragia.
- No se reportan efectos adversos ni sangrado.

Discusión:

El uso de alteplasa en ACV isquémico agudo está indicado dentro de las primeras 4,5 horas del inicio de síntomas, tras excluir hemorragia por imagen. La fibrilación auricular es una causa frecuente de embolismo cerebral. Este caso destaca la importancia de una rápida intervención y la utilidad de protocolos de trombólisis bien estructurados.

2.5 Autoevaluación

Instrucciones:

Responde a las siguientes preguntas basadas en el contenido revisado. Estas te permitirán reflexionar sobre los conceptos clave y su aplicación clínica. Lee cada enunciado con atención y justifica tus respuestas siempre que sea posible.

I. Opción múltiple

Selecciona la opción correcta.

1. ¿Cuál es el principal objetivo del tratamiento farmacológico en la angina de pecho estable?
   a) Reducir la poscarga y aumentar la frecuencia cardíaca
   b) Aumentar el consumo miocárdico de oxígeno
   c) Mejorar el balance entre aporte y demanda de oxígeno miocárdico
   d) Disminuir la contractilidad ventricular

2. ¿Cuál de los siguientes mecanismos corresponde a los nitratos orgánicos?
   a) Bloqueo de canales de calcio tipo L
   b) Activación de la guanilato ciclasa y aumento de GMPc
   c) Inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5
   d) Antagonismo de receptores β1

3. Un efecto adverso frecuente del uso de nitroglicerina sublingual es:
   a) Bradicardia severa
   b) Cefalea pulsátil
   c) Hipertensión arterial
   d) Estreñimiento

4. ¿Cuál de los siguientes bloqueadores de canales de calcio pertenece al grupo de las dihidropiridinas?
   a) Verapamilo

b) Diltiazem

c) Amlodipino

d) Propranolol

5. La ivabradina ejerce su acción antianginosa principalmente mediante:

a) Bloqueo de canales de calcio

b) Inhibición selectiva de la corriente If en el nodo sinusal

c) Estimulación de receptores adrenérgicos α1

d) Reducción de la poscarga arterial

6. ¿Cuál de los siguientes fármacos está contraindicado en pacientes con angina vasoespástica?

a) Amlodipino

b) Nifedipino

c) Propranolol

d) Diltiazem

7. El principal beneficio de los bloqueadores beta en la angina estable es:

a) Reducir la resistencia vascular periférica

b) Disminuir la frecuencia cardíaca y la contractilidad

c) Aumentar la presión arterial media

d) Dilatar selectivamente las arterias coronarias epicárdicas

8. En el contexto de angina inestable, el uso de nitratos:

a) No está recomendado

b) Puede mejorar la perfusión coronaria reduciendo la precarga

c) Aumenta el consumo de oxígeno

d) Tiene un efecto cronotrópico positivo

9. Los nitratos y el sildenafil no deben combinarse porque:

a) Ambos provocan taquicardia

b) Ambos inhiben la fosfodiesterasa tipo 5

c) La combinación causa una reducción excesiva de GMPc

d) Potencian la vasoconstricción coronaria

10. ¿Qué bloqueador de canales de calcio tiene mayor efecto inotrópico negativo?

a) Amlodipino

b) Verapamilo

c) Nifedipino

d) Felodipino

II. Preguntas abiertas

Desarrolla tu respuesta.

11. Explica cómo los nitratos orgánicos mejoran el flujo coronario y reducen los síntomas anginosos.

12. Describe dos diferencias farmacodinámicas entre los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos y las dihidropiridinas.

13. Analiza las ventajas y desventajas de la ivabradina en comparación con los betabloqueadores para el manejo de la angina estable.

14. Menciona tres interacciones farmacológicas relevantes en el tratamiento de la angina y sus consecuencias clínicas.

15. Describe la importancia de ajustar las dosis de nitratos para evitar la tolerancia y explica el concepto de “período libre de nitratos”.

16. Explica la base fisiopatológica por la cual los betabloqueadores reducen el consumo miocárdico de oxígeno.

17. Compara el uso de nitratos de acción corta y de acción prolongada en el manejo de la angina estable.

18. Menciona dos criterios clínicos que guían la elección de un bloqueador de canales de calcio frente a un betabloqueador en el tratamiento de la angina.

19. Analiza el impacto del control de la frecuencia cardíaca sobre la perfusión coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica.

20. Describe el mecanismo de acción de la ranolazina y su papel en pacientes con angina crónica refractaria.

III. Casos clínicos para resolver

Caso 1 – Efecto adverso de nitratos

Hombre de 65 años, con antecedentes de hipertensión arterial controlada y dislipidemia, diagnosticado de angina estable hace 2 meses. Inicia tratamiento con nitroglicerina sublingual 0,4 mg según necesidad para el alivio del dolor torácico. Refiere que, a los pocos minutos de cada dosis, presenta cefalea intensa, pulsátil, acompañada de enrojecimiento

facial. No tiene fiebre ni síntomas neurológicos focales. TA 118/72 mmHg, FC 70 lpm.

- **Pregunta:** ¿Cuál es el mecanismo responsable de este efecto adverso y cómo podría mitigarse sin suspender el tratamiento?

Caso 2 – Evaluación de ivabradina en bradicardia

Mujer de 72 años con diagnóstico de angina de esfuerzo estable (clase II CCS) y antecedentes de bradicardia sinusal documentada (FC en reposo 52 lpm). Está en tratamiento con amlodipino y aspirina. Se plantea iniciar ivabradina para mejorar el control de los episodios de angina. TA 124/70 mmHg, ECG en ritmo sinusal lento sin alteraciones de repolarización.

- **Pregunta:** ¿Es apropiado iniciar este fármaco? Justifica tu respuesta con base en su mecanismo de acción y en la situación clínica.

Caso 3 – Elección de bloqueador de canales de calcio

Paciente de 60 años con diagnóstico de angina vasoespástica confirmada por prueba de provocación con ergonovina. No presenta antecedentes de insuficiencia cardíaca ni bradicardia. Se inicia tratamiento con amlodipino 5 mg/día. TA 120/76 mmHg, FC 74 lpm.

- **Pregunta:** Explica por qué este fármaco es de elección en este caso y qué efectos fisiológicos producen las dihidropiridinas en la angina vasoespástica.

Caso 4 – Broncoespasmo por betabloqueador

Varón de 58 años, fumador crónico con antecedente de EPOC leve, diagnosticado de angina crónica estable y disfunción ventricular izquierda (FEVI 38%). Inició tratamiento con propranolol 40 mg cada 12 h. Tres días después desarrolla disnea, sibilancias y opresión torácica. $SatO_2$ 91%, FC 62 lpm, TA 116/74 mmHg.

- **Pregunta:** ¿Qué tipo de betabloqueador pudo haber provocado este efecto y qué alternativa farmacológica sería más segura para este paciente?

Caso 5 – Interacción nitratos–sildenafil

Mujer de 63 años con angina estable en tratamiento con mononitrato de isosorbida 40 mg/día. Refiere que, 2 horas después de tomar sildenafil 50 mg por disfunción sexual, presentó mareos, sudoración fría y síncope. TA 78/46 mmHg, FC 98 lpm. ECG sin signos de isquemia aguda.

- **Pregunta:** Explica el mecanismo fisiopatológico de esta interacción y las medidas preventivas que debieron adoptarse para evitarla.

Caso 6 – Uso de ranolazina en insuficiencia renal

Paciente de 68 años con angina estable crónica, diabetes tipo 2 y antecedentes de insuficiencia renal moderada (FG estimado 38 mL/min/1,73 m^2). Se inicia tratamiento con ranolazina 500 mg cada 12 h para control de síntomas. Laboratorio: creatinina 1,8 mg/dL, potasio 4,5 mEq/L, ECG normal.

- **Pregunta:** ¿Qué consideraciones farmacocinéticas deben tenerse en cuenta antes de continuar con el fármaco y qué ajustes serían necesarios?

Caso 7 – Elección de antianginoso en EPOC

Hombre de 70 años con angina crónica estable y EPOC moderada. Presenta taquicardia en reposo (FC 92 lpm) y TA 130/78 mmHg. Actualmente solo usa nitroglicerina sublingual a demanda. Se plantea añadir un fármaco para control de la frecuencia cardíaca.

- **Pregunta:** ¿Qué agente antianginoso sería más seguro considerando su patología respiratoria? Justifica tu elección.

Caso 8 – Angina microvascular

Mujer de 45 años con dolor torácico típico y pruebas de perfusión que muestran isquemia, pero sin lesiones coronarias significativas en la angiografía. Diagnóstico: angina microvascular. TA 122/76 mmHg, FC 80 lpm.

- **Pregunta:** ¿Qué opciones farmacológicas podrían ser útiles en este caso y cuál es su mecanismo de beneficio en la angina microvascular?

CAPÍTULO III

3 FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN POBLACIONES ESPECIALES Y COMORBILIDADES



Figura 23. Farmacología Cardiovascular.

El tratamiento farmacológico de las enfermedades cardiovasculares presenta un desafío clínico considerable cuando se enfrenta a poblaciones con condiciones especiales o comorbilidades relevantes, como la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal

crónica, la edad avanzada o el embarazo. En estos contextos, la respuesta farmacodinámica y la farmacocinética de los medicamentos pueden verse significativamente alteradas, lo que obliga a un abordaje terapéutico más personalizado, cuidadoso y basado en evidencia clínica actualizada.

Esta unidad aborda tres ejes fundamentales. En primer lugar, se analiza el impacto de la diabetes mellitus sobre el riesgo cardiovascular y cómo esta interacción condiciona la elección de antihipertensivos, hipoglucemiantes y estrategias integradas de protección miocárdica. En segundo lugar, se profundiza en los fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca, con un enfoque moderno que incluye tanto las terapias tradicionales como las nuevas moléculas moduladoras de neurohormonas y metabolismo cardíaco. Finalmente, se estudia la farmacología cardiovascular en contextos clínicos especiales como la insuficiencia renal, la vejez y la gestación, en los cuales se requiere un ajuste de dosis, una vigilancia más estricta de los efectos adversos y una selección prudente del tratamiento.

A lo largo de esta unidad, el lector podrá integrar conocimientos fisiopatológicos y farmacológicos con un enfoque clínico práctico, reconociendo la importancia de individualizar la terapéutica cardiovascular para mejorar los desenlaces en poblaciones vulnerables.

3.1 Farmacoterapia cardiovascular en el paciente diabético

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye una de las comorbilidades más frecuentes y relevantes en pacientes con enfermedad cardiovascular. Numerosos estudios han demostrado que la DM2 no

solo incrementa el riesgo de desarrollar eventos aterotrombóticos, sino que también acelera la progresión de la disfunción endotelial, la hipertrofia ventricular izquierda y la insuficiencia cardíaca, incluso en ausencia de cardiopatía isquémica establecida.

El abordaje farmacológico del paciente con diabetes y riesgo cardiovascular requiere una visión integradora y actualizada. En los últimos años, han emergido nuevas clases de fármacos hipoglucemiantes con beneficios cardiovasculares demostrados, como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), que han cambiado las guías clínicas internacionales.

Este capítulo revisa las principales interacciones entre diabetes y riesgo cardiovascular, la selección racional de antihipertensivos en este grupo, el papel cardio-protector de los antidiabéticos modernos y la necesidad de un enfoque multidisciplinario para el manejo de pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular concomitante.

3.1.1 Interacción entre diabetes y riesgo cardiovascular

La diabetes mellitus, especialmente en su forma tipo 2 (DM2), representa una de las condiciones clínicas más estrechamente ligadas al desarrollo de enfermedad cardiovascular. Lejos de ser una comorbilidad aislada, la diabetes actúa como un verdadero amplificador del riesgo aterotrombótico, afectando precozmente la función endotelial, el equilibrio hemostático y la homeostasis vascular. Los pacientes con diabetes no solo presentan un mayor riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular, sino que

estos eventos suelen manifestarse de forma más silenciosa, grave y precoz que en individuos sin diabetes (Emerging Risk Factors Collaboration., 2011).

Durante las últimas décadas, el reconocimiento de esta asociación ha cambiado el paradigma terapéutico, trasladando el objetivo más allá del control glucémico hacia un enfoque integral del riesgo cardiovascular global. Esta visión exige comprender los mecanismos patogénicos compartidos, así como los criterios actuales de estratificación de riesgo, para seleccionar tratamientos que no solo controlen la glucosa, sino que también prevengan eventos cardiovasculares mayores (Cosentino et al., 2020).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha consolidado como uno de los principales determinantes de enfermedad cardiovascular (ECV) a nivel global. Esta relación no se limita a una coexistencia estadística: existe una vinculación fisiopatológica directa y multifactorial entre el descontrol metabólico de la diabetes y la progresión de la aterosclerosis, la disfunción miocárdica, la activación plaquetaria y la inflamación crónica. Tanto es así que, en términos clínicos, se considera que un paciente con DM2 sin eventos cardiovasculares previos tiene un riesgo similar al de un paciente no diabético con infarto previo (Haffner et al., 1998).

Este apartado explora las vías fisiopatológicas que vinculan a la diabetes con la enfermedad cardiovascular, y establece la base científica para las decisiones terapéuticas integradas en los capítulos siguientes.

Mecanismos fisiopatológicos compartidos

Los mecanismos que conectan a la diabetes con la ECV se originan en la interacción entre la hiperglucemia crónica, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria persistente:

- **Disfunción endotelial**: La exposición prolongada a niveles elevados de glucosa deteriora la producción de óxido nítrico (NO) y favorece la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1), facilitando la adhesión leucocitaria y el inicio de la aterogénesis (Ceriello et al., 2008).

- **Estrés oxidativo y AGE**: Los productos finales de glicación avanzada (AGEs) inducen daño estructural en el endotelio y en la matriz extracelular vascular. Su acumulación se asocia con rigidez arterial, hipertrofia miocárdica y disfunción diastólica (Singh et al., 2001).

- **Proinflamación crónica**: La DM2 genera un entorno inflamatorio leve pero sostenido, caracterizado por niveles elevados de PCR-us, TNF-α e IL-6, que participan activamente en la progresión de la aterosclerosis y la inestabilidad de la placa.

- **Resistencia a la insulina**: Promueve alteraciones lipídicas aterogénicas (hipertrigliceridemia, HDL disminuida y partículas de LDL pequeñas y densas), además de favorecer retención de sodio, activación simpática y elevación de la presión arterial. (Chen et al., 2018)

- **Estado protrombótico**: Hay aumento de factores procoagulantes como el fibrinógeno, inhibición de la fibrinólisis por aumento del PAI-1 y mayor reactividad plaquetaria, lo que eleva el riesgo de trombosis arterial (Paneni et al., 2013).

Riesgo cardiovascular en el paciente diabético

Numerosos estudios han confirmado que la diabetes multiplica por 2 a 4 veces el riesgo de sufrir infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular. De hecho:

- La presencia de DM2 equivale a una enfermedad coronaria previa en términos de riesgo absoluto (Haffner et al., 1998).
- El riesgo aumenta aún más cuando la diabetes coexiste con hipertensión, dislipidemia, obesidad visceral o enfermedad renal.
- Las guías actuales recomiendan estratificación del riesgo cardiovascular en todos los pacientes con diabetes, incluso asintomáticos, mediante herramientas como:

– UKPDS Risk Engine

– SCORE-DM

– ASCVD Risk Estimator Plus

– Evaluación de microalbuminuria**,** índice tobillo-brazo **y** función renal (TFG)

Riesgo cardiovascular en el paciente diabético

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha consolidado como un potente predictor de enfermedad cardiovascular (ECV), al punto de ser considerada por numerosas guías internacionales como una enfermedad coronaria equivalente. Esta afirmación se basa en estudios epidemiológicos robustos, como el de Haffner et al. (1998), donde los pacientes diabéticos sin infarto previo presentaron un riesgo similar de eventos cardiovasculares que aquellos no diabéticos con infarto previo.

Evaluación del riesgo cardiovascular en DM2

La valoración del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes debe ser sistemática y multifactorial, integrando factores clásicos y específicos del contexto diabético. Entre los elementos a considerar se incluyen:

- **Duración de la diabetes**: A mayor tiempo de evolución, mayor carga de daño vascular subclínico.
- **Control glucémico**: La HbA1c elevada se asocia con mayor incidencia de eventos cardiovasculares y microangiopatía.
- **Presión arterial**: La coexistencia de hipertensión multiplica el riesgo cardiovascular.
- **Perfil lipídico**: La dislipidemia aterogénica típica de la DM2 (↑triglicéridos, ↓HDL, LDL pequeñas y densas) es altamente aterogénica.

- **Microalbuminuria o proteinuria**: Son marcadores tempranos de daño endotelial generalizado.
- **Tasa de filtración glomerular (TFG)**: La insuficiencia renal crónica potencia el riesgo de eventos mayores.
- **Presencia de retinopatía o neuropatía diabética**: Indicadores de daño vascular sistémico.

Herramientas de estratificación del riesgo

Se han desarrollado varias calculadoras clínicas que permiten cuantificar el riesgo cardiovascular a 10 años en pacientes con diabetes:

- **UKPDS Risk Engine**: Específica para DM2; estima riesgo de ECV, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.
- **ASCVD Risk Estimator Plus (AHA/ACC)**: Incluye diabetes como factor clave para estimar riesgo de eventos cardiovasculares mayores.
- **SCORE-DM**: Adaptación del sistema SCORE para población diabética, útil en el contexto europeo.
- **RECODe** (Risk Equations for Complications of Type 2 Diabetes): Incorporado en algunas guías americanas recientes para valorar eventos en múltiples órganos.

Riesgo basal elevado y prevención cardiovascular

Los pacientes diabéticos se categorizan en tres grupos de riesgo, según las guías de la European Society of Cardiology (ESC, 2023):

- Riesgo moderado: Diabetes reciente (<10 años), <50 años, sin otros factores de riesgo ni daño orgánico.
- Riesgo alto: Diabetes de larga duración (≥10 años), sin daño orgánico, pero con múltiples factores de riesgo.
- Riesgo muy alto: Presencia de ECV establecida, daño orgánico (retinopatía, nefropatía), o ≥3 factores de riesgo.

En la práctica clínica, la mayoría de los pacientes con DM2 entran en las categorías de alto o muy alto riesgo cardiovascular, por lo que requieren un enfoque preventivo intensivo.

Implicaciones clínicas

La sólida asociación entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la enfermedad cardiovascular ha transformado la manera en que se concibe y se maneja esta enfermedad metabólica. Ya no se trata únicamente de alcanzar metas glucémicas, sino de implementar un abordaje terapéutico integral, centrado en la prevención de eventos cardiovasculares mayores (MACE). Esta estrategia debe considerar la individualización del tratamiento, basada en el riesgo cardiovascular global del paciente, la presencia de comorbilidades y la expectativa de vida (ElSayed et al., 2023).

Control glucémico con enfoque cardiovascular

El objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1c) debe ajustarse al perfil del paciente:

- **HbA1c <7 %** para la mayoría de los adultos no frágiles.
- Objetivos más laxos (<8 %) en ancianos, polimedicados o con riesgo de hipoglucemia.
- **Fármacos con beneficio cardiovascular comprobado** deben priorizarse, como:

– **Inhibidores de SGLT2** (empagliflozina, dapagliflozina): reducen riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca (Zinman et al., 2015).

– **Agonistas del receptor GLP-1** (liraglutida, semaglutida): reducen eventos cardiovasculares aterotrombóticos y peso corporal (Marso et al., 2016).

Control intensivo de la presión arterial

- Meta recomendada: <140/90 mmHg en todos los pacientes, y <130/80 mmHg en quienes lo toleren y tengan riesgo cardiovascular muy alto (Dai et al., 2023).
- Se prioriza el uso de:

– **IECA o ARA-II** como primera línea: protección renal y reducción de eventos cardiovasculares.

- Asociaciones con calcioantagonistas o diuréticos tiazídicos si es necesario.

Estrategias hipolipemiantes intensivas

- El uso de estatinas es obligatorio en la mayoría de pacientes con DM2:

- Prevención primaria: pacientes >40 años o con ≥1 FR adicional → estatinas de moderada a alta intensidad.

- Prevención secundaria o DM2 + daño orgánico → estatinas de alta intensidad (atorvastatina 40–80 mg o rosuvastatina 20–40 mg).

- Objetivos:

- LDL <70 mg/dL en prevención primaria de alto riesgo.

- LDL <55 mg/dL en pacientes con ECV establecida.

- Considerar ezetimiba o iPCSK9 si no se alcanza el objetivo.

Prevención antitrombótica

- En pacientes con ECV establecida, está indicada la aspirina a baja dosis (75–100 mg/día).

- En prevención primaria, solo si hay riesgo cardiovascular alto y bajo riesgo de sangrado.

- En casos seleccionados puede considerarse el uso combinado de aspirina + inhibidor $P2Y_{12}$ en síndrome coronario agudo o después de angioplastia.

Estilo de vida y educación terapéutica

- Dieta cardioprotectora tipo Mediterránea, rica en fibra y baja en azúcares refinados.
- Ejercicio aeróbico regular: mínimo 150 min/semana.
- Abandono del tabaco y consumo moderado o nulo de alcohol.
- Educación continua en autocontrol glucémico, adherencia y reconocimiento de signos de alarma.

3.1.2 Elección de fármacos antihipertensivos en pacientes diabéticos

La hipertensión arterial es una de las comorbilidades más frecuentes en personas con diabetes mellitus tipo 2, afectando a más del 60 % de estos pacientes. Su coexistencia potencia de manera significativa el riesgo de enfermedad cardiovascular y microangiopatías, incluyendo retinopatía, nefropatía y neuropatía. Por ello, el control óptimo de la presión arterial en pacientes diabéticos no solo previene eventos macrovasculares, sino también retrasa la progresión de complicaciones crónicas.

La selección del tratamiento antihipertensivo debe considerar múltiples factores, entre ellos el estado de función renal, la presencia de albuminuria, el riesgo cardiovascular global y el perfil metabólico. Diversas guías clínicas, como las de la ADA (American Diabetes

Association, 2024), ESC/ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension, 2023) (McDonagh et al., 2023) y KDIGO (para pacientes con enfermedad renal crónica), coinciden en que los inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-II) constituyen la primera línea en pacientes con diabetes, especialmente si hay daño renal o cardiovascular (Lucas & Wyatt, 2022).

Este apartado explora los principios de elección de antihipertensivos en el paciente diabético, evaluando los beneficios y consideraciones de las principales clases farmacológicas: IECA, ARA-II, bloqueadores de canales de calcio, diuréticos tiazídicos y betabloqueadores. Asimismo, se aborda el concepto de terapia combinada, necesaria en la mayoría de los casos, y la importancia del seguimiento clínico, la tolerancia y la adherencia terapéutica.

Comparación de clases de antihipertensivos en pacientes diabéticos

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA)

Ejemplos: enalapril, ramipril, lisinopril

Son la primera línea en pacientes con diabetes, especialmente si presentan microalbuminuria, nefropatía diabética o enfermedad cardiovascular establecida. Actúan bloqueando la conversión de angiotensina I en angiotensina II, reduciendo la presión arterial y la progresión del daño renal.

Ventajas:

- Disminuyen la proteinuria.
- Reducen el riesgo cardiovascular y de progresión a insuficiencia renal.
- Efecto sinérgico con otros antihipertensivos.

Consideraciones:

- Riesgo de hiperpotasemia.
- Tos seca (en algunos pacientes).
- Contraindicados en embarazo y estenosis bilateral de arterias renales.

Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA-II)

Ejemplos: losartán, valsartán, telmisartán

Tienen mecanismos similares a los IECA, pero bloquean directamente el receptor AT1 de la angiotensina II. Son una alternativa eficaz cuando los IECA no son tolerados.

Ventajas:

- Igual protección renal y cardiovascular que los IECA.
- Mejor tolerancia (no causan tos).
- Eficaces en reducción de albuminuria.

Consideraciones:

- También pueden causar hiperpotasemia.
- Deben evitarse en combinación con IECA.

Calcioantagonistas (bloqueadores de canales de calcio)

Ejemplos: amlodipino, nifedipino (dihidropiridinas); verapamilo, diltiazem (no dihidropiridinas).

Reducen la presión arterial por vasodilatación periférica. Las dihidropiridinas son las más utilizadas en diabetes por su perfil de seguridad.

Ventajas:

- Eficaces en el control de la presión arterial.
- No alteran el metabolismo glucídico o lipídico.
- Se usan frecuentemente en combinación con IECA o ARA-II.

Consideraciones:

- Pueden causar edema periférico.
- No ofrecen protección renal directa, pero son seguros.

Diuréticos tiazídicos y similares

Ejemplos: hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida

Actúan promoviendo la excreción de sodio y agua. Son útiles como complemento de otras clases.

Ventajas:

- Potencian el efecto de otros antihipertensivos.
- Indapamida tiene mejor perfil metabólico.

Consideraciones:

- Pueden aumentar la glucosa y el colesterol.
- Riesgo de hipokalemia.
- Preferir dosis bajas y moléculas con evidencia en prevención CV (clortalidona, indapamida).

Betabloqueadores

Ejemplos: atenolol, metoprolol, carvedilol

No son de primera línea en pacientes diabéticos sin cardiopatía isquémica, pero son útiles si existe enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o taquiarritmias.

Ventajas:

- Reducción del riesgo de reinfarto.
- Control de frecuencia cardíaca.

Consideraciones:

- Pueden enmascarar hipoglucemias.
- Algunos afectan negativamente la sensibilidad a la insulina.
- Carvedilol tiene mejor perfil metabólico.

Tabla 31. Antihipertensivos en diabetes

Clase farmacológica	Beneficio renal	Beneficio CV	Efectos metabólicos	Consideraciones clave
IECA	Sí	Sí	Neutros	Tos seca, riesgo de hiperpotasemia
ARA-II	Sí	Sí	Neutros	Alternativa a IECA, sin tos
Calcioantagonistas	No directo	Sí	Neutros	Edema, buena combinación con IECA/ARA-II
Tiazidas/Indapamida	Moderado	Sí	Pueden alterar glucosa y lípidos	Usar con precaución en mal control glucémico
Betabloqueadores	No significativo	Sí (casos específicos)	Pueden empeorar perfil glucémico	Útiles con cardiopatía isquémica o IC

Fuente: Elaboración propia.

3.1.3 Inhibidores de SGLT2 y agonistas GLP-1 en la protección cardiovascular

Durante las últimas dos décadas, el enfoque terapéutico de la diabetes tipo 2 ha evolucionado desde el control glucémico estricto hacia una visión integral de reducción de riesgo cardiovascular y renal. En este contexto, dos clases farmacológicas han emergido como pilares fundamentales en la protección cardiovascular más allá del control de la glucosa: los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor de GLP-1 (glucagon-like peptide-1).

Ambos grupos han demostrado, en estudios clínicos multicéntricos y aleatorizados, una reducción significativa en eventos cardiovasculares mayores (MACE), hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y progresión de enfermedad renal crónica. Esta evidencia ha transformado las recomendaciones de múltiples guías clínicas, como las de la ADA, ESC, EASD y KDIGO, que ahora posicionan a estos fármacos no solo como antidiabéticos, sino como herramientas esenciales en la estrategia cardiorrenal-metabólica.

En este apartado se analizan los mecanismos de acción, beneficios clínicos, evidencia de estudios relevantes (como EMPA-REG, DECLARE-TIMI, LEADER, REWIND, DAPA-HF), y criterios para la selección individualizada de estas terapias en función del perfil del paciente.

Mecanismo de acción: iSGLT2 vs Agonistas GLP-1 y su impacto cardiovascular

Inhibidores de SGLT2 (gliflozinas)

Ejemplos: empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina
Actúan bloqueando el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el túbulo contorneado proximal del riñón, impidiendo la reabsorción de glucosa y sodio.

Efectos fisiológicos relevantes:

- Glucosuria inducida → ↓ glucemia plasmática sin causar hipoglucemia.
- Natriuresis y pérdida de volumen plasmático → ↓ presión arterial.
- Disminución de la precarga y poscarga → mejora la función cardíaca, especialmente en IC.
- Mejora de la función endotelial y reducción del estrés oxidativo**.**

Efecto cardiovascular:

Han demostrado una reducción del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y de progresión de enfermedad renal, incluso en pacientes sin diabetes (p.ej., DAPA-HF, EMPEROR-Preserved).

Agonistas del receptor de GLP-1

Ejemplos: liraglutida, semaglutida, dulaglutida

Son análogos de la hormona incretina GLP-1, que actúan estimulando su receptor en múltiples tejidos, especialmente páncreas, cerebro y sistema cardiovascular.

Efectos fisiológicos relevantes:

- Estimulan la **secreción de insulina** dependiente de glucosa.
- Suprimen la secreción de glucagón.
- Retardan el vaciamiento gástrico → ↓ apetito y ↓ peso corporal.
- Mejoran la sensibilidad a la insulina.

Efecto cardiovascular:

Reducen eventos cardiovasculares mayores (MACE: muerte CV, infarto de miocardio no fatal, ACV no fatal), con beneficios adicionales en reducción de peso, presión arterial y triglicéridos (LEADER, REWIND, SUSTAIN-6, HARMONY).

Tabla 32. Inhibidores de SGLT2 y agonistas GLP-1.

Característica	**Inhibidores SGLT2**	**Agonistas GLP-1**
Efecto glucémico	Moderado	Moderado a potente
Riesgo de hipoglucemia	Bajo	Bajo
Reducción de peso	Moderada	Potente
↓ Presión arterial	Sí	Sí
Protección cardiovascular	IC, muerte CV	MACE (IAM, ACV, muerte CV)
Protección renal	Alta	Moderada

Modo de administración	Oral	Subcutánea
Efectos adversos comunes	Infecciones urinarias, CPK	Náuseas, vómitos, pérdida de apetito

Fuente. Elaboración propia.

3.1.4 Manejo integral de la comorbilidad diabetes-cardiopatía

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) constituye uno de los principales factores de riesgo cardiovascular a nivel mundial, siendo responsable de un aumento sustancial en la incidencia de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. De hecho, se reconoce que la mayoría de los pacientes con DM2 no mueren por complicaciones hiperglucémicas agudas, sino por eventos cardiovasculares, lo que justifica un enfoque terapéutico más allá del simple control glucémico.

Esta interrelación patológica, definida como comorbilidad diabetes–cardiopatía, se caracteriza por compartir mecanismos fisiopatológicos comunes como la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la inflamación crónica de bajo grado. Tales procesos favorecen la progresión de la aterosclerosis, la rigidez arterial, la hipertrofia ventricular y la disfunción diastólica.

Por tanto, el manejo integral del paciente con DM2 y enfermedad cardiovascular debe sustentarse en estrategias farmacológicas y no farmacológicas orientadas a reducir la morbimortalidad global. Esto incluye la elección de fármacos con beneficios cardiovasculares demostrados, el tratamiento activo de los factores de riesgo, la evaluación de complicaciones crónicas y la participación de equipos

multidisciplinarios para garantizar una atención personalizada, segura y efectiva.

Principios del manejo integral de la comorbilidad diabetes–cardiopatía

El abordaje terapéutico del paciente con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular requiere una visión multidimensional que integre la prevención, el tratamiento activo de la disfunción orgánica, la elección precisa de fármacos con beneficio demostrado y una estrategia centrada en el paciente. Estos son los pilares fundamentales del manejo integral:

Individualización de los objetivos terapéuticos

- El control glucémico no debe aplicarse de forma uniforme a todos los pacientes. En individuos jóvenes, sin comorbilidades mayores, se puede aspirar a una HbA1c <7 %, mientras que en pacientes ancianos, con enfermedad cardiovascular establecida o riesgo de hipoglucemias, se permiten rangos más amplios (7.5–8 %).

- La presión arterial debe mantenerse en torno a 130/80 mmHg, especialmente si hay afectación renal o hipertrofia ventricular izquierda, aunque debe evaluarse la tolerancia individual para evitar hipotensión sintomática.

- Los objetivos lipídicos deben ser estrictos: LDL <55 mg/dL en pacientes con ECV y diabetes, utilizando estatinas de alta intensidad (atorvastatina o rosuvastatina) y combinaciones con ezetimiba si es necesario.

Selección racional de fármacos con beneficio cardiovascular

- El paradigma terapéutico actual prioriza el uso de antidiabéticos con eficacia demostrada en reducción de eventos cardiovasculares.

  – iSGLT2 (empagliflozina, dapagliflozina): útiles en pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica.

  – Agonistas de GLP-1 (liraglutida, semaglutida): preferidos en pacientes con obesidad, enfermedad aterosclerótica o necesidad de pérdida de peso.

- Se debe evitar el uso de fármacos con potencial riesgo de hipoglucemia (como sulfonilureas) o retención de líquidos (como tiazolidinedionas) en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Manejo intensivo de los factores de riesgo cardiovascular

- **Dislipidemia**: tratamiento con estatinas como base, y adición de ezetimiba o inhibidores de PCSK9 en dislipidemia refractaria.

- **Hipertensión arterial**: uso de IECA o ARA II como primera línea por su efecto nefroprotector y vasodilatador. Se pueden añadir antagonistas de aldosterona, bloqueadores de calcio o diuréticos según necesidad.

- **Tabaquismo**: intervención estructurada con asesoría, farmacoterapia (bupropión, vareniclina) y seguimiento intensivo.

- **Obesidad**: abordaje con nutrición especializada, ejercicio supervisado y fármacos como semaglutida o tirzepatida en pacientes seleccionados.

Monitoreo y detección de complicaciones asociadas

- Evaluación periódica de la función renal: creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y relación albúmina/creatinina en orina.
- Electrocardiograma (ECG) anual o ante síntomas sugestivos de isquemia o arritmias.
- Ecocardiograma en pacientes con disnea, edema periférico, o sospecha de disfunción sistólica o diastólica.
- Revisión oftalmológica anual para descartar retinopatía diabética.

Participación de un equipo multidisciplinario

- La complejidad de la comorbilidad diabetes–cardiopatía exige la colaboración entre distintas especialidades: endocrinología, cardiología, nefrología, nutrición clínica y enfermería especializada.
- La educación terapéutica del paciente es central: se debe capacitar al paciente sobre los signos de alarma, el autocontrol glucémico y tensional, la adherencia al tratamiento y la prevención de eventos.

- La intervención farmacológica debe ir siempre acompañada de un enfoque centrado en el paciente, respetando sus preferencias, entorno socioeconómico y barreras de acceso a los tratamientos.

3.2 Fármacos en insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) es una condición clínica compleja y progresiva caracterizada por la incapacidad del corazón para bombear sangre de forma adecuada para satisfacer las demandas metabólicas del organismo. Esta disfunción hemodinámica activa múltiples mecanismos compensadores neurohormonales, entre ellos el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el sistema nervioso simpático y la secreción de péptidos natriuréticos (McDonagh et al., 2021). Si bien inicialmente estas respuestas buscan mantener la perfusión tisular, a largo plazo se vuelven perjudiciales, contribuyendo al remodelado cardíaco, retención de sodio y agua, y empeoramiento de los síntomas.

El tratamiento farmacológico de la IC ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, pasando de un enfoque meramente sintomático (como el uso de diuréticos) a uno dirigido a modificar la progresión de la enfermedad y reducir la mortalidad(Heidenreich et al., 2022). Los principales grupos farmacológicos utilizados en la actualidad incluyen diuréticos, digitálicos, inhibidores del eje SRAA, betabloqueadores, antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), moduladores de la frecuencia cardíaca como la ivabradina, e innovaciones recientes como la combinación sacubitrilo/valsartán (ARNI).

Cada uno de estos fármacos actúa sobre diferentes blancos fisiopatológicos, y su uso se basa en una sólida evidencia clínica derivada de ensayos controlados. El abordaje farmacológico debe individualizarse según el tipo de insuficiencia cardíaca (fracción de eyección reducida, preservada o intermedia), la sintomatología, las comorbilidades y la tolerancia a los medicamentos.

Este capítulo aborda en profundidad la farmacología, indicaciones clínicas, efectos adversos y recomendaciones actuales sobre el uso racional de los principales medicamentos empleados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. La comprensión de estos aspectos es fundamental para optimizar la terapia, mejorar la calidad de vida del paciente y disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a esta patología.

3.2.1 Diuréticos en insuficiencia cardíaca (furosemida, espironolactona)

La insuficiencia cardíaca (IC) es una entidad clínica de alta prevalencia y morbilidad, caracterizada por una alteración en la capacidad del corazón para bombear sangre de manera eficiente. Una de sus manifestaciones clínicas más relevantes es la retención de sodio y agua, que conduce a congestión pulmonar y edema periférico, responsables de la mayoría de los síntomas que afectan la calidad de vida del paciente, como la disnea, ortopnea y fatiga. Esta sobrecarga de volumen es consecuencia tanto de la reducción del gasto cardíaco como de la activación neurohormonal, especialmente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático.

En este contexto, los diuréticos desempeñan un papel fundamental en el tratamiento sintomático de la insuficiencia cardíaca. Aunque no modifican la historia natural de la enfermedad ni reducen la mortalidad por sí solos, su uso permite aliviar rápidamente la congestión, mejorar la tolerancia al ejercicio y reducir las hospitalizaciones por descompensación. Además, al optimizar el estado volumétrico del paciente, facilitan la introducción y el ajuste de otros fármacos modificadores del pronóstico como los inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II, betabloqueadores o inhibidores de SGLT2.

Entre los diuréticos más empleados en la práctica clínica destacan dos moléculas esenciales por sus características farmacológicas y su impacto clínico en la IC: la furosemida, representante de los diuréticos de asa, y la espironolactona, un antagonista del receptor de aldosterona (mineralocorticoide).

La furosemida actúa bloqueando la reabsorción de sodio, potasio y cloro en el asa de Henle, lo que genera una potente natriuresis y diuresis. Es particularmente útil en escenarios agudos, como el edema pulmonar o las crisis de insuficiencia cardíaca descompensada, donde se requiere un efecto rápido y eficaz. Sin embargo, su uso prolongado debe manejarse con cautela debido al riesgo de desequilibrios electrolíticos, activación neurohormonal refleja e incluso empeoramiento de la función renal si se emplea en exceso.

Por otro lado, la espironolactona pertenece a la clase de los diuréticos ahorradores de potasio y actúa como antagonista competitivo de la

aldosterona en los túbulos distales. Su beneficio va más allá del efecto diurético leve: ha demostrado en múltiples ensayos clínicos reducir significativamente la mortalidad y morbilidad en pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFEr). Este efecto se debe en gran medida a su capacidad para inhibir los efectos deletéreos de la aldosterona, como la fibrosis miocárdica, el remodelado ventricular y la disfunción endotelial.

En conjunto, furosemida y espironolactona son pilares terapéuticos que, aunque pertenecen a clases distintas de diuréticos, se complementan estratégicamente en el abordaje de la IC. Mientras la furosemida resuelve la sobrecarga hídrica de forma inmediata, la espironolactona ejerce un papel modulador y protector a largo plazo. El uso conjunto de estos fármacos, bajo adecuada supervisión y con monitorización estrecha de la función renal y los electrolitos séricos, permite alcanzar un equilibrio entre el control de síntomas y la protección cardiovascular.

En este apartado se analizarán en profundidad las propiedades farmacológicas, indicaciones clínicas, precauciones y evidencia científica que sustentan el uso de estos dos diuréticos en el manejo integral de la insuficiencia cardíaca, tanto en su fase aguda como en el tratamiento crónico.

Farmacodinamia de los diuréticos en insuficiencia cardíaca

Furosemida

La furosemida es un diurético perteneciente al grupo de los diuréticos de asa, caracterizado por su alta potencia para inducir la eliminación de

sodio y agua. Su mecanismo de acción se centra en la inhibición del cotransportador sodio/potasio/2 cloruros ($Na^+/K^+/2Cl^-$) en la porción ascendente gruesa del asa de Henle, dentro del nefrón renal.

En condiciones normales, esta zona reabsorbe una cantidad significativa de sodio, contribuyendo a la concentración del gradiente osmótico en la médula renal, necesario para la reabsorción de agua más adelante en el túbulo colector. Al bloquear este sistema de transporte, la furosemida impide la reabsorción de sodio y cloruro, lo que arrastra agua hacia la orina y provoca una diuresis marcada.

Este efecto también conlleva la pérdida de otros electrolitos, como potasio, calcio y magnesio. De ahí que sea fundamental controlar los niveles séricos de estos elementos durante su uso. Además, cuando se administra por vía intravenosa, la furosemida produce una vasodilatación venosa temprana que ayuda a reducir la congestión pulmonar incluso antes de que aparezca el efecto diurético.

Aunque es muy útil para aliviar los síntomas de sobrecarga de volumen en la insuficiencia cardíaca, su uso prolongado puede activar mecanismos de compensación como la retención de sodio a través de la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ello, suele combinarse con otros fármacos que bloquean esta activación neurohormonal.

Espironolactona

La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio que actúa como antagonista del receptor de mineralocorticoides, principalmente del

receptor de la hormona aldosterona. Este receptor se encuentra en el túbulo distal y el túbulo colector renal, donde regula la reabsorción de sodio y la excreción de potasio e hidrogeniones.

Cuando la aldosterona se une a su receptor, activa la síntesis de proteínas encargadas de aumentar la reabsorción de sodio y la eliminación de potasio. Al bloquear este receptor, la espironolactona disminuye la retención de sodio, favorece su excreción en la orina y conserva el potasio en el organismo. Por ello, se utiliza con frecuencia para contrarrestar la hipopotasemia inducida por otros diuréticos como la furosemida.

Más allá de su acción renal, la espironolactona tiene efectos beneficiosos directos sobre el corazón y los vasos sanguíneos. Inhibe la fibrosis miocárdica, reduce el remodelado ventricular patológico y mejora la función endotelial. Esto se traduce en una disminución de la progresión de la insuficiencia cardíaca y una reducción de la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica.

A diferencia de la furosemida, la espironolactona no produce una diuresis intensa, y su efecto se manifiesta de forma progresiva. Por eso, se utiliza más en el manejo crónico de la insuficiencia cardíaca, como parte de un enfoque integral junto con inhibidores del sistema renina-angiotensina y betabloqueadores.

Farmacocinética de los diuréticos en insuficiencia cardíaca

Furosemida

La furosemida es un fármaco de acción rápida y relativamente corta, cuyas propiedades farmacocinéticas varían según la vía de administración. Puede ser administrada por vía oral o intravenosa, siendo esta última la preferida en situaciones agudas.

- **Absorción**: La absorción oral de la furosemida es rápida, aunque su biodisponibilidad es variable y oscila entre el 40% y el 70%. Esta variabilidad se debe a factores como la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, la motilidad intestinal y la perfusión esplácnica, aspectos que pueden estar alterados en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

- **Distribución**: Se une intensamente a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina (más del 95%). Su volumen de distribución es moderado. Este elevado grado de unión condiciona su disponibilidad para la secreción activa en el túbulo proximal, sitio clave para su acción.

- **Metabolismo**: La furosemida sufre un metabolismo hepático mínimo. La mayor parte del fármaco se elimina sin cambios.

- **Eliminación**: La excreción es principalmente renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa. Alrededor del 50-70% de la dosis administrada se elimina por orina en forma inalterada. Su vida media plasmática es corta, entre 1 y 2 horas, pero puede prolongarse en presencia de insuficiencia renal.

- **Inicio y duración de acción**:

– Vía oral: inicio en 30 a 60 minutos, con una duración de 4 a 6 horas.

– Vía intravenosa: inicio en 5 minutos, duración de 2 a 3 horas.

Estas características hacen que la furosemida sea ideal para el manejo rápido de la sobrecarga de volumen, pero requieren una administración frecuente en tratamientos prolongados para mantener su efecto.

Espironolactona

La espironolactona es un fármaco de acción prolongada cuyo perfil farmacocinético difiere significativamente del de la furosemida. Está diseñada para su uso crónico, y su beneficio se relaciona tanto con su acción diurética como con sus efectos sobre la remodelación miocárdica.

- **Absorción**: Se absorbe bien por vía oral, y su biodisponibilidad se ve aumentada si se administra con alimentos.

- **Distribución**: Se une en aproximadamente un 90% a proteínas plasmáticas y presenta un volumen de distribución alto. Esto le permite alcanzar concentraciones estables en tejidos, especialmente en el miocardio y el riñón.

- **Metabolismo**: Es un profármaco que se convierte en el hígado en varios metabolitos activos, siendo el más importante la canrenona, responsable de gran parte de su acción farmacológica.

- **Eliminación**: La espironolactona y sus metabolitos se eliminan por vías renal y biliar. La vida media de la molécula madre es de aproximadamente 1.5 horas, pero la de la canrenona puede alcanzar entre 16 y 20 horas, lo que justifica su administración una vez al día.

- **Inicio y duración de acción**: Su acción no es inmediata. Requiere entre 24 y 72 horas para alcanzar su efecto terapéutico máximo, por lo que no se recomienda en cuadros congestivos agudos.

Gracias a su metabolismo activo prolongado, la espironolactona permite una dosificación cómoda y sostenida, ideal para el manejo crónico de la insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con fracción de eyección reducida y síntomas persistentes.

Tabla 33. Comparación farmacocinética: Furosemida vs Espironolactona

Parámetro	Furosemida	Espironolactona
Clase	Diurético de asa	Antagonista de aldosterona (ahorrador de K^+)
Vía de administración	Oral e intravenosa	Oral
Biodisponibilidad oral	40–70% (variable)	60–90% (mejora con alimentos)
Inicio de acción	30–60 min (oral), 5 min (IV)	24–72 horas
Duración del efecto	4–6 horas (oral), 2–3 horas (IV)	Prolongado (efecto sostenido con uso diario)

Fuente. Elaboración propia

Indicaciones clínicas y evidencia: Furosemida y Espironolactona en insuficiencia cardíaca

Furosemida

Indicaciones clínicas

La furosemida es el diurético de elección para el control sintomático de la congestión en pacientes con insuficiencia cardíaca. Su potente efecto natriurético y depleción de volumen la hace útil en:

- Insuficiencia cardíaca aguda descompensada, especialmente en presencia de edema pulmonar, disnea severa o signos de congestión sistémica.
- Insuficiencia cardíaca crónica con retención de líquidos, donde contribuye a mejorar la tolerancia al ejercicio y disminuir el riesgo de hospitalización por sobrecarga de volumen.
- Hipertensión arterial resistente, asociada a insuficiencia renal o congestión.
- Síndromes edematosos asociados a cirrosis hepática o síndrome nefrótico, aunque fuera del contexto específico de la IC.

En pacientes estables con IC crónica, su uso se debe mantener en la menor dosis efectiva posible, ya que el efecto diurético no modifica la progresión de la enfermedad y su uso excesivo puede desencadenar hipovolemia, activación neurohormonal y deterioro de la función renal.

Evidencia clínica

Aunque la furosemida no ha demostrado beneficios directos sobre la mortalidad, su utilidad radica en el alivio sintomático y reducción de hospitalizaciones. Los estudios clínicos la incluyen como parte del tratamiento estándar de descompensación aguda. En guías clínicas como las de la European Society of Cardiology (McDonagh et al., 2021) y la American Heart Association (Heidenreich et al., 2022), se recomienda su uso en todos los pacientes con IC sintomática y signos de retención de líquidos.

Espironolactona

Indicaciones clínicas

La espironolactona, a diferencia de la furosemida, sí ha demostrado mejorar el pronóstico a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca. Está indicada en:

- Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), especialmente en pacientes sintomáticos (clase funcional II–IV), pese a tratamiento con inhibidores del eje renina-angiotensina y betabloqueadores.
- Prevención del remodelado ventricular y progresión de la enfermedad cardíaca estructural.
- Hipertensión resistente, cuando se sospecha hiperaldosteronismo funcional o primario.

- Hipokalemia secundaria a otros diuréticos, como furosemida o tiazidas, para conservar potasio.

Antes de iniciar espironolactona, se debe verificar que la función renal sea adecuada (filtrado glomerular > 30 mL/min/1.73 m^2) y que los niveles de potasio estén por debajo de 5.0 mEq/L, ya que su principal complicación es la hiperkalemia.

Evidencia clínica

El uso de espironolactona en la IC está respaldado por una sólida evidencia clínica. El ensayo RALES (1999) demostró que la adición de espironolactona en pacientes con ICFEr avanzada redujo significativamente la mortalidad total (30%) y las hospitalizaciones por causas cardiovasculares. Posteriormente, el estudio EMPHASIS-HF (2011) confirmó estos hallazgos en pacientes con IC más leve (clase II), fortaleciendo su indicación en estadios más tempranos de la enfermedad (Zannad et al., 2011).

Por este motivo, las guías internacionales la recomiendan como parte del esquema de tratamiento estándar de la ICFEr sintomática. Su uso debe ser continuo, con monitoreo regular de potasio y función renal, especialmente en adultos mayores o pacientes con comorbilidades renales.

Tabla 34. Resumen de indicaciones y evidencia.

Fármaco	Indicaciones principales	Evidencia clave	Impacto pronóstico
Furosemida	Congestión aguda, edema pulmonar, sobrecarga de volumen en IC crónica	Apoyo sintomático (guías ESC/AHA)	No reduce mortalidad
Espironolactona	ICFEr clase II–IV, remodelado cardíaco, prevención de fibrosis, hipopotasemia secundaria	RALES (1999), EMPHASIS-HF (2011)	Reduce mortalidad y morbilidad

Fuente. Elaboración propia.

Efectos adversos y contraindicaciones: Furosemida y Espironolactona

Furosemida

Efectos adversos

La furosemida, debido a su potente acción diurética, puede inducir diversos efectos secundarios, en su mayoría relacionados con desequilibrios electrolíticos y cambios en el volumen intravascular:

- **Hipopotasemia**: Pérdida significativa de potasio, que puede desencadenar arritmias, debilidad muscular o potenciar la toxicidad de digitálicos.
- **Hiponatremia**: Especialmente en tratamientos prolongados o en combinación con otros diuréticos.

- **Hipomagnesemia e hipocalcemia**: Menos frecuentes, pero pueden contribuir a arritmias.
- **Deshidratación e hipotensión**: Resultado de la reducción excesiva del volumen intravascular, que puede causar mareos, síncope o deterioro renal.
- **Aumento de creatinina**: Por reducción del flujo renal en pacientes hipovolémicos.
- **Ototoxicidad**: Raro, pero posible con dosis altas o administración rápida IV. Puede ser reversible o permanente.
- **Hiperuricemia y gota**: Al reducir la eliminación de ácido úrico.

Contraindicaciones

- Alergia a las sulfonamidas: Aunque la reacción cruzada es rara, se recomienda precaución.
- Hipovolemia o deshidratación severa.
- Anuria sin respuesta al tratamiento de prueba.
- Desequilibrios electrolíticos graves, especialmente hipokalemia e hiponatremia no corregidas.
- Uso concomitante con aminoglucósidos: Aumenta el riesgo de ototoxicidad.

Espironolactona

Efectos adversos

La espironolactona presenta un perfil de efectos adversos característico, tanto por su efecto ahorrador de potasio como por su acción antiandrogénica:

- **Hiperkalemia**: Es la complicación más frecuente y peligrosa, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, diabetes o que toman IECA/ARA-II. Puede causar arritmias fatales.
- **Insuficiencia renal aguda**: Secundaria a retención excesiva de potasio o en pacientes con función renal basal comprometida.
- **Ginecomastia**: Frecuente en hombres, debido a su acción sobre receptores de andrógenos. Puede ser dolorosa o causar molestias estéticas.
- **Disminución de la libido, impotencia, irregularidades menstruales**: Relacionados con su actividad hormonal.
- **Trastornos gastrointestinales**: Náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal.
- **Somnolencia, letargo y confusión**: En pacientes ancianos o con alteraciones electrolíticas.

Contraindicaciones

- Hiperpotasemia (>5.0 mEq/L) al inicio del tratamiento.

- Filtrado glomerular <30 mL/min/1.73 m²: Riesgo elevado de hiperkalemia y toxicidad.
- Enfermedad de Addison o insuficiencia suprarrenal.
- Uso conjunto con suplementos de potasio o diuréticos ahorradores de potasio.
- Embarazo y lactancia: Contraindicado por sus efectos endocrinos.

Tabla 35. Resumen comparativo: efectos adversos y contraindicaciones

Fármaco	Efectos adversos principales	Contraindicaciones clave
Furosemida	Hipopotasemia, hiponatremia, deshidratación, ototoxicidad	Hipovolemia, anuria, desequilibrios electrolíticos severos
Espironolactona	Hiperkalemia, ginecomastia, disfunción sexual, náuseas	Hiperpotasemia, insuficiencia renal grave, enfermedad de Addison

Fuente. Elaboración propia.

3.2.2 Digitálicos: farmacología de la digoxina

Los digitálicos representan una clase de fármacos con una larga trayectoria en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y las arritmias supraventriculares, particularmente la fibrilación auricular. De ellos, la digoxina es el más utilizado en la actualidad, gracias a su perfil farmacológico único que combina efectos inotrópicos positivos con un importante componente cronotrópico negativo. A pesar del auge de nuevas terapias más seguras y con mayor impacto pronóstico, la

digoxina continúa ocupando un lugar específico dentro del tratamiento de ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente cuando coexiste una respuesta ventricular rápida o cuando persisten síntomas a pesar del tratamiento convencional.

El mecanismo de acción de la digoxina le permite mejorar la contractilidad cardíaca sin incrementar el consumo miocárdico de oxígeno, lo que puede ser beneficioso en miocardios debilitados. Además, su acción vagomimética sobre el nodo auriculoventricular la convierte en una herramienta útil para el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular, en particular aquellos que no toleran betabloqueadores o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos.

Sin embargo, su uso requiere precauciones estrictas debido a su estrecho margen terapéutico, y debe ajustarse cuidadosamente en pacientes con insuficiencia renal o alteraciones electrolíticas. A lo largo de este apartado se abordarán las propiedades farmacológicas, indicaciones clínicas, efectos adversos, contraindicaciones y evidencia que respaldan el uso de la digoxina en el contexto de la insuficiencia cardíaca, para facilitar un uso racional y seguro de este fármaco en la práctica clínica.

Mecanismo de acción de la digoxina

La digoxina ejerce su efecto terapéutico principalmente mediante la inhibición de la enzima Na^+/K^+ ATPasa en la membrana plasmática de las células miocárdicas.

Esta enzima es responsable de mantener el gradiente iónico transmembrana expulsando sodio (Na^+) al exterior e ingresando potasio (K^+) al interior de la célula. Al ser inhibida por la digoxina, se produce un aumento de la concentración intracelular de sodio, lo cual afecta el funcionamiento del intercambiador sodio/calcio (NCX). Este intercambiador normalmente elimina calcio (Ca^{2+}) del interior celular en intercambio por sodio, pero al reducirse el gradiente de sodio, se acumula calcio dentro de la célula.

El aumento del calcio intracelular en el retículo sarcoplásmico incrementa la disponibilidad de calcio durante la sístole, lo que resulta en una mayor fuerza de contracción del miocardio (efecto inotrópico positivo), mejorando el rendimiento cardíaco en pacientes con disfunción sistólica.

Adicionalmente, la digoxina tiene un efecto vagomimético indirecto: estimula el nervio vago, lo que aumenta el tono parasimpático sobre el nodo auriculoventricular. Este efecto disminuye la conducción AV y la frecuencia cardíaca, siendo útil para controlar la frecuencia ventricular en fibrilación auricular.

Farmacodinamia de la Digoxina

La digoxina ejerce su efecto terapéutico mediante dos mecanismos fundamentales: un efecto inotrópico positivo sobre el miocardio y un efecto modulador del sistema nervioso autónomo, particularmente de tono vagal. Estos mecanismos la hacen útil tanto en el tratamiento sintomático de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección

reducida (ICFEr) como en el control de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular.

Efecto inotrópico positivo

El principal mecanismo de acción de la digoxina es la inhibición selectiva y reversible de la enzima Na^+/K^+ ATPasa, localizada en la membrana de las células miocárdicas. Esta enzima es responsable del intercambio activo de sodio y potasio, expulsando tres iones Na^+ hacia el espacio extracelular e introduciendo dos iones K^+ al interior de la célula, utilizando energía derivada del ATP.

La inhibición de esta bomba produce un aumento del sodio intracelular, lo que reduce el gradiente de concentración necesario para el funcionamiento del intercambiador sodio-calcio (NCX). Como resultado, se reduce la salida de calcio del interior de la célula, lo que lleva a un acúmulo progresivo de calcio intracelular en el retículo sarcoplásmico.

Durante la despolarización, este calcio almacenado es liberado en mayor cantidad, lo que intensifica la contracción de las fibras miocárdicas. Este mecanismo produce un aumento de la fuerza de contracción (efecto inotrópico positivo), lo que mejora el gasto cardíaco en pacientes con disfunción sistólica.

Efecto cronotrópico negativo y vagomimético

La digoxina también modula el sistema nervioso autónomo, especialmente en el ámbito parasimpático:

- Aumenta el tono vagal sobre el nodo sinoauricular y auriculoventricular, prolongando la conducción auriculoventricular y disminuyendo la frecuencia ventricular.

- Este efecto es particularmente útil en pacientes con fibrilación auricular, donde la digoxina permite controlar la frecuencia cardíaca en reposo.

- En pacientes con ICFEr y ritmo sinusal, este efecto puede contribuir a mejorar la eficiencia cardíaca, aunque de manera menos significativa que el efecto inotrópico.

Cabe destacar que estos efectos vagales son más pronunciados en reposo y disminuyen con la actividad física, lo que limita la eficacia de la digoxina como único fármaco para el control de frecuencia en pacientes activos con fibrilación auricular.

Efectos electrofisiológicos adicionales

La digoxina también tiene efectos en la excitabilidad y refractariedad del sistema de conducción cardíaco:

- Aumenta la refractariedad del nodo AV, útil para disminuir la frecuencia ventricular en FA.

- Disminuye la refractariedad en fibras auriculares y ventriculares, lo que puede favorecer la aparición de arritmias, especialmente en presencia de hipopotasemia o sobredosificación.

Tabla 36. Resumen de efectos farmacodinámicos principales

Efecto	Mecanismo	Relevancia clínica
Inotrópico positivo	Inhibición de Na^+/K^+ ATPasa → ↑ Ca^{2+} intracelular	Mejora el gasto cardíaco en ICFEr
Cronotrópico negativo	Aumento del tono vagal → ↓ frecuencia en nodo SA y AV	Control de la frecuencia ventricular en FA
Electrofisiológico adverso	Alteración de refractariedad → riesgo de arritmias	Requiere precaución con electrolitos y función renal

Fuente. Elaboración propia

Farmacocinética de la Digoxina

La digoxina posee un perfil farmacocinético caracterizado por su amplia distribución tisular, eliminación renal predominante y un estrecho margen terapéutico, lo que obliga a un control cuidadoso de sus concentraciones plasmáticas, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o en tratamiento concomitante con otros fármacos que alteran su metabolismo.

Absorción

- La digoxina se administra habitualmente por vía oral y, en menor medida, por vía intravenosa en situaciones agudas.
- La biodisponibilidad oral depende de la formulación:

– Comprimidos: 60–80%

– Solución oral: hasta 90%

- La absorción se ve reducida por la presencia de ciertos alimentos, antiácidos, fibra dietética, o colestiramina, por lo que se recomienda administrar con el estómago vacío o separado de otros fármacos.

Distribución

- Una vez absorbida, la digoxina muestra una amplia distribución tisular, especialmente hacia el miocardio, músculo esquelético, riñones y sistema nervioso central.
- Presenta una unión a proteínas plasmáticas moderada (~25%).
- El volumen de distribución es amplio (5–7 L/kg), lo que explica su lenta eliminación del organismo y la necesidad de ajustar la dosis según el peso magro del paciente.
- La distribución al miocardio es más lenta que la plasmática, por lo que los niveles séricos no reflejan inmediatamente la concentración en el tejido cardíaco. Se recomienda esperar al menos 6–8 horas tras la administración antes de medir niveles plasmáticos.

Metabolismo

- La digoxina no se metaboliza de forma significativa en el hígado.
- Una pequeña fracción puede metabolizarse por bacterias intestinales en algunos individuos, lo cual puede verse alterado por el uso de antibióticos (como eritromicina), que aumentan la biodisponibilidad y el riesgo de toxicidad.

Eliminación

- La eliminación es fundamentalmente renal, a través de filtración glomerular y secreción tubular.
- Entre el 50% y el 80% de la digoxina se excreta en forma inalterada por la orina.
- La vida media en adultos con función renal normal es de 36–48 horas, pero puede prolongarse a más de 5 días en pacientes con insuficiencia renal avanzada.
- Por esta razón, el ajuste de dosis en insuficiencia renal es obligatorio, y se recomienda monitorización frecuente en pacientes con deterioro progresivo de la función renal.

Consideraciones clínicas especiales

- Índice terapéutico estrecho: La digoxina es uno de los medicamentos clásicos con mayor riesgo de toxicidad por sobredosificación o acumulación.

– Rango terapéutico plasmático recomendado: 0.5–0.9 ng/mL en insuficiencia cardíaca (niveles más altos no aportan mayor beneficio y aumentan el riesgo de eventos adversos).

- Dosis de carga: En situaciones agudas se puede utilizar una dosis de carga fraccionada para alcanzar concentraciones terapéuticas rápidamente.

- Interacciones medicamentosas: Muchos fármacos aumentan los niveles séricos de digoxina, incluyendo amiodarona, verapamilo, espironolactona, macrólidos, quinidina y antifúngicos azólicos.

- Edad avanzada y caquexia: Requieren dosis más bajas debido a menor masa muscular (disminuye volumen de distribución) y posible alteración renal no evidente en creatinina sérica.

Resumen farmacocinético

Tabla 37. Resumen farmacocinético.

Parámetro	Característica
Vía de administración	Oral (más frecuente), IV (casos agudos)
Biodisponibilidad oral	60–80% (comprimidos); hasta 90% (solución)
Unión a proteínas	Moderada (~25%)
Volumen de distribución	Alto (5–7 L/kg)
Metabolismo	Mínimo; en algunos casos, por flora intestinal
Eliminación	Renal, en forma inalterada
Vida media	36–48 h (normal); >5 días en insuficiencia renal
Rango terapéutico	0.5–0.9 ng/mL en IC (1.0–2.0 ng/mL en FA, con cautela)

Fuente. Elaboración propia

Tabla 38. Ajuste de dosis de digoxina según el filtrado glomerular estimado (eGFR).

eGFR (mL/min/1.73 m²)	Recomendación de dosis diaria	Observaciones clínicas
> 60	0.125 – 0.25 mg/día	Dosis habitual en adultos con función renal conservada

30 – 59	0.125 mg/día o en días alternos	Mayor riesgo de acumulación; monitorizar niveles séricos
15 – 29	0.125 mg cada 48 horas	Usar solo si es imprescindible; vigilancia muy estricta
< 15 o diálisis	Evitar o usar con extrema precaución	No se elimina eficazmente por hemodiálisis

Fuente. Elaboración propia

Notas adicionales:

- Esta tabla aplica a pacientes adultos sin obesidad mórbida ni caquexia (ajustar según peso magro).
- En pacientes añosos o frágiles, incluso con función renal normal, se recomienda iniciar con 0.125 mg/día o menos. (Yancy et al., 2013)
- Medir niveles plasmáticos de digoxina 6–8 horas después de la dosis, preferiblemente en estado estable.
- Objetivo terapéutico habitual en IC: 0.5 – 0.9 ng/mL. Niveles >1.2 ng/mL se asocian a mayor riesgo de eventos adversos sin beneficio adicional. (Ahmed et al., 2006)

Indicaciones clínicas y evidencia científica de la digoxina

La digoxina, si bien ha sido desplazada del tratamiento de primera línea por fármacos con mayor impacto pronóstico como los betabloqueadores, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona e inhibidores de

SGLT2, sigue siendo útil en escenarios clínicos específicos, especialmente por sus efectos inotrópicos positivos y moduladores del sistema de conducción.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr)

En pacientes con ICFEr sintomáticos (clases funcionales II–IV), la digoxina puede añadirse al tratamiento convencional cuando persisten signos de disfunción ventricular o síntomas limitantes a pesar del uso de IECA/ARA-II, betabloqueadores y antagonistas de mineralocorticoides.

- **Objetivo**: Mejorar el gasto cardíaco y aliviar síntomas como fatiga y disnea.
- **Beneficio clínico**: Disminuye las hospitalizaciones por IC y mejora la capacidad funcional, aunque no reduce la mortalidad.
- Se considera especialmente en pacientes con ritmo sinusal y síntomas persistentes, cuando no se toleran otros fármacos o hay hipotensión.

Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida

La digoxina es útil en pacientes con fibrilación auricular (FA), sobre todo cuando se requiere control de la frecuencia ventricular y los betabloqueadores o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos están contraindicados o mal tolerados (por ejemplo, en pacientes con IC o presión arterial baja).

- **Efecto principal**: Reducción de la conducción AV mediante aumento del tono vagal.

- **Limitación**: Es menos eficaz para controlar la frecuencia durante el ejercicio, por lo que se recomienda principalmente en pacientes sedentarios o en reposo (Ziff et al., 2015).

- Es muy útil en pacientes con comorbilidad de IC y FA, ya que contribuye tanto al control de frecuencia como a mejorar la contractilidad.

Combinación de IC y FA

La digoxina cobra particular relevancia cuando un paciente presenta insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y fibrilación auricular coexistentes. En estos casos, permite:

- Controlar la frecuencia ventricular.

- Apoyar la función contráctil.

- Reducir la necesidad de hospitalizaciones recurrentes.

Evidencia científica

- El estudio DIG (Digitalis Investigation Group., 1997) evaluó a más de 6.800 pacientes con ICFEr en ritmo sinusal y demostró que la digoxina no redujo la mortalidad total, pero disminuyó significativamente las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mejoró la clase funcional.

- Análisis posteriores sugieren que los niveles plasmáticos óptimos deben mantenerse entre 0.5–0.9 ng/mL, ya que niveles >1.2 ng/mL se asocian a mayor mortalidad.

- En fibrilación auricular, estudios observacionales han mostrado resultados mixtos. Aunque algunos sugieren un aumento en la mortalidad, otros indican que el riesgo depende del nivel plasmático y de la monitorización adecuada, más que del fármaco en sí.

Recomendaciones actuales (guías clínicas)

- ESC (2021) y AHA/ACC/HFSA (2022) recomiendan la digoxina como terapia de segunda línea, reservada para pacientes con ICFEr sintomática a pesar de tratamiento óptimo, o para aquellos con FA que requieren control de la frecuencia cuando otras opciones están contraindicadas.

- Debe utilizarse con precaución, individualizando la dosis según la función renal, el estado nutricional y la edad del paciente.

Resumen clínico de indicaciones

Tabla 39. Resumen de indicaciones.

Indicaciones principales	Objetivo terapéutico	Nivel de recomendación
ICFEr sintomática a pesar de tratamiento óptimo	Mejorar síntomas, reducir hospitalizaciones	Clase IIb (recomendación débil)
Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida	Control de frecuencia en reposo	Clase IIa (recomendación moderada)
ICFEr + FA	Control de frecuencia + soporte inotrópico	Clase IIa

Fuente. Elaboración propia

Efectos adversos y contraindicaciones de la digoxina

La digoxina es un fármaco eficaz, pero su uso clínico está limitado por su estrecho margen terapéutico y su susceptibilidad a causar toxicidad, especialmente en pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal o alteraciones electrolíticas. La vigilancia clínica, laboratorial y la educación del paciente son esenciales para evitar complicaciones.

Efectos adversos

Los efectos adversos de la digoxina pueden ser clasificados en tres grandes categorías: cardíacos, gastrointestinales y neurológicos/visuales. Muchos de ellos son expresión de toxicidad digitálica, que puede ser potencialmente grave.

a) Efectos cardíacos

- Bradicardia sinusal
- Bloqueo auriculoventricular (AV), de primer a tercer grado
- Extrasístoles ventriculares o supraventriculares
- Taquicardia ventricular bidireccional (característica pero rara)
- Fibrilación ventricular (en sobredosificación severa)

Comentario clínico: La mayoría de las arritmias inducidas por digoxina son potenciadas por hipopotasemia, hipomagnesemia o hipercalcemia. Son más frecuentes en intoxicación aguda o acumulación en pacientes con función renal comprometida.

b) Efectos gastrointestinales

- Anorexia
- Náuseas y vómitos
- Diarrea
- Dolor abdominal leve o difuso

Comentario clínico: Estos síntomas pueden preceder a la toxicidad cardíaca, y deben considerarse señales de advertencia, especialmente en pacientes con inicio reciente de digoxina o cambios de dosis.

c) Efectos neurológicos y visuales

- Fatiga, somnolencia o confusión mental
- Delirium (en ancianos)
- Cefalea
- Xantopsia: visión amarillenta o "visión en halo"
- Diplopía, visión borrosa

Comentario clínico: Las alteraciones visuales, aunque poco frecuentes, son clásicas de la intoxicación digitálica y deben alertar al clínico.

Contraindicaciones

- Contraindicaciones absolutas
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado sin marcapasos
- Bradicardia significativa no tratada
- Síndrome del seno enfermo
- Intoxicación digitálica previa no resuelta
- Arritmias ventriculares activas graves
- Hipokalemia o hipomagnesemias no corregidas
- Hipersensibilidad conocida a la digoxina o digitálicos relacionados

Contraindicaciones relativas / Precauciones

- Insuficiencia renal avanzada (requiere ajuste estricto de dosis)
- Edad avanzada (mayor riesgo de toxicidad)
- Hipotiroidismo (reduce el volumen de distribución, aumenta niveles)
- Interacciones medicamentosas (amiodarona, verapamilo, quinidina, macrólidos, espironolactona)
- Caquexia, bajo peso corporal o desnutrición (acumula en tejido muscular reducido)

Intoxicación digitálica

Puede presentarse tanto en forma aguda (por sobredosis accidental o intento autolítico) como crónica (por acumulación lenta, especialmente en ancianos o pacientes con disfunción renal). La presentación clínica es variable, pero los signos de alerta incluyen:

- Náuseas persistentes
- Confusión mental
- Alteraciones visuales
- Bradicardia inexplicable
- Arritmias nuevas o agravadas

El tratamiento incluye:

- Suspensión inmediata del fármaco
- Corrección de electrolitos (especialmente K^+ y Mg^{2+})
- Carbón activado en intoxicación aguda reciente
- Anticuerpos antidigoxina (Fab específicos), en casos graves o con arritmias potencialmente letales

Tabla 40. Efectos adversos y manifestaciones de toxicidad por digoxina.

Sistema afectado	Manifestaciones clínicas	Observaciones clínicas
Cardiovascular	- Bradicardia sinusal - Bloqueo AV (de 1° a 3° grado) - Extrasístoles ventriculares - Taquicardia ventricular bidireccional - Fibrilación ventricular (grave)	Frecuente en intoxicación; puede agravarse con hipopotasemia
Gastrointestinal	- Náuseas y vómitos - Anorexia - Diarrea	Suelen preceder a las manifestaciones cardíacas
Neurológico	- Letargo, confusión mental - Delirium - Mareo o debilidad	Más frecuente en pacientes ancianos
Visual	- Visión borrosa - Diplopía - Xantopsia (visión amarilla/halos)	Clásico de intoxicación digitálica, aunque poco específico
Electrolitos	- Hipokalemia (favorece toxicidad) - Hipomagnesemia - Hipercalcemia	Desencadenan o potencian arritmias y efectos adversos cardíacos
Factores de riesgo para toxicidad	- Edad avanzada - Insuficiencia renal - Desnutrición - Interacciones medicamentosas	Ajustar dosis y monitorizar niveles plasmáticos

Fuente. Elaboración propia

Notas clave:

- **Rango terapéutico sugerido en IC**: 0.5–0.9 ng/mL.

- **Riesgo de toxicidad**: aumenta significativamente con niveles >1.2 ng/mL o en presencia de alteraciones hidroelectrolíticas.

- **Antídoto específico**: anticuerpos fragmentados anti-digoxina (Fab), reservados para casos severos o potencialmente mortales.

Casos clínicos:

Caso clínico 1: Digoxina en insuficiencia cardíaca refractaria

Paciente: Hombre de 72 años con diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (FEVI 28%), clase funcional III. Recibe enalapril 10 mg cada 12 h, carvedilol 25 mg cada 12 h y espironolactona 25 mg/día. El paciente presenta disnea persistente al esfuerzo leve, fatiga y hospitalizaciones frecuentes en los últimos 4 meses. Tensión arterial en reposo: 98/62 mmHg. Ritmo sinusal. Función renal estable (eGFR: 55 mL/min).

Decisión clínica: Se decide iniciar digoxina 0.125 mg/día, como terapia adicional para mejorar la contractilidad y reducir hospitalizaciones, considerando presión arterial baja y síntomas persistentes.

Solución:

Este es un paciente con ICFEr sintomática pese a tratamiento óptimo. Dado que los betabloqueadores y el IECA ya están optimizados y no toleraría dosis más altas por su tensión baja, la digoxina es una opción válida como fármaco sintomático, ya que mejora la clase funcional y reduce hospitalizaciones, sin afectar significativamente la presión arterial.

Caso clínico 2: Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida en paciente con IC

Paciente: Mujer de 80 años con antecedentes de insuficiencia cardíaca (FEVI 35%) e hipertensión. Acude por palpitaciones, disnea en reposo y presión arterial de 90/60 mmHg. ECG: fibrilación auricular con frecuencia ventricular de 130 lpm. Ya recibe carvedilol 12.5 mg/día, pero no tolera aumento de dosis por hipotensión. Creatinina: 1.1 mg/dL; eGFR: 50 mL/min.

Decisión clínica: Se inicia digoxina 0.125 mg en días alternos, para control de frecuencia ventricular, y se monitoriza potasio y niveles plasmáticos.

Solución:

Este caso ilustra una indicación clásica de digoxina: control de frecuencia en FA con IC, cuando los betabloqueadores son mal tolerados por la presión arterial baja. La digoxina, con su efecto vagomimético, permite reducir la frecuencia ventricular en reposo, sin agravar la hipotensión. Ajuste renal y vigilancia del potasio son fundamentales.

Caso clínico 3: Toxicidad digitálica en paciente anciano

Paciente: Varón de 85 años, delgado, con diagnóstico de FA crónica e ICFEr (FEVI 30%). Hace 10 días se le reinició digoxina 0.25 mg/día por frecuencia elevada en reposo. Acude a emergencia con confusión, náuseas, visión borrosa y pulso de 48 lpm. ECG: bradicardia sinusal con bloqueo AV de segundo grado. K^+: 3.0 mEq/L. Creatinina: 1.4 mg/dL.

Decisión clínica: Se sospecha toxicidad digitálica. Se suspende la digoxina, se corrige el potasio, y se considera administración de Fab anti-digoxina si el cuadro empeora.

Solución:

Este es un caso típico de acumulación de digoxina en un adulto mayor con función renal reducida, peso bajo e hipopotasemia. La dosis de 0.25 mg/día fue excesiva en este contexto. La presentación con síntomas neurológicos, gastrointestinales y bradiarritmia es característica. Se debe suspender la digoxina, corregir electrolitos y monitorizar de cerca; los Fab específicos se reservan para toxicidad severa.

3.2.3 Inhibidores de neprilisina y angiotensina: Sacubitrilo/Valsartán

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) es una entidad clínica compleja y de elevada carga sanitaria, cuya fisiopatología implica una intensa activación de sistemas neurohormonales, como el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema nervioso simpático. Aunque los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA-II) han demostrado beneficios claros en la mortalidad y morbilidad, el avance terapéutico más significativo en los últimos años ha sido la introducción de los inhibidores del receptor de angiotensina y de la neprilisina (ARNI), cuyo representante clínico es el sacubitrilo/valsartán.

Este fármaco combina dos mecanismos complementarios: la inhibición del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT_1) por parte del valsartán, y la

inhibición de la neprilisina, una enzima responsable de degradar péptidos natriuréticos, bradicinina y otras sustancias vasodilatadoras. Al bloquear simultáneamente estos sistemas, el sacubitrilo/valsartán logra una doble acción terapéutica: reduce la vasoconstricción y retención de sodio inducida por la angiotensina II, y potencia los efectos beneficiosos de los péptidos natriuréticos, como la natriuresis, vasodilatación y supresión de la fibrosis miocárdica.

El impacto clínico de esta combinación quedó evidenciado en el estudio PARADIGM-HF, que demostró que sacubitrilo/valsartán reduce significativamente la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en comparación con enalapril, marcando un nuevo estándar en el tratamiento de la ICFEr.

Este subtema abordará en detalle la farmacología, indicaciones clínicas, perfil de seguridad, evidencia científica y consideraciones prácticas del uso de sacubitrilo/valsartán, como herramienta clave en la optimización del tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

Mecanismo De Acción

Sacubitrilo/valsartán es el primer fármaco aprobado de la clase denominada inhibidores del receptor de angiotensina y de la neprilisina (ARNI, por sus siglas en inglés). Su acción combina dos mecanismos complementarios que actúan sinérgicamente sobre la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr):

Valsartán: Bloqueo del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT_1)

Valsartán es un antagonista selectivo del receptor AT_1 de la angiotensina II, componente clave del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Su acción impide que la angiotensina II ejerza efectos deletéreos como:

- Vasoconstricción arterial
- Retención de sodio y agua por estimulación de la aldosterona
- Estimulación de la hipertrofia y fibrosis miocárdica
- Aumento de la poscarga y de la presión intraglomerular

Al bloquear estos efectos, valsartán reduce la resistencia vascular, la presión arterial, la sobrecarga de volumen y el remodelado ventricular, contribuyendo a una mejoría en la función cardíaca a largo plazo.

Sacubitrilo: Inhibición de la neprilisina (neutral endopeptidasa)

Sacubitrilo es un profármaco que, tras su activación en el organismo, inhibe de forma reversible la enzima neprilisina (NEP), también conocida como endopeptidasa neutra. Esta enzima es responsable de la degradación de péptidos vasoactivos beneficiosos, como:

- Péptido natriurético auricular (ANP)
- Péptido natriurético cerebral (BNP)
- Bradicinina

- Adrenomedulina
- Substancia P

Al inhibir la neprilisina, sacubitrilo aumenta la biodisponibilidad de estos péptidos, los cuales:

- Promueven natriuresis y diuresis
- Inducen vasodilatación arterial y venosa
- Reducen la fibrosis y la hipertrofia miocárdica
- Inhiben la secreción de renina, aldosterona y vasopresina
- Mejoran la función endotelial y la relajación vascular

Acción conjunta: bloqueo dual de vías contrapuestas

El beneficio terapéutico del sacubitrilo/valsartán se basa en la inhibición simultánea de dos sistemas que modulan el equilibrio hemodinámico y neurohormonal:

Tabla 41. Inhibidores de neprilisina y angiotensina.

Sistema bloqueado	Efecto deletéreo inhibido	Componente del ARNI responsable
Sistema renina-angiotensina	Vasoconstricción, fibrosis, retención de sodio	Valsartán
Degradación de péptidos natriuréticos	Disminución de natriuresis y vasodilatación	Sacubitrilo

Fuente. Elaboración propia

Esta sinergia farmacológica permite una mayor reducción del estrés hemodinámico, el remodelado ventricular y los síntomas clínicos en comparación con la inhibición aislada del SRAA, como ocurre con los IECA o ARA-II convencionales.

Farmacodinamia de sacubitrilo/valsartán

Sacubitrilo/valsartán (nombre comercial: Entresto®) combina dos principios activos con mecanismos complementarios que actúan sobre sistemas neurohormonales clave implicados en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr): el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el sistema de péptidos natriuréticos endógenos.

Efectos de valsartán (bloqueo del receptor de angiotensina II tipo 1 – AT_1)

Valsartán es un antagonista selectivo del receptor AT_1, lo que impide que la angiotensina II ejerza sus efectos vasoconstrictores, profibróticos y proinflamatorios. Esta acción contribuye a reducir la poscarga, el volumen intravascular, la liberación de aldosterona y el remodelado ventricular patológico(Packer et al., 2020)

En consecuencia, se produce:

- Disminución de la presión arterial sistémica
- Reducción de la hipertrofia ventricular
- Menor retención de sodio y agua

- Atenuación del estrés oxidativo y de la inflamación cardíaca

Efectos de sacubitrilo (inhibición de la neprilisina)

Sacubitrilo es un profármaco que se convierte en LBQ657, su metabolito activo, el cual inhibe de forma reversible la enzima neprilisina. Esta endopeptidasa degrada péptidos vasoactivos como el péptido natriurético auricular (ANP), el péptido natriurético cerebral (BNP), la bradicinina, la adrenomedulina y la urotensina II (J. J. V. McMurray et al., 2019).

Al bloquear esta enzima, se logra una prolongación de la vida media y el efecto biológico de estos péptidos, potenciando sus acciones beneficiosas:

- Natriuresis y diuresis
- Vasodilatación arterial y venosa
- Inhibición de la liberación de renina y aldosterona
- Reducción de la fibrosis y la hipertrofia miocárdica
- Mejora de la función endotelial y reducción del estrés de la pared ventricular

Sinergia farmacodinámica: doble vía terapéutica

La farmacodinamia de sacubitrilo/valsartán resulta de la interacción sinérgica entre ambos componentes, ya que:

- Valsartán bloquea los efectos nocivos del SRAA, mientras que

- Sacubitrilo aumenta la biodisponibilidad de péptidos que contrarrestan dichos efectos, promoviendo homeostasis cardiovascular.

Esta doble acción representa un avance terapéutico superior a la inhibición aislada del eje renina-angiotensina. De hecho, en el estudio PARADIGM-HF, sacubitrilo/valsartán redujo un 20% el riesgo de muerte cardiovascular y un 21% las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, en comparación con enalapril (J. J. V. McMurray et al., 2019).

Farmacocinética de sacubitrilo/valsartán

Sacubitrilo/valsartán es un medicamento que combina dos principios activos con perfiles farmacocinéticos diferenciados, pero complementarios: sacubitrilo, un profármaco que se convierte en su metabolito activo (LBQ657), y valsartán, un antagonista directo del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT_1). Ambos compuestos se administran por vía oral en una formulación de dosis fija combinada, lo que permite una absorción simultánea con perfiles farmacocinéticos bien caracterizados.

Absorción

Sacubitrilo/valsartán se administra por vía oral en forma de sal compleja de sodio sacubitril/valsartán. Tras su ingesta, se disocia rápidamente en sus dos componentes:

- **Sacubitrilo** se convierte por hidrólisis enzimática en LBQ657, su metabolito activo, que es el verdadero inhibidor de la neprilisina.

- **Valsartán** es absorbido en forma activa.

La biodisponibilidad absoluta de valsartán en la combinación ARNI es aproximadamente un 60% mayor que la del valsartán solo (en forma libre), lo cual debe tenerse en cuenta al realizar transiciones entre esquemas terapéuticos (Gu et al., 2010).

Distribución

- Ambos fármacos presentan una alta unión a proteínas plasmáticas (≥ 94%), principalmente albúmina.
- El volumen de distribución aparente es moderado, con buena penetración tisular, aunque no atraviesan significativamente la barrera hematoencefálica.
- El tiempo hasta la concentración plasmática máxima (Tmax) es:
  - Sacubitrilo: 0.5 horas
  - LBQ657: 2 horas
  - Valsartán: 1.5–2 horas

Metabolismo

- **Sacubitrilo** no se metaboliza por el citocromo P450. Es convertido por enzimas esterásicas a LBQ657, su forma activa.
- **Valsartán** sufre metabolismo hepático mínimo, principalmente por CYP2C9, y no requiere activación enzimática.

Debido a su bajo metabolismo hepático y mínima participación de CYP450, el riesgo de interacciones farmacocinéticas es bajo.

Eliminación

- LBQ657 (sacubitrilo activo) se elimina por vía renal (52–60%) y fecal (37%), principalmente sin cambios.
- Valsartán se elimina predominantemente por vía fecal (83%), en forma inalterada, y un 13% por orina.

La vida media plasmática **de eliminación es:**

Tabla 42. Vida media plasmática *de eliminación.*

Componente	**Vida media aproximada**
LBQ657	11 horas
Valsartán	9–12 horas

Fuente. Elaboración propia.

Este perfil permite una administración cada 12 horas, favoreciendo la adherencia terapéutica.

Consideraciones clínicas especiales

- Insuficiencia renal leve a moderada**:** puede requerir vigilancia, pero no necesariamente ajuste de dosis.

- Insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A): no requiere ajuste; se recomienda precaución en casos moderados.

- No se recomienda en insuficiencia hepática severa ni en pacientes con colestasis.

Resumen farmacocinético

Tabla 43. **Resumen farmacocinético.**

Parámetro	Sacubitrilo / LBQ657	Valsartán
Vía de administración	Oral	Oral
Tmax	0.5 h (sacubitrilo), 2 h (LBQ657)	1.5–2 h
Vida media	~11 h (LBQ657)	~9–12 h
Metabolismo	No por CYP450 (hidrólisis enzimática)	Hepático parcial (mínimo, CYP2C9)
Eliminación	Renal y fecal	Mayoritariamente fecal
Unión a proteínas	Alta (≥94%)	Alta (≥95%)

Fuente. Elaboración propia

Tabla 44. Comparación entre sacubitrilo/valsartán (ARNI) e inhibidores de la ECA en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr)

Parámetro	Sacubitrilo/valsartán (ARNI)	IECA (ej. enalapril)
Clase farmacológica	Inhibidor del receptor de angiotensina y de la neprilisina	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

Mecanismo principal	Bloquea AT_1 + inhibe la degradación de péptidos natriuréticos (NEP)	Bloquea la conversión de angiotensina I en angiotensina II
Acción sobre angiotensina II	Bloqueo directo del receptor AT_1	Disminución de su síntesis
Estimulación de péptidos natriuréticos	Sí (inhibición de su degradación por neprilisina)	No
Evidencia clínica	Superior a enalapril en PARADIGM-HF	Estándar previo (estudios CONSENSUS, SOLVD)
Reducción de mortalidad cardiovascular	Sí, con mayor beneficio que enalapril	Sí
Reducción de hospitalizaciones	Sí, superior a enalapril	Sí
Inicio de acción	1–2 horas (dosis oral)	1 hora (oral)
Reacciones adversas comunes	Hipotensión, hiperpotasemia, insuficiencia renal, angioedema (menor incidencia que IECA)	Tos seca, angioedema, hiperpotasemia, disfunción renal
Angioedema	Menor riesgo que IECA, pero aún presente	Más frecuente, especialmente en afrodescendientes
Tos seca	No	Sí (por acumulación de bradicinina)
Requiere suspensión del IECA antes de uso	Sí (mínimo 36 horas de intervalo para evitar angioedema)	—
Frecuencia de administración	Cada 12 horas	Cada 12 horas (varía según compuesto)

Contraindicaciones principales	Historia de angioedema con IECA/ARA-II, embarazo, IRC grave	Embarazo, estenosis bilateral de arterias renales

Fuente. Elaboración propia

Sacubitrilo/valsartán ha demostrado mayor eficacia clínica que los IECA en la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con ICFEr, y es recomendado como terapia de primera línea en guías internacionales, cuando el paciente es candidato elegible. Su uso requiere una transición segura desde IECA, con vigilancia estrecha de función renal y presión arterial.

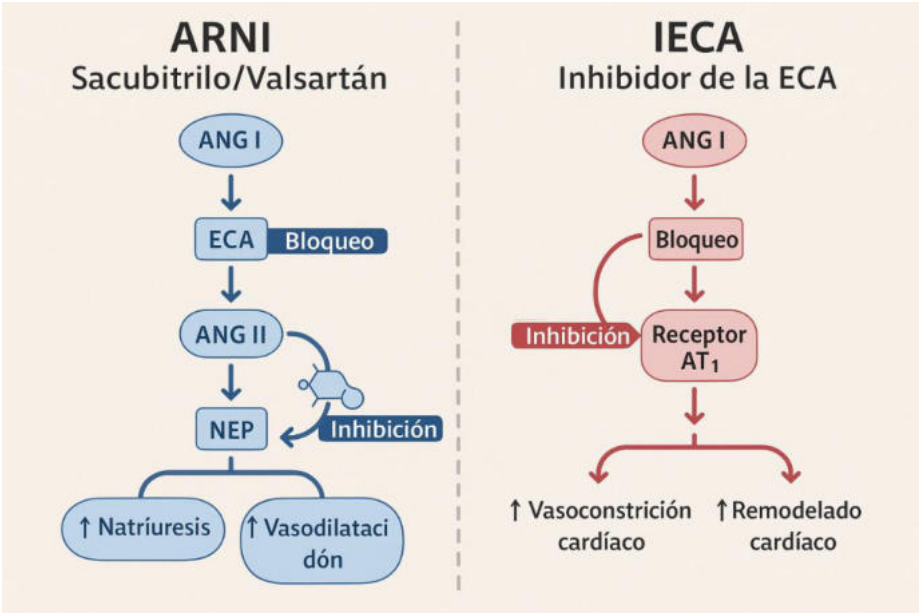


Figura 24. Esquema visual del mecanismo comparado entre ARNI y IECA.

Fuente: Elaboración propia.

Indicaciones clínicas de sacubitrilo/valsartán

Sacubitrilo/valsartán (ARNI) está indicado como parte de un enfoque integral para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr)**,** específicamente en pacientes sintomáticos a pesar de recibir terapia estándar. Su uso ha sido respaldado por sólidas evidencias clínicas, lo que ha llevado a su inclusión como tratamiento de primera línea en múltiples guías internacionales.

Insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida (ICFEr)

Es la indicación más ampliamente reconocida y sustentada. Sacubitrilo/valsartán está indicado en pacientes con:

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo ≤ 40%,
- Síntomas persistentes de clase funcional II–IV (NYHA),
- A pesar de recibir tratamiento con IECA o ARA-II, betabloqueadores y antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM), si están indicados.

El objetivo principal es reducir la mortalidad cardiovascular y el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, mediante una mejor modulación neurohormonal y disminución del remodelado ventricular.

Importante: Se debe suspender el IECA al menos 36 horas antes de iniciar sacubitrilo/valsartán para evitar riesgo de angioedema.

Sustitución de IECA o ARA-II en pacientes con síntomas persistentes

El cambio de enalapril u otro IECA a sacubitrilo/valsartán es recomendable en pacientes que:

- Han tolerado bien el IECA o ARA-II,
- Presentan síntomas persistentes (disnea, fatiga, intolerancia al esfuerzo),
- Han tenido hospitalizaciones recientes por IC.

Esta transición debe realizarse siempre bajo vigilancia médica, controlando presión arterial, función renal y potasio.

Reducción del remodelado ventricular

Además de mejorar síntomas, sacubitrilo/valsartán tiene un efecto directo sobre el remodelado adverso del miocardio. Se ha demostrado que reduce el volumen telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo, favoreciendo la recuperación de la geometría y función cardíaca.

Este efecto ha llevado incluso a considerarlo en pacientes con ICFEr leve o asintomática, para prevenir el deterioro progresivo de la función miocárdica.

Prevención secundaria en pacientes con hospitalizaciones previas por IC

En pacientes que han requerido hospitalización por descompensación de ICFEr, iniciar o sustituir el IECA por ARNI reduce significativamente el riesgo de rehospitalización y muerte cardiovascular en los meses siguientes al alta.

Esta indicación tiene gran relevancia en escenarios ambulatorios post-alta y en programas de transición hospitalaria.

Evidencia científica clave

- PARADIGM-HF (J. J. V. McMurray et al., 2019): demostró que sacubitrilo/valsartán redujo en un 20% la mortalidad cardiovascular y en un 21% las hospitalizaciones por IC, comparado con enalapril.

- PIONEER-HF (Velazquez et al., 2019): mostró que iniciar sacubitrilo/valsartán en pacientes hospitalizados por IC aguda redujo de forma más rápida los niveles de NT-proBNP, sin aumento de eventos adversos.

- TRANSITION (Wachter et al., 2019): evidenció que la introducción temprana post-hospitalización es segura y efectiva, incluso en pacientes sin tratamiento previo con IECA/ARA-II.

Efectos adversos y contraindicaciones de sacubitrilo/valsartán

Como todo agente con impacto sobre sistemas neurohormonales, sacubitrilo/valsartán puede producir una variedad de reacciones

adversas que deben ser anticipadas y monitorizadas cuidadosamente. Aunque su perfil de seguridad es generalmente favorable, algunos efectos pueden ser graves o requerir ajuste del tratamiento.

Efectos adversos más frecuentes

Tabla 45. Efectos adversos frecuentes.

Efecto adverso	Descripción clínica
Hipotensión	Muy común, especialmente al iniciar tratamiento o aumentar dosis. Riesgo mayor en ancianos, pacientes con presión basal baja o depleción de volumen.
Hiperpotasemia	Aumenta el riesgo con uso concomitante de ARM (ej. espironolactona) o insuficiencia renal.
Insuficiencia renal	Puede observarse elevación de creatinina, especialmente en pacientes con enfermedad renal previa o volumen intravascular reducido.
Angioedema	Aunque menos frecuente que con IECA, puede ocurrir y ser potencialmente grave. Riesgo mayor en afrodescendientes y en pacientes que no respetaron el intervalo libre de IECA (≥36 h).
Tos seca	Rara, ya que no inhibe la ECA; suele presentarse menos que con IECA.
Fatiga, mareo	Asociados a hipotensión o hipoperfusión leve al inicio del tratamiento.
Elevación de enzimas hepáticas	Poco común, reversible. Se recomienda monitorización si hay síntomas hepáticos.

***Fuente: Elaboración propia*.**

Contraindicaciones absolutas

Sacubitrilo/valsartán está contraindicado en los siguientes casos:

- Historia previa de angioedema relacionado con IECA o ARA-II
- Uso concomitante con IECA (debe existir un intervalo de al menos 36 horas)
- Uso simultáneo con aliskireno en pacientes diabéticos
- Embarazo y lactancia
- Hipersensibilidad a alguno de sus componentes
- Insuficiencia hepática severa o colestasis biliar

Precauciones especiales

- Pacientes ≥75 años: Mayor sensibilidad a la hipotensión y disfunción renal.
- IRC moderada o severa (TFG <30 mL/min): Requiere vigilancia estricta de potasio y función renal.
- Hipovolemia o tratamiento con diuréticos de asa: Riesgo de hipotensión severa al inicio.
- Pacientes con estenosis bilateral de arterias renales: Riesgo de deterioro de la función renal.

Recomendaciones prácticas para minimizar riesgos

- Iniciar con dosis bajas y titular progresivamente.
- Evaluar potasio sérico y función renal antes de iniciar y durante el tratamiento.

- Suspender temporalmente en episodios de deshidratación, fiebre, vómitos o hipotensión sintomática.
- En caso de angioedema, suspender inmediatamente y no reiniciar el fármaco.

Caso clínico: Optimización terapéutica en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Paciente: Juan R., varón de 64 años, con antecedentes de hipertensión arterial de larga evolución, dislipidemia y un infarto agudo de miocardio hace 3 años. Actualmente con diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), FEVI 35% por ecocardiografía reciente. Está en clase funcional NYHA II, sin edema, pero refiere fatiga a esfuerzos moderados y ortopnea ocasional.

Medicación actual:

- Enalapril 10 mg cada 12 h
- Bisoprolol 5 mg cada 24 h
- Espironolactona 25 mg cada 24 h
- Furosemida 40 mg cada 24 h
- Atorvastatina 40 mg cada 24 h

Signos vitales:

- PA: 112/72 mmHg

- FC: 68 lpm
- TFG estimada: 65 mL/min
- K^+ sérico: 4.8 mEq/L
- NT-proBNP: 1,200 pg/mL

Evaluación inicial

El paciente ha tenido una hospitalización por descompensación de IC hace 4 meses. Actualmente se encuentra estable, pero persisten síntomas funcionales y el ecocardiograma evidencia remodelado excéntrico y disfunción sistólica persistente. Se evalúa la posibilidad de optimizar el tratamiento con el cambio de IECA a sacubitrilo/valsartán.

Preguntas clínicas

– ¿Cuál es la justificación clínica para sustituir enalapril por sacubitrilo/valsartán en este paciente?

Razonamiento: El paciente tiene ICFEr sintomática (NYHA II), con hospitalización previa y persistencia de FEVI reducida, por lo que cumple con los criterios establecidos en guías internacionales para ser candidato a ARNI. Cambiar IECA por sacubitrilo/valsartán puede reducir el riesgo de nueva hospitalización y mortalidad cardiovascular.

– **¿Qué precauciones deben tomarse antes de iniciar el cambio?**

Razonamiento: Se debe suspender enalapril al menos 36 horas antes de iniciar sacubitrilo/valsartán para evitar riesgo de angioedema. Es

esencial monitorizar presión arterial, función renal y niveles de potasio antes y después de la introducción del ARNI.

– **¿Cuál sería la dosis inicial recomendada de sacubitrilo/valsartán para este paciente?**

Razonamiento: Con PA estable (>100 mmHg), función renal conservada y sin hiperpotasemia, podría iniciarse con 49/51 mg cada 12 horas, con titulación a 97/103 mg cada 12 horas en 2–4 semanas si es bien tolerado.

– **¿Qué parámetros deben monitorearse durante el seguimiento?**

- PA y síntomas de hipotensión
- Creatinina sérica y TFG
- Potasio plasmático
- NT-proBNP (marcador de respuesta)
- Adherencia y tolerancia clínica

– **Evolución clínica**

Se realiza transición de IECA a ARNI respetando el período libre de 36 h. Se inicia sacubitrilo/valsartán 49/51 mg cada 12 h. A las 4 semanas:

- PA: 108/70 mmHg
- TFG: 62 mL/min

- K^+: 4.9 mEq/L
- NT-proBNP: 750 pg/mL
- El paciente refiere menor fatiga y mejor tolerancia al esfuerzo.

– **Conclusión del caso**

El uso de sacubitrilo/valsartán fue bien tolerado, con mejoría funcional, reducción de marcadores neurohormonales y sin efectos adversos significativos. Se evidencia el beneficio de la optimización terapéutica con base en guías actuales, aplicando principios de farmacología clínica personalizada.

Caso clínico 2: Hipotensión sintomática tras inicio de ARNI

Paciente: Clara M., mujer de 73 años, con antecedentes de ICFEr (FEVI 30%), hipertensión, fibrilación auricular crónica y enfermedad renal crónica estadio 3 (TFG 42 mL/min). Está en clase funcional NYHA III y fue hospitalizada hace 2 meses por descompensación. A la fecha, refiere disnea a esfuerzos mínimos y episodios ocasionales de confusión.

Tratamiento actual:

- Enalapril 10 mg c/12 h
- Furosemida 40 mg/día
- Espironolactona 25 mg/día
- Carvedilol 12.5 mg c/12 h

- Apixabán 5 mg c/12 h

Evaluación clínica:

- PA: 96/64 mmHg
- FC: 78 lpm
- K^+: 5.1 mEq/L
- TFG: 42 mL/min
- NT-proBNP: 3,200 pg/mL

Intervención:
Se decide iniciar sacubitrilo/valsartán debido a mala evolución con IECA y hospitalización reciente. Se suspende enalapril y, tras 36 h, se inicia ARNI con dosis baja: 24/26 mg c/12 h.

Evolución:
Al segundo día presenta mareo intenso al levantarse, visión borrosa y PA en consulta de 86/60 mmHg. Se sospecha hipotensión sintomática por vasodilatación excesiva.

Manejo:

- Se reduce temporalmente la dosis de carvedilol
- Se evalúa disminuir diurético si persiste la hipotensión
- Se mantiene ARNI con vigilancia cada 48 h

Conclusión:

El uso de ARNI en pacientes con presión limítrofe y comorbilidades requiere estrategia individualizada, dosis inicial baja y ajuste progresivo. La hipotensión es el efecto adverso más limitante, pero no implica necesariamente la suspensión del tratamiento si se maneja bien.

Caso clínico 3: Antecedente de angioedema con IECA

Paciente: Luis T., hombre de 59 años, con ICFEr post-infarto (FEVI 33%) y antecedente de angioedema severo con enalapril hace 2 años (hinchazón orofaríngea que requirió hospitalización). Actualmente en tratamiento con valsartán 160 mg/día, bisoprolol y espironolactona, en clase funcional NYHA II, sin nuevas hospitalizaciones.

Situación clínica actual:

- Buen control de PA y síntomas
- NT-proBNP aún elevado (1,800 pg/mL)
- Deseo del médico tratante de optimizar tratamiento

Pregunta terapéutica:

¿Es candidato Luis a sacubitrilo/valsartán?

Decisión:

No. La historia de angioedema relacionado con IECA constituye una contraindicación absoluta para el uso de ARNI, aunque el episodio haya ocurrido años atrás. Existe riesgo cruzado de angioedema también con ARNI, aunque menor que con IECA.

Alternativa:
Mantener ARA-II (valsartán), reforzar adherencia, monitorear respuesta clínica y considerar otros optimizadores (ivabradina o inhibidores de SGLT2).

Conclusión:
Este caso resalta la importancia de la anamnesis detallada, ya que el antecedente de angioedema limita definitivamente el uso de sacubitrilo/valsartán, a pesar de su eficacia comprobada.

3.2.4 Ivabradina y otros nuevos moduladores de la frecuencia cardíaca

En la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), la taquicardia sinusal crónica es un hallazgo frecuente que refleja un intento compensatorio del corazón ante la disfunción sistólica. Sin embargo, una frecuencia cardíaca persistentemente elevada se ha asociado con mayor mortalidad, menor tolerancia al esfuerzo y mayor riesgo de hospitalización. Por lo tanto, controlar la frecuencia cardíaca en estos pacientes es un objetivo terapéutico clave, especialmente en aquellos que permanecen taquicárdicos a pesar del tratamiento óptimo con betabloqueadores (Swedberg et al., 2010).

Ivabradina surge como una opción terapéutica innovadora y específica para este contexto. Se trata de un fármaco que reduce la frecuencia cardíaca sin afectar la contractilidad miocárdica ni la presión arterial, a diferencia de los betabloqueadores tradicionales. Su mecanismo se basa en la inhibición selectiva de la corriente If ("funny current") en el nodo sinoauricular, lo que ralentiza la despolarización espontánea y reduce la

frecuencia sin interferir con otros canales iónicos cardíacos. (DiFrancesco & Camm, 2004)

La utilidad clínica de ivabradina fue demostrada en el estudio SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial), que evidenció una reducción significativa del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y de muerte cardiovascular en pacientes con ICFEr y frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm, a pesar de recibir tratamiento estándar.

Este subtema abordará no solo la farmacología de ivabradina, sino también otros moduladores de frecuencia en investigación o con indicaciones específicas, destacando sus usos, limitaciones y su integración dentro del tratamiento contemporáneo de la insuficiencia cardíaca.

Mecanismo de acción de la ivabradina

Ivabradina es un fármaco cardioprotector selectivo que actúa disminuyendo la frecuencia cardíaca sin afectar la contractilidad miocárdica, la conducción intracardíaca ni la presión arterial. Su efecto se logra mediante la inhibición específica de una corriente iónica denominada If ("funny current"), localizada en el nodo sinoauricular (nodo SA), el marcapasos fisiológico del corazón.

La corriente If es una corriente catiónica mixta (Na^+/K^+) activada por hiperpolarización y modulada por el AMPc. Esta corriente es fundamental en la fase 4 del potencial de acción de las células marcapaso, responsable de la despolarización diastólica espontánea que

determina la frecuencia cardíaca intrínseca (DiFrancesco & Camm, 2004).

Ivabradina se une en forma selectiva y reversible a los canales If en su conformación abierta, lo cual retrasa la despolarización espontánea en el nodo SA y, como consecuencia, reduce la frecuencia cardíaca de forma dependiente de la dosis. Este efecto es más evidente en pacientes con frecuencia elevada en reposo, y no se presenta en individuos con ritmo lento o normal, lo que minimiza el riesgo de bradicardia severa (Tardif et al., 2005).

A diferencia de los betabloqueadores, ivabradina no actúa sobre los receptores β-adrenérgicos ni afecta la contractilidad miocárdica (inotropismo negativo), lo que permite su uso en pacientes que no toleran betabloqueadores o en quienes estos son insuficientes para controlar la frecuencia cardíaca.

Farmacodinamia de la ivabradina

Ivabradina es un fármaco modulador de la frecuencia cardíaca que actúa de forma selectiva sobre el nodo sinoauricular, sin efectos directos sobre la contractilidad miocárdica, la repolarización ventricular ni la presión arterial sistémica. Su acción principal se traduce en una reducción específica de la frecuencia cardíaca en reposo y durante el ejercicio, lo que resulta clínicamente relevante en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr).

El efecto cronotrópico negativo de ivabradina se debe a la inhibición de la corriente If (funny current), una corriente de entrada lenta de sodio y

potasio que regula la despolarización diastólica espontánea en las células del nodo SA. Esta corriente es responsable del "reloj" marcapasos del corazón. Al inhibirla, ivabradina prolonga la duración del potencial de acción diastólico, disminuyendo la frecuencia de descarga del nodo SA, sin interferir en otros sistemas de conducción como el nodo AV o las fibras de Purkinje (DiFrancesco & Camm, 2004).

Este efecto se presenta de forma frecuencia-dependiente: cuanto mayor es la frecuencia basal del paciente, mayor es el efecto de reducción. Por eso, ivabradina es especialmente útil en pacientes con frecuencia cardíaca elevada (≥70 lpm), incluso bajo tratamiento con betabloqueadores, en quienes el control de la frecuencia no ha sido alcanzado adecuadamente (Swedberg et al., 2010).

Desde el punto de vista hemodinámico, al reducir la frecuencia sin afectar la contractilidad, ivabradina mejora la perfusión miocárdica (al prolongar la diástole), disminuye el consumo de oxígeno y contribuye a la estabilidad clínica sin comprometer el gasto cardíaco (Fox et al., 2008).

Resumen de efectos farmacodinámicos clave

Tabla 46. Resumen de efectos farmacodinámicos.

Efecto	Descripción
Reducción de la frecuencia cardíaca	Disminuye ~10-15 lpm en reposo o durante esfuerzo, sin efecto inotrópico negativo
Aumento del tiempo diastólico	Mejora la perfusión coronaria, especialmente en pacientes isquémicos
Sin efecto sobre PA o contractilidad	Preserva función sistólica y evita hipotensión inducida por otros fármacos

Acción dependiente de frecuencia	Menor acción cuando la FC es <60 lpm; evita bradicardia profunda

Fuente: Elaboración propia.

Farmacocinética de la ivabradina

Ivabradina posee un perfil farmacocinético bien caracterizado, que favorece su uso en el tratamiento crónico de la insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes seleccionados con frecuencia cardíaca elevada y función ventricular deprimida.

Absorción

Ivabradina se absorbe rápidamente después de la administración oral. Su biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 40%, debido a un efecto de primer paso hepático mediado principalmente por la enzima CYP3A4 (Tse et al., 2004). La absorción es mejorada con la ingesta de alimentos, especialmente grasas, que aumentan la concentración plasmática máxima (C_{máx}) sin alterar significativamente su eficacia clínica.

- T_{máx} (tiempo hasta alcanzar la concentración máxima): entre 1 a 2 horas en ayunas
- Aumenta hasta 3 horas si se administra con alimentos

Distribución

El volumen de distribución aparente de ivabradina es elevado (~100 L), lo que indica una buena penetración tisular. Tiene una unión a proteínas plasmáticas moderada (~70%), principalmente a la albúmina.

Metabolismo

Ivabradina se metaboliza extensamente en el hígado y la mucosa intestinal a través del sistema enzimático CYP3A4, generando un metabolito activo (S18982), que posee aproximadamente 40% de la potencia del compuesto original y contribuye al efecto farmacológico global.

Esto implica que el uso concomitante con potentes inhibidores o inductores de CYP3A4 (como ketoconazol, claritromicina o rifampicina) puede alterar significativamente las concentraciones plasmáticas de ivabradina (DiFrancesco & Camm, 2004).

Eliminación

La vida media efectiva de ivabradina es de aproximadamente 11 horas, aunque su vida media terminal puede extenderse hasta 14 horas con dosis múltiples. La eliminación ocurre en un 75% por vía fecal (a través de metabolismo hepático) y el resto por vía renal.

- **Clearance plasmático**: ~400 mL/min
- **Aclaramiento renal** del fármaco sin cambios: insignificante

Farmacocinética especial

- En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se puede observar un aumento moderado en la exposición al fármaco. Está contraindicado en insuficiencia hepática severa.

- En insuficiencia renal leve a moderada, no se requieren ajustes de dosis. Sin embargo, se recomienda precaución si el filtrado glomerular <15 mL/min.

- En pacientes ancianos, la exposición puede aumentar ligeramente, pero sin relevancia clínica significativa.

Resumen de parámetros farmacocinéticos clave

Tabla 47. Resumen de parámetros farmacocinéticos.

Parámetro	Valor aproximado
Biodisponibilidad oral	40% (aumenta con alimentos)
Unión a proteínas	~70%
T_{máx}	1–2 h (ayunas), 3 h (con comida)
Vida media efectiva	~11 h
Metabolismo	Hepático por CYP3A4
Eliminación	Fecal (75%), renal (25%, inactiva)
Metabolito activo	S18982 (~40% de potencia del fármaco original)

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 48. Propiedades farmacológicas de ivabradina.

Parámetro	Ivabradina
Clase terapéutica	Modulador selectivo de la frecuencia cardíaca (inhibidor de la corriente If)

Indicación principal	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) y FC ≥ 70 lpm
Mecanismo de acción	Inhibición selectiva de la corriente If en el nodo sinoauricular
Efecto principal	Disminución de la frecuencia cardíaca sin afectar contractilidad ni PA
Biodisponibilidad oral	~40% (aumenta con alimentos)
Tmáx	1–3 horas
Vida media	~11 horas (efectiva), hasta 14 h (terminal)
Metabolismo	Hepático, principalmente por CYP3A4
Eliminación	75% fecal, 25% renal (como metabolitos inactivos)
Metabolito activo	S18982 (~40% de la actividad farmacológica)
Unión a proteínas	~70%
Dosis inicial recomendada	5 mg cada 12 h; ajustar a 7.5 mg o reducir a 2.5 mg según respuesta
Uso en ancianos	Aumento leve de exposición; no requiere ajuste rutinario
Uso en insuficiencia renal	Apto hasta TFG ≥ 15 mL/min; precaución si <15 mL/min
Uso en insuficiencia hepática	Contraindicado en daño hepático severo
Reacciones adversas frecuentes	Bradicardia, fosfenos, mareo, fatiga

Fuente: Elaboración propia.

Efectos adversos y contraindicaciones de ivabradina

Efectos adversos

Ivabradina es en general bien tolerada, pero su mecanismo de acción centrado en el nodo sinoauricular puede originar efectos secundarios específicos, principalmente relacionados con la bradicardia y

alteraciones visuales. La frecuencia e intensidad de estos efectos son dosis-dependientes y más frecuentes en pacientes con frecuencia cardíaca basal baja o comorbilidades cardiovasculares asociadas.

Bradicardia

- Es el efecto adverso más común.
- Puede ser asintomática o manifestarse como fatiga, mareo, hipotensión o síncope.
- En los ensayos clínicos como SHIFT, se reportó bradicardia sintomática en el 5% al 10% de los pacientes.
- Requiere disminución de la dosis o suspensión si la frecuencia cardíaca cae por debajo de 50 lpm o si aparecen síntomas.

Fosfenos

- Alteración visual transitoria descrita como aumento en la percepción luminosa o destellos de luz.
- Asociados a la acción de ivabradina sobre los canales Ih de la retina, análogos a los canales If del nodo SA.
- Suelen presentarse en las primeras semanas de tratamiento, ser leves, reversibles y desaparecer espontáneamente.
- Afectan aproximadamente al 10-15% de los pacientes, sin comprometer la visión.

Mareo y cefalea

- Relacionados con bradicardia y disminución del gasto cardíaco transitorio.
- Frecuentes en ajustes iniciales de dosis.

Fatiga, palpitaciones, náuseas

- Se reportan en menor proporción y suelen ser autolimitados.

Contraindicaciones

Ivabradina está contraindicada en una serie de situaciones clínicas en las que su efecto cronotrópico negativo puede empeorar la condición del paciente o en las que existen riesgos farmacocinéticos inaceptables:

Tabla 49. Condiciones de Ivabradina.

Condición clínica	Motivo de contraindicación
Bradicardia (<60 lpm en reposo)	Riesgo aumentado de bradicardia sintomática
Síndrome del nodo sinusal o bloqueo SA	Potencial para agravar trastornos de conducción
Bloqueo AV de segundo o tercer grado	Ivabradina no actúa sobre el nodo AV, pero puede agravar bloqueos
Insuficiencia cardíaca descompensada aguda	No indicada en situación de inestabilidad hemodinámica
Presión arterial muy baja (PA sistólica <90 mmHg)	Mayor riesgo de síncope, hipotensión e hipoperfusión
Uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4	Ketoconazol, claritromicina, ritonavir → ↑ toxicidad

Fibrilación auricular crónica o ritmo no sinusal	Ivabradina requiere nodo SA funcional para ser eficaz
Embarazo y lactancia	Contraindicada por efectos teratogénicos observados en modelos animales

Fuente: Elaboración propia.

Precauciones especiales

- Pacientes mayores de 75 años: iniciar con dosis más baja (2.5 mg cada 12 h) debido a mayor exposición plasmática.
- Uso en combinación con betabloqueadores: solo si la frecuencia cardíaca sigue elevada y no hay signos de bloqueo.
- Monitoreo electrocardiográfico: se recomienda especialmente en las primeras semanas o al ajustar dosis.

Indicaciones clínicas y evidencia de uso de ivabradina

Indicaciones clínicas aprobadas

Ivabradina está indicada principalmente en dos contextos clínicos bien definidos:

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr)

- **Población objetivo**: pacientes en ritmo sinusal, con frecuencia cardíaca ≥70 lpm, que presentan síntomas a pesar del tratamiento estándar con betabloqueadores, IECA/ARA II o ARNI y antagonistas de mineralocorticoides.

- **Objetivo terapéutico**: reducir la frecuencia cardíaca, mejorar la clase funcional, disminuir hospitalizaciones y prolongar la supervivencia.

Guías internacionales:

- **ESC 2021** recomienda ivabradina en clase IIa para pacientes sintomáticos en ritmo sinusal con FC ≥70 lpm, FEVI ≤35% y tratamiento óptimo tolerado.
- **AHA/ACC/HFSA 2022** también la respalda como terapia adicional cuando los betabloqueadores no logran un control adecuado de la FC o son mal tolerados.

Angina estable crónica (fuera del contexto de IC)

- Indicada para pacientes con enfermedad coronaria estable que presentan angina sintomática con ritmo sinusal y FC elevada, especialmente si no toleran betabloqueadores o si estos son insuficientes.
- No indicada en pacientes con síndrome coronario agudo, ya que su efecto hemodinámico se limita a la reducción de FC.

Evidencia clínica destacada

SHIFT Trial (2010*)*

- **Diseño**: Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.

- **Población**: 6,558 pacientes con ICFEr, FEVI <35%, clase NYHA II–IV, FC ≥70 lpm.
- **Intervención**: Ivabradina + tratamiento estándar vs. placebo + tratamiento estándar.
- **Resultados clave**:

– ↓ 18% riesgo relativo combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC.

– ↓ 26% en hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

– Mayor beneficio en pacientes con FC ≥75 lpm.

Conclusión: Ivabradina reduce eventos clínicos en pacientes con ICFEr con frecuencia elevada, especialmente en ritmo sinusal (Swedberg et al., 2010)

BEAUTIFUL Trial (2008)

- Población: pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda asintomática o poco sintomática.
- Hallazgos: En el subgrupo con FC ≥70 lpm, ivabradina redujo significativamente los eventos coronarios (infarto de miocardio no fatal y necesidad de revascularización).

Meta-análisis recientes

- Han confirmado que el beneficio de ivabradina está estrechamente relacionado con la reducción de la frecuencia cardíaca, sin alterar

la presión arterial ni la contractilidad, lo que lo convierte en un agente seguro para pacientes con comorbilidades como hipotensión o disfunción renal leve.

Resumen clínico

Tabla 50. Resumen clínico

Situación clínica	Ivabradina es útil si...
ICFEr sintomática con FC ≥70 lpm	En ritmo sinusal, a pesar de BB e IECA/ARNI
Intolerancia o contraindicación a BB	Puede usarse como alternativa en control de FC
Angina crónica estable	Como terapia adicional o alternativa a BB
Hipotensión con BB limitados	Puede disminuir FC sin reducir la presión arterial

Fuente: Elaboración propia.

CASOS CLINICOS

Caso clínico 1: Frecuencia cardíaca persistentemente elevada en ICFEr

Paciente: Varón de 65 años, diagnosticado con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (FEVI: 30%), clase funcional NYHA III. Está en tratamiento con enalapril 10 mg c/12 h, carvedilol 25 mg c/12 h y espironolactona 25 mg/día. No presenta hipotensión, ni disfunción renal significativa (TFG: 68 mL/min). A pesar del tratamiento, presenta disnea leve con esfuerzos cotidianos y su frecuencia cardíaca en reposo es de 82 lpm, en ritmo sinusal. No se han registrado arritmias.

Situación clínica: El médico evalúa la persistencia de síntomas a pesar de tratamiento óptimo y considera agregar un fármaco para controlar la frecuencia cardíaca.

Pregunta: ¿Cuál es la mejor opción terapéutica?

Respuesta: Iniciar ivabradina 5 mg c/12 h, con monitorización de la frecuencia cardíaca.

Justificación:

- El paciente está en ritmo sinusal, con FC >70 lpm, pese al uso de un betabloqueador a dosis alta.
- Se cumplen los criterios clínicos de indicación según la guía ESC (2021) y los hallazgos del estudio SHIFT.
- La ivabradina mejorará la eficiencia cardíaca sin afectar la presión arterial ni la contractilidad, a diferencia de una titulación adicional de betabloqueadores, que podría inducir hipotensión.

Caso clínico 2: Intolerancia a betabloqueadores en paciente isquémico

Paciente: Mujer de 72 años con antecedentes de enfermedad coronaria crónica y angina estable. Está en tratamiento con dinitrato de isosorbide, aspirina y atorvastatina. Se intenta iniciar metoprolol para control de la frecuencia cardíaca (FC: 96 lpm en reposo), pero la paciente desarrolla hipotensión (PA 85/55 mmHg) y mareos tras las primeras dosis. Electrocardiograma muestra ritmo sinusal, sin alteraciones de conducción. No hay disfunción renal ni hepática significativa.

Situación clínica: Se desea controlar la frecuencia cardíaca para mejorar la perfusión miocárdica y reducir la demanda de oxígeno, pero los betabloqueadores no son tolerados.

Pregunta: ¿Qué alternativa farmacológica es la más adecuada?

Respuesta: Iniciar ivabradina 2.5–5 mg c/12 h, con ajustes según tolerancia y respuesta.

Justificación:

- Ivabradina es útil en pacientes con angina estable y frecuencia elevada que no toleran betabloqueadores.
- No provoca hipotensión, lo que la hace ideal en este escenario.
- Su uso está respaldado por el estudio BEAUTIFUL, donde mostró reducción de eventos en subgrupos con FC ≥70 lpm.

3.2.5 Inhibidores de SGLT2 en insuficiencia cardíaca

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), inicialmente desarrollados como antidiabéticos orales, han revolucionado el tratamiento de la insuficiencia cardíaca más allá de su efecto hipoglucemiante. Fármacos como dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina han demostrado beneficios clínicos significativos en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) e incluso en aquellos con fracción de eyección preservada (IC-FEp), independientemente de la presencia de diabetes mellitus.

A diferencia de otras clases farmacológicas dirigidas al eje neurohormonal o a la frecuencia cardíaca, los SGLT2i actúan mediante mecanismos renales, metabólicos, hemodinámicos y celulares que, en conjunto, reducen la congestión, mejoran la función cardíaca y disminuyen la inflamación y el estrés oxidativo. Estas acciones tienen un impacto directo en la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, mejora de la calidad de vida y prolongación de la supervivencia.

El reconocimiento de estos efectos ha llevado a su inclusión como pilares terapéuticos en las guías internacionales de insuficiencia cardíaca, posicionándose al mismo nivel que los inhibidores de la ECA, betabloqueadores, antagonistas de aldosterona y ARNI.

Por su perfil de seguridad, eficacia y mecanismo independiente de la función sistólica o glucémica, los SGLT2i son hoy considerados como una de las estrategias más prometedoras en el manejo moderno de la insuficiencia cardíaca.

Mecanismo de acción de los inhibidores de SGLT2 en insuficiencia cardíaca

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) bloquean la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo contorneado proximal del nefrón. Aunque esta acción fue inicialmente aprovechada por su efecto hipoglucemiante, se ha demostrado que produce efectos sistémicos favorables en pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente del estatus glucémico.

Efecto natriurético y diurético sin pérdida significativa de potasio

Al inhibir la reabsorción de sodio junto con la glucosa, los SGLT2i generan una diuresis osmótica moderada y una natriuresis sostenida, reduciendo el volumen plasmático sin activar en exceso el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esto disminuye la precarga y la congestión, mejorando los síntomas en pacientes con IC.

Reducción de la precarga y poscarga

Al disminuir el volumen circulante y mejorar la hemodinámica renal y vascular, se reduce la presión de llenado ventricular (precarga) y se mejora la función endotelial, contribuyendo también a la reducción de la poscarga.

Mejora del metabolismo cardíaco

Los SGLT2i inducen una mayor disponibilidad de cuerpos cetónicos (como el β-hidroxibutirato) como fuente energética alternativa para el miocardio. Estos sustratos son más eficientes y menos demandantes en términos de oxígeno, lo cual mejora el rendimiento del corazón, especialmente en condiciones de estrés metabólico.

Modulación de la inflamación y el estrés oxidativo

Los SGLT2i atenúan la señalización proinflamatoria, disminuyen la fibrosis miocárdica y reducen los niveles de citoquinas inflamatorias, lo que favorece la preservación estructural del corazón y limita el remodelado adverso.

Inhibición del intercambiador sodio-hidrógeno tipo 1 (NHE1)

Algunos estudios han propuesto que los SGLT2i inhiben indirectamente el intercambiador NHE1 a nivel cardíaco, reduciendo la sobrecarga intracelular de sodio y calcio en los miocitos. Esto mejora la contractilidad y disminuye el riesgo de arritmias.

Protección renal cardio-favorable

La reducción de la presión intraglomerular y la mejora de la hemodinámica renal protegen la función renal a largo plazo, disminuyendo el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica, un factor pronóstico importante en pacientes con IC.

Resumen gráfico de mecanismos clave

Tabla 51. ***Resumen gráfico de mecanismos.***

Mecanismo	Efecto final en IC
Inhibición SGLT2 renal	Diuresis osmótica, ↓ precarga y presión de llenado
Aumento cuerpos cetónicos	Mayor eficiencia energética del miocardio
↓ NHE1 cardíaco	Mejor balance iónico y función miocárdica
↓ Inflamación y fibrosis	Menor remodelado cardíaco
↓ Activación neurohormonal	Disminución de estrés cardíaco sostenido
↓ Presión intraglomerular	Protección renal, menor retención de volumen

Fuente: Elaboración propia.

Farmacodinamia de los inhibidores de SGLT2 (dapagliflozina y empagliflozina)

La farmacodinamia de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) se basa en su capacidad para bloquear selectivamente el transporte de glucosa y sodio a nivel del túbulo contorneado proximal renal, generando efectos sistémicos que trascienden el control glucémico, y que resultan particularmente beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Inhibición del transportador SGLT2

- Ubicación del SGLT2: túbulo proximal del nefrón.
- Acción: impide la reabsorción de aproximadamente el 30–50% de la glucosa filtrada en la orina, generando glucosuria, además de natriuresis moderada.
- Este mecanismo no depende de la secreción de insulina, lo que permite su eficacia en pacientes diabéticos y no diabéticos.

Efecto sobre la hemodinámica cardíaca y renal

- La pérdida de sodio y agua reduce la presión de llenado ventricular (precarga) y mejora la congestión sistémica y pulmonar.
- A diferencia de los diuréticos de asa, los SGLT2i provocan una diuresis sin depleción significativa de volumen intravascular ni hipopotasemia.

- También disminuyen la presión intraglomerular, lo que protege la función renal (nefroprotección).

Efectos metabólicos en el miocardio

- Promueven una cetonemia leve y estable, aumentando el uso de cuerpos cetónicos como fuente energética más eficiente para el miocardio disfuncional.
- Esto mejora la eficiencia metabólica y reduce el consumo de oxígeno por unidad de energía generada.

Disminución del remodelado cardíaco

- Se ha observado una reducción del tamaño ventricular izquierdo y mejoras en la función diastólica.
- Disminuyen marcadores de estrés oxidativo, inflamación y fibrosis, incluyendo NT-proBNP.

Efectos adicionales beneficiosos

- Ligera reducción de la presión arterial sistólica (2–4 mmHg), sin causar hipotensión significativa.
- Disminución de la albuminuria y retardo en la progresión de la enfermedad renal crónica.
- Disminución del peso corporal (1–3 kg), en parte por pérdida de glucosa y agua.

Comparación entre dapagliflozina y empagliflozina

Tabla 52. Dapagliflozina Y Empagliflozina.

Característica	Dapagliflozina	Empagliflozina
Afinidad por SGLT2 vs SGLT1	Alta selectividad por SGLT2	Alta selectividad por SGLT2
Inicio de acción	~2 horas	~1.5 horas
Potencia diurética	Leve a moderada	Leve a moderada
Reducción de NT-proBNP	Evidente en estudios DAPA-HF	Evidente en estudios EMPEROR-REDUCED
Efecto sobre remodelado	Disminución de volúmenes ventriculares	Disminución de volúmenes y masa LV
Tolerancia clínica	Muy buena	Muy buena

Fuente: Elaboración propia.

Conclusión farmacodinámica

Los SGLT2i, a través de mecanismos multiorgánicos, mejoran la sintomatología y los desenlaces clínicos en insuficiencia cardíaca. Su acción no depende del sistema neurohormonal ni de la contractilidad cardíaca, lo que los convierte en terapia complementaria a los fármacos clásicos, útil incluso en pacientes sin diabetes.

Tabla 53. Comparación farmacológica entre dapagliflozina y empagliflozina

Parámetro	Dapagliflozina	Empagliflozina
Clase terapéutica	Inhibidor selectivo de SGLT2	Inhibidor selectivo de SGLT2
Indicaciones en IC	ICFEr e IC-FEp, con y sin diabetes	ICFEr e IC-FEp, con y sin diabetes

Dosis estándar	10 mg/día (oral, única dosis)	10 mg/día (oral, única dosis)
Biodisponibilidad oral	~78%	~75%
Tmáx	1–2 horas	1.5 horas
Vida media	12–13 horas	12.4 horas
Duración del efecto	>24 horas	>24 horas
Unión a proteínas plasmáticas	~91%	~86%
Metabolismo	Hepático, principalmente vía UGT1A9	Hepático, principalmente vía UGT2B7
Eliminación	75% renal, 21% fecal	55% renal, 41% fecal
Reducción de hospitalización por IC	↓26% (DAPA-HF)	↓30% (EMPEROR-Reduced)
Efecto sobre NT-proBNP	↓ significativo	↓ significativo
Uso en pacientes sin diabetes	Sí	Sí
Efectos adversos frecuentes	Infecciones urinarias, genitales; hipotensión leve	Infecciones urinarias, genitales; hipotensión leve
Contraindicaciones principales	TFG <30 mL/min/1.73m², cetoacidosis	TFG <20 mL/min/1.73m², cetoacidosis

Fuente: Elaboración propia.

Farmacocinética de los inhibidores de SGLT2: Dapagliflozina y Empagliflozina

Los inhibidores de SGLT2 tienen una farmacocinética favorable que permite su administración oral una vez al día, con buena

biodisponibilidad, metabolismo hepático y eliminación mixta, lo cual facilita su uso en pacientes con enfermedades cardiovasculares crónicas.

Absorción

- Ambos fármacos presentan absorción rápida por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas (T_{máx}) en 1 a 2 horas después de su administración.
- Su absorción no se ve significativamente alterada por los alimentos, por lo que pueden tomarse con o sin ellos.
- Biodisponibilidad oral:

– Dapagliflozina: ~78%

– Empagliflozina: ~75%

Distribución

- Ambos compuestos muestran alta unión a proteínas plasmáticas, lo que prolonga su duración de acción:

– Dapagliflozina: ~91% unida a albúmina.

– Empagliflozina: ~86% unida a albúmina.

- Volumen aparente de distribución:

– Dapagliflozina: ~118 L

– Empagliflozina: ~73.8 L

Metabolismo

- Son metabolizados en el hígado, principalmente por enzimas UGT (uridina difosfato glucuronosiltransferasa).

– Dapagliflozina → UGT1A9

– Empagliflozina → UGT2B7

- No requieren activación metabólica para ejercer su efecto, lo cual reduce la variabilidad interindividual.

Eliminación

- Se eliminan por vía renal y fecal:

– Dapagliflozina: 75% por orina (como metabolitos), 21% por heces.

– Empagliflozina: 55% por orina, 41% por heces (casi sin cambios).

- Vida media plasmática:

– Dapagliflozina: ~12.9 horas

– Empagliflozina: ~12.4 horas

- Esta vida media permite su administración una vez al día, con efecto sostenido de hasta 24 horas.

Consideraciones clínicas especiales

- Ambos pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca con o sin diabetes.
- Ajuste por función renal:

– La eficacia disminuye si la TFG <30 mL/min/1.73m².

– Dapagliflozina está contraindicada por debajo de ese umbral.

– Empagliflozina puede usarse con precaución hasta TFG de 20 mL/min/1.73m², según algunas guías recientes.

- No se requiere ajuste por insuficiencia hepática leve a moderada, pero se recomienda precaución en hepatopatía severa.

Resumen clínico de la farmacocinética

Tabla 54. Resumen clínico de la farmacocinética.

Parámetro	Dapagliflozina	Empagliflozina
Vía de administración	Oral	Oral
T_{máx} (h)	1–2 h	1.5 h
Vida media (h)	12.9 h	12.4 h
Metabolismo	Hepático (UGT1A9)	Hepático (UGT2B7)
Eliminación	75% renal (metabolitos)	55% renal, 41% fecal
Unión a proteínas	~91%	~86%

Fuente: Elaboración propia.

Efectos adversos y contraindicaciones de los inhibidores de SGLT2

Aunque los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) presentan un perfil de seguridad favorable y son bien tolerados por la mayoría de los pacientes, es importante considerar algunos efectos secundarios específicos y situaciones clínicas donde están contraindicados o deben utilizarse con precaución.

Efectos adversos más frecuentes

Tabla 55. Efectos adversos más frecuentes

Efecto adverso	Descripción
Infecciones genitourinarias	Infecciones micóticas vulvovaginales o balanitis por aumento de glucosuria.
Poliuria y deshidratación leve	Por diuresis osmótica; puede causar hipotensión ortostática en pacientes frágiles.
Hipotensión	Leve, relacionada con la pérdida de volumen.
Infecciones urinarias	Aumento discreto del riesgo de ITU no complicadas.
Disminución del sodio plasmático	En raras ocasiones, asociado con diuresis intensa en ancianos.
Cetonemia/cetoacidosis euglucémica	Poco frecuente pero potencialmente grave; puede ocurrir incluso sin hiperglucemia.
Dolor lumbar o mialgias	Efecto leve y transitorio reportado en algunos pacientes.

Fuente: Elaboración propia.

Eventos adversos poco comunes o graves

- **Cetoacidosis diabética euglucémica**:

- Puede aparecer en pacientes con diabetes tipo 2 bajo estrés metabólico, cirugía o ayuno prolongado.
- Requiere suspensión inmediata del fármaco y manejo urgente.

- **Gangrena de Fournier (rara)**:

- Infección necrotizante perineal, asociada principalmente a pacientes con factores de riesgo (obesidad, mal control glucémico, higiene deficiente).
- Incidencia extremadamente baja, pero importante vigilancia.

Contraindicaciones absolutas

Tabla 56. ***Contraindicaciones.***

Condición	Riesgo asociado
TFG <30 mL/min/1.73 m² (dapagliflozina)	Disminuye eficacia y aumenta riesgo de acumulación.
TFG <20 mL/min/1.73 m² (empagliflozina)	Contraindicación según ficha técnica, salvo nuevas guías.
Cetoacidosis activa (diabética o no)	Riesgo de cetoacidosis euglucémica.
Hipersensibilidad al principio activo	Reacción alérgica o anafilaxia.
Embarazo y lactancia	No se recomienda su uso por falta de datos de seguridad.

Fuente: Elaboración propia.

Precauciones y advertencias

- **Pacientes geriátricos frágiles o deshidratados**: mayor riesgo de hipotensión ortostática y síncope.
- **Uso concomitante con diuréticos de asa o tiazidas**: puede potenciar la pérdida de volumen.
- **Cirugía mayor o ayuno prolongado**: se recomienda suspender temporalmente para evitar cetoacidosis.
- **Enfermedad hepática avanzada**: usar con precaución, especialmente en casos con ascitis o hipoalbuminemia.

Manejo clínico y monitoreo

- Monitorear signos de deshidratación, hipotensión y síntomas urinarios.
- Evaluar función renal (TFG) antes y durante el tratamiento.
- Informar al paciente sobre signos de alerta como dolor genital, náuseas sin hiperglucemia o disuria persistente.

Indicaciones clínicas de los inhibidores de SGLT2 en insuficiencia cardíaca

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) han expandido significativamente su campo terapéutico en los últimos años, pasando de ser fármacos hipoglucemiantes a constituirse en agentes fundamentales en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, tanto con

fracción de eyección reducida como preservada. Las principales agencias regulatorias internacionales (FDA, EMA) y las guías clínicas (ESC, ACC/AHA) avalan su uso por los beneficios comprobados en mortalidad y hospitalización.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr)

Indicaciones:

- Pacientes con FEVI ≤ 40%, sintomáticos (clase funcional NYHA II–IV), con o sin diabetes mellitus.
- Se recomienda como tratamiento de primera línea, junto a IECA/ARNI, betabloqueadores y antagonistas de mineralocorticoides.

Evidencia:

- **Estudio DAPA-HF (2019):**

– Reducción del 26% en el **riesgo combinado de hospitalización por IC y muerte cardiovascular** con dapagliflozina vs placebo.

– Beneficio observado incluso en pacientes **no diabéticos**.

- **Estudio EMPEROR-Reduced (2020):**

– Empagliflozina redujo el riesgo de hospitalización por IC en un 30%.

– Demostró protección renal adicional.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp)

Indicaciones:

- Pacientes con FEVI > 40%, clase funcional NYHA II–IV.
- Utilizados para mejorar la calidad de vida y reducir el riesgo de hospitalización.

Evidencia:

- Estudio EMPEROR-Preserved (2021):

– Empagliflozina redujo un 21% el riesgo combinado de hospitalización por IC y muerte cardiovascular en pacientes con FEVI > 40%.

- Estudio DELIVER (2022):

– Dapagliflozina demostró beneficios similares en IC-FEp e IC con FEVI ligeramente reducida (41–49%).

Comorbilidad con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular

- En pacientes con diabetes tipo 2 + IC + riesgo cardiovascular alto, los SGLT2i son preferidos por su doble efecto:

– Control glucémico.

– Reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE).

Evidencia adicional:

- Estudios CANVAS, DECLARE-TIMI 58 y VERTIS CV respaldan este efecto cardioprotector.

Resumen de indicaciones clínicas

Tabla 57. Resumen de indicaciones.

Indicaciones	Recomendación
ICFEr (FEVI ≤ 40%)	Clase I – Uso sistemático
IC-FEp (FEVI > 40%)	Clase IIa – Mejora síntomas y reduce hospitalización
Diabetes tipo 2 + IC + alto riesgo cardiovascular	Clase I – Reduce eventos cardiovasculares
Prevención de progresión de enfermedad renal en IC	Clase I – Efecto nefroprotector

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 58. Indicaciones clínicas y beneficios de los SGLT2i en insuficiencia cardíaca

Fármaco	Indicaciones aprobadas	Dosis recomendada	Beneficios clave en IC	Estudios clínicos clave	Nivel de evidencia (ESC/ACC)
Dapagliflozina	- IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) - IC con fracción	10 mg por vía oral, 1 vez al día	- ↓ hospitalización por IC - ↓ mortalidad CV - Mejora síntomas - Efecto	DAPA-HF, DELIVER, DECLARE-TIMI 58	Clase I (ICFEr), Clase IIa (IC-FEp)

	preservada (IC-FEp) - Diabetes tipo 2 con riesgo CV		nefroprotector		
Empagliflozina	- ICFEr - IC-FEp - Diabetes tipo 2 con riesgo CV	10 mg por vía oral, 1 vez al día	- ↓ hospitalización por IC - ↓ mortalidad CV - Mejora calidad de vida - Conserva función renal	EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, EMPA-REG	Clase I (ICFEr), Clase IIa (IC-FEp)

Fuente: Elaboración propia.

Notas clínicas:

- Ambos fármacos son útiles incluso en pacientes sin diabetes.
- Su inclusión temprana en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca reduce significativamente el riesgo de descompensaciones y progresión de la enfermedad.
- No requieren ajuste por peso, ni monitoreo glucémico intensivo en pacientes no diabéticos.

Casos clínicos

Caso clínico 1: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Paciente: Hombre de 67 años, con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 bien controlada (HbA1c 6.7%). Consultó por disnea de esfuerzo progresiva, ortopnea y edemas en miembros inferiores. El ecocardiograma revela una fracción de eyección del 35%. Se clasifica como NYHA clase III.

Tratamiento actual:

- Enalapril 10 mg cada 12 h
- Carvedilol 12.5 mg cada 12 h
- Furosemida 40 mg/día
- AAS y atorvastatina

Situación: El paciente ha tenido dos hospitalizaciones por descompensación cardíaca en el último año. La función renal es normal (TFG 65 mL/min/1.73 m^2). Se plantea intensificar tratamiento para reducir riesgo de hospitalización.

Pregunta clínica:

¿Está indicado iniciar un inhibidor de SGLT2? ¿Cuál sería la mejor opción y con qué beneficios?

Respuesta:

Sí, está indicado. Se puede iniciar dapagliflozina 10 mg una vez al día, dado que:

- El paciente tiene ICFEr (FEVI ≤ 40%) con síntomas persistentes.
- Estudios como DAPA-HF han demostrado que en pacientes como este se reduce la mortalidad CV y las hospitalizaciones por IC.
- El beneficio es independiente del control glucémico.

Caso clínico 2: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad

Paciente: Mujer de 72 años, con obesidad (IMC 33), hipertensión y enfermedad renal crónica estadio 2 (TFG 55 mL/min/1.73 m²). Refiere disnea leve al subir escaleras y fatiga crónica. No tiene diagnóstico de diabetes. El ecocardiograma muestra **fracción de** eyección del 60% y disfunción diastólica grado II.

Diagnóstico: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp), NYHA clase II.

Tratamiento actual:

- Losartán 50 mg/día
- Hidroclorotiazida 25 mg/día
- Control dietario y ejercicio supervisado

Situación: Se desea iniciar una terapia que reduzca el riesgo de hospitalización por IC y mejore la capacidad funcional, sin empeorar la función renal ni causar hipoglucemia.

Pregunta clínica:

¿Se justifica el uso de un iSGLT2 en este contexto?

Respuesta:

Sí. Puede iniciarse empagliflozina 10 mg una vez al día, ya que:

- Estudios como EMPEROR-Preserved han demostrado reducción de hospitalización en pacientes con IC-FEp, incluso sin diabetes.
- Tiene un perfil renal seguro en TFG > 30 mL/min/1.73 m².
- No causa hipoglucemia en pacientes no diabéticos.

3.3 Farmacología cardiovascular en insuficiencia renal, ancianos y embarazo

El tratamiento farmacológico de las enfermedades cardiovasculares en poblaciones especiales como los pacientes con insuficiencia renal, los adultos mayores y las mujeres embarazadas representa uno de los mayores retos en la práctica clínica. Estas condiciones modifican profundamente la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos, alterando su absorción, distribución, metabolismo y eliminación, y aumentando el riesgo de efectos adversos, toxicidad o ineficacia terapéutica (Katzung et al., 2021).

En la insuficiencia renal, por ejemplo, se ve comprometida la eliminación de múltiples fármacos utilizados en cardiología, como los betabloqueadores, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), los diuréticos y ciertos antiarrítmicos, lo que requiere ajustes de dosis, selección cuidadosa de medicamentos y una monitorización constante de parámetros clínicos y bioquímicos (Kiberd & Lim, 2022).

En el paciente geriátrico, los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento —como la disminución del aclaramiento renal, la pérdida de masa muscular, la mayor sensibilidad a ciertos fármacos y la frecuente presencia de comorbilidades y polifarmacia— exigen una valoración integral que combine criterios clínicos, funcionales y sociales.

Por otro lado, el embarazo constituye un estado fisiológico particular en el cual el manejo de patologías cardiovasculares, como la hipertensión gestacional o la preeclampsia, debe realizarse con fármacos seguros para la madre y el feto. Algunos medicamentos comúnmente utilizados en población general, como los IECA o los ARA II, están contraindicados por su potencial teratogénico, por lo que se deben emplear alternativas seguras como la metildopa o el labetalol (Miele et al., 2020).

Este capítulo se estructura en tres secciones principales: la primera aborda los ajustes de dosis y consideraciones en insuficiencia renal, la segunda analiza las particularidades farmacológicas en el paciente geriátrico, y la tercera presenta el manejo de la hipertensión durante el embarazo, apoyado en la evidencia más reciente. El objetivo es

proporcionar una guía actualizada y basada en la práctica clínica para el uso racional de los medicamentos cardiovasculares en estos grupos vulnerables, mejorando la eficacia terapéutica y reduciendo el riesgo de eventos adversos.

3.3.1 Ajustes de dosis y consideraciones en insuficiencia renal

La insuficiencia renal, aguda o crónica, altera significativamente la farmacocinética de numerosos fármacos cardiovasculares. La disminución del filtrado glomerular, la alteración del metabolismo renal y la acumulación de metabolitos activos pueden generar efectos tóxicos severos si no se realizan los ajustes adecuados de dosis. Además, algunos medicamentos pueden agravar la disfunción renal, lo cual requiere una vigilancia estricta y un enfoque terapéutico personalizado.

El ajuste de la dosificación no solo depende del aclaramiento de creatinina estimado (ClCr o eGFR), sino también de la unión a proteínas plasmáticas, del volumen de distribución, de la presencia de metabolitos activos y de la posibilidad de que el fármaco sea dializable. La elección adecuada del medicamento y su dosis puede reducir la morbilidad y mejorar los desenlaces cardiovasculares sin comprometer la función renal residual. (Zhuang et al., 2019)

Principios generales para el ajuste de dosis en insuficiencia renal

La insuficiencia renal afecta múltiples aspectos de la farmacocinética: desde la filtración glomerular hasta la secreción tubular y la reabsorción. Esta disfunción genera una alteración en la eliminación de fármacos y puede incrementar el riesgo de toxicidad si no se ajustan adecuadamente

las dosis. Para prevenir complicaciones y garantizar eficacia terapéutica, se deben seguir principios clave que guíen el uso racional de fármacos en estos pacientes:

1. Evaluación precisa de la función renal

El primer paso fundamental es estimar con precisión el grado de deterioro de la función renal. Esto permite identificar si un medicamento se puede administrar, requiere ajuste de dosis o está contraindicado.

- **Fórmulas utilizadas**:

– **Cockcroft-Gault**: estima el aclaramiento de creatinina (ClCr), útil para ajustar dosis de fármacos. (Cockcroft & Gault, 1976)

$$\text{ClCr} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)} \times 0.85 \text{ (si mujer)}}{72 \times \text{Cr sérica (mg/dL)}}$$

– **CKD-EPI o MDRD**: utilizadas para estimar la TFG (tasa de filtración glomerular), especialmente para diagnóstico y estadificación de la enfermedad renal crónica (ERC), aunque menos prácticas para ajustes posológicos (Levey et al., 2009).

- **Consideraciones clínicas**:

– En ancianos o personas con masa muscular reducida, la creatinina puede subestimar el daño renal.

– En insuficiencia renal aguda (IRA), estos métodos pueden ser inexactos debido a fluctuaciones rápidas de la función renal. En

esos casos, se recomienda monitorización diaria de la creatinina y del balance hídrico, y ajustes progresivos con base en respuesta clínica.

2. Determinar si el fármaco se elimina por vía renal

El segundo paso consiste en conocer el grado de eliminación renal del fármaco y sus metabolitos. Aquellos medicamentos que se eliminan principalmente por el riñón presentan un riesgo elevado de acumulación y toxicidad en pacientes con disfunción renal.

- **Fármacos con eliminación renal predominante**: digoxina, atenolol, enoxaparina, sotalol, ciertos antibióticos.
- **Fármacos con metabolismo hepático**: carvedilol, amlodipino, verapamilo, los cuales son generalmente más seguros en IRC.

Se recomienda consultar bases de datos específicas de farmacocinética clínica (como Lexicomp®, UpToDate®, o bases hospitalarias institucionales) para verificar la fracción de eliminación renal de cada principio activo.

3. Evaluar el potencial de toxicidad del fármaco o sus metabolitos

En insuficiencia renal, algunos medicamentos pueden tener metabolitos activos que también se eliminan por vía renal. Aunque el fármaco principal tenga metabolismo hepático, la acumulación de sus metabolitos puede ocasionar efectos adversos significativos.

Ejemplos:

- Meperidina: produce normeperidina, un metabolito neurotóxico.
- Procainamida: genera N-acetilprocainamida (NAPA), que se acumula en IRC y puede provocar arritmias.

Por tanto, se debe valorar no solo la farmacocinética del fármaco original, sino también la de sus metabolitos.

4. Considerar el volumen de distribución (Vd) y la unión a proteínas plasmáticas

En pacientes con insuficiencia renal, se producen alteraciones en la distribución de los medicamentos:

- **Hipoalbuminemia:** aumenta la fracción libre de fármacos altamente ligados a proteínas (como la furosemida o la fenitoína), lo que puede incrementar la actividad farmacológica y la toxicidad.
- **Cambios en el volumen de distribución:** en estados edematosos o con sobrecarga de volumen, el Vd puede aumentar, especialmente para fármacos hidrofílicos, como aminoglucósidos y digoxina.

Esto exige ajustes no solo en la dosis de mantenimiento, sino también en la dosis de carga, si se requiere.

5. Ajustar la dosis, el intervalo o ambos

Una vez determinada la necesidad de ajuste, existen dos estrategias principales:

- **Reducir la dosis manteniendo el intervalo**: útil para mantener concentraciones plasmáticas más estables.
- **Aumentar el intervalo manteniendo la dosis**: puede ser preferible en medicamentos con efecto dependiente de concentración o con toxicidad asociada a picos elevados.

Ejemplo: En un paciente con TFG de 25 ml/min, se puede administrar enoxaparina a 1 mg/kg cada 24 horas en vez de cada 12 horas, para evitar acumulación.

6. Considerar la dializabilidad del fármaco

En pacientes en diálisis, es importante saber si un fármaco es removido durante el procedimiento:

- Factores que influyen en la dializabilidad:

– Bajo peso molecular

– Bajo volumen de distribución

– Baja unión a proteínas plasmáticas

– Alta solubilidad en agua

- Ejemplo:

- Digoxina: no es dializable.
- Aminoglucósidos: sí se eliminan por diálisis.

Algunos medicamentos requieren una dosis suplementaria post-diálisis, mientras que otros no se reponen.

7. Monitorización clínica y de niveles plasmáticos

Finalmente, la farmacoterapia en insuficiencia renal debe ir acompañada de un seguimiento clínico continuo, incluyendo:

- Evaluación de respuesta terapéutica (presión arterial, frecuencia cardíaca, síntomas).
- Monitoreo de efectos adversos (hiperkalemia, bradicardia, hipotensión, arritmias).
- Medición de niveles plasmáticos en medicamentos con estrecho margen terapéutico: digoxina, amiodarona, anticoagulantes orales directos (DOACs), etc.



Figura 25. Principios para el ajuste de dosis en insuficiencia renal.

Ajustes por grupo farmacológico en insuficiencia renal

El uso racional de medicamentos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal exige conocer las vías de eliminación, los metabolitos activos, el riesgo de toxicidad y la necesidad de ajustes

posológicos. A continuación, se describe el abordaje terapéutico por grupos.

1. Betabloqueadores

Los betabloqueadores son esenciales en el manejo de la hipertensión, insuficiencia cardíaca y arritmias. Sin embargo, difieren ampliamente en sus características farmacocinéticas.

- **Atenolol y Nadolol**:
  - Eliminación renal casi completa.
  - En IRC moderada a severa, la vida media se prolonga considerablemente.
  - Requieren reducción de dosis y prolongación del intervalo.
  - Riesgo de bradicardia, bloqueo AV y depresión miocárdica si no se ajustan.
- **Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol**:
  - Metabolismo hepático predominante.
  - Carvedilol tiene baja excreción renal (<2%) y es preferible en IRC avanzada.
  - Metoprolol, aunque parcialmente eliminado por el riñón, no suele requerir ajuste.

Recomendación clínica: En pacientes con TFG <30 ml/min, preferir betabloqueadores con metabolismo hepático como carvedilol o metoprolol.

2. Inhibidores de la ECA (IECA) y Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)

Estos fármacos son nefroprotectores a largo plazo, pero pueden empeorar transitoriamente la función renal al reducir la presión de filtración glomerular, especialmente en pacientes con estenosis bilateral de arterias renales, deshidratación o uso simultáneo de AINEs.

- **Enalapril, Lisinopril**:
  - Eliminación renal significativa.
  - Aumenta el riesgo de hipercalcemia y deterioro de función renal.
  - Se recomienda iniciar con dosis bajas y monitorear creatinina y potasio 3-7 días después de cada ajuste.
- **Losartán, Valsartán, Irbesartán**:
  - Eliminación mixta hepática y renal.
  - Tienen menor riesgo que los IECA de tos seca, pero igual riesgo de hipercalcemia.

Recomendación clínica: Usar con precaución en ERC moderada (TFG 30–60 ml/min); en IRC severa (TFG <30 ml/min), evaluar riesgo-beneficio y evitar combinaciones con diuréticos ahorradores de potasio.

3. Diuréticos

Son fundamentales en el control de volumen, hipertensión y edema. Su eficacia y seguridad están condicionadas por el grado de función renal.

- **Tiazidas (Hidroclorotiazida, Clortalidona)**:

– Ineficaces en TFG <30 ml/min.

– Útiles en combinación con diuréticos de asa en IRC moderada.

- **Diuréticos de Asa (Furosemida, Bumetanida)**:

– Mantienen eficacia en TFG <30 ml/min.

– Requieren aumento progresivo de dosis en función del grado de disfunción renal.

– Riesgo de **hipovolemia, hipocalemia, alcalosis metabólica**.

- **Espironolactona, Eplerenona (antagonistas de aldosterona)**:

– Excreción renal; riesgo elevado de hipercalcemia,

– Contraindicados si potasio >5.0 mmol/L o TFG <30 ml/min.

Recomendación clínica: En IRC avanzada, preferir furosemida; evitar tiazidas solas; usar espironolactona solo si hay monitorización estrecha de potasio y función renal.

4. Digitálicos (Digoxina)

- Eliminación renal directa: hasta 70–80% sin metabolizar.

- Volumen de distribución reducido en IRC → mayor riesgo de acumulación.
- La ventana terapéutica es estrecha (0.5–0.9 ng/mL).
- Toxicidad digital se manifiesta con náuseas, visión borrosa, arritmias ventriculares y bloqueo AV.

Recomendación clínica: Reducir dosis (50–70% del total), espaciar intervalo, y monitorizar niveles plasmáticos. Evitar si no se puede controlar adecuadamente.

5. Antagonistas del calcio

Son fármacos seguros en pacientes con disfunción renal, ya que se metabolizan extensamente por el hígado.

- **Dihidropiridinas (Amlodipino, Nifedipino)**:
  - No requieren ajuste.
  - Bien tolerados, incluso en estadios avanzados de ERC.
- **No dihidropiridinas (Verapamilo, Diltiazem)**:
  - También seguros, pero deben usarse con precaución en pacientes con disfunción ventricular o bloqueo AV.

Recomendación clínica: Son una excelente opción antihipertensiva y antianginosa en pacientes con insuficiencia renal.

6. Anticoagulantes

- **Heparina no fraccionada (HNF)**:

– No requiere ajuste; preferida en IRC terminal.

– Vida media corta, monitoreo con TTPa.

- **Heparinas de bajo peso molecular (HBPM, ej. Enoxaparina)**:

– Eliminación renal.

– Riesgo elevado de sangrado en TFG <30 ml/min.

– Requiere reducción a 1 mg/kg cada 24 h (tratamiento) o 20–30 mg diarios (profilaxis).

- **Anticoagulantes orales directos (DOACs)**:

– **Dabigatrán**: contraindicado si TFG <30 ml/min.

– **Rivaroxabán y Apixabán**: ajuste necesario según la TFG.

– Monitoreo limitado; riesgo de acumulación.

Recomendación clínica: Preferir HNF o warfarina en IRC avanzada. Si se usan DOACs, ajustar cuidadosamente o evitar si TFG <15–30 ml/min según el agente.

7. Antiarrítmicos

- **Amiodarona**:

– Eliminación hepática, vida media prolongada (>30 días).

- No requiere ajuste renal, pero puede generar toxicidad pulmonar, tiroidea y hepática.

- **Sotalol**:

- Eliminación renal directa.

- Riesgo elevado de prolongación del QT y torsades de pointes en IRC.

- Requiere reducción de dosis o evitarse si TFG <40 ml/min.

Recomendación clínica: Preferir amiodarona en IRC avanzada si es necesario un antiarrítmico de clase III.

Ajustes Farmacológicos En Insuficiencia Renal

Tabla 59. Ajustes Farmacológicos En Insuficiencia Renal.

Grupo farmacológico	Fármaco	Eliminación renal	¿Requiere ajuste?	Comentarios clínicos
Betabloqueadores	Atenolol	Alta	Sí	Preferir alternativas con metabolismo hepático
Betabloqueadores	Carvedilol	Baja	No	Seguro en IRC
IECA	Enalapril	Moderada	Sí	Riesgo de hiperkalemia, iniciar con dosis bajas

ARA II	Losartán	Moderada	Sí	Monitorear potasio y creatinina
Diuréticos	Hidroclorotiazida	Baja	No eficaz en TFG <30	Ineficaz en TFG <30 ml/min
Diuréticos	Furosemida	Moderada	A veces	Útil en IRC avanzada, ajustar dosis según respuesta
Diuréticos	Espironolactona	Baja	Sí	Evitar si K+ >5 o TFG <30
Digitálicos	Digoxina	Alta	Sí	Monitorear niveles plasmáticos, alto riesgo de toxicidad
Antagonistas del calcio	Amlodipino	Baja	No	Seguro en insuficiencia renal
Antagonistas del calcio	Verapamilo	Baja	No	Precaución en disfunción cardiaca o hepática
Anticoagulantes	Heparina no fraccionada	No	No	Primera elección en IRC terminal
Anticoagulantes	Enoxaparina	Alta	Sí	Reducir dosis en TFG <30
Anticoagulantes	Apixabán	Moderada	Sí	Contraindicado en TFG

				<15–30 según el caso
Antiarrítmicos	Amiodarona	No	No	No requiere ajuste, vigilar toxicidad extracardíaca
Antiarrítmicos	Sotalol	Alta	Sí	Riesgo de torsades de pointes, evitar si TFG <40

Fuente: Elaboración propia.

La insuficiencia renal modifica de forma sustancial la farmacocinética de muchos medicamentos cardiovasculares, lo que puede comprometer la seguridad y eficacia del tratamiento. Un enfoque racional, basado en la evaluación precisa de la función renal, el conocimiento detallado de la eliminación y toxicidad de los fármacos, y una monitorización clínica constante, permite optimizar la terapia y reducir riesgos en estos pacientes vulnerables.

El clínico debe apoyarse en herramientas como tablas de ajuste de dosis, ecuaciones de filtrado glomerular y guías terapéuticas actualizadas, personalizando siempre el tratamiento a la situación clínica individual. El uso prudente de los medicamentos puede marcar la diferencia en la progresión de la enfermedad y en los desenlaces cardiovasculares.

3.3.2 Particularidades en el paciente geriátrico

El envejecimiento poblacional ha incrementado notablemente la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en los adultos mayores,

convirtiéndolos en una población prioritaria para la farmacoterapia cardiovascular. Sin embargo, el manejo farmacológico en el paciente geriátrico presenta desafíos únicos debido a los múltiples cambios fisiológicos, metabólicos y funcionales asociados con la edad.

En el anciano, la farmacocinética de los medicamentos puede alterarse significativamente: la absorción intestinal puede ralentizarse, la distribución se modifica por cambios en la masa corporal y el agua total, el metabolismo hepático puede disminuir y la excreción renal se reduce progresivamente con la edad, incluso en ausencia de enfermedad renal manifiesta. Además, la farmacodinamia también sufre variaciones: los receptores y su sensibilidad cambian, lo que modifica la respuesta clínica a dosis habituales.

Estos factores, sumados a la frecuente polifarmacia, las comorbilidades, la fragilidad y el riesgo de caídas o eventos adversos, obligan al prescriptor a adoptar un enfoque personalizado, cauteloso y dinámico. En el paciente geriátrico no solo importa qué medicamento se prescribe, sino cómo, cuándo y en qué dosis se administra, así como la valoración continua de sus efectos terapéuticos y adversos.

El presente subtema aborda los aspectos clínico-farmacológicos más relevantes en la prescripción cardiovascular en adultos mayores, destacando principios como el ajuste de dosis, la deprescripción selectiva, el uso de escalas como Beers y STOPP/START, y recomendaciones específicas por clase farmacológica. El objetivo es proporcionar herramientas prácticas para optimizar la farmacoterapia en

esta población vulnerable, minimizando riesgos y mejorando la calidad de vida.

Alteraciones farmacodinámicas en el paciente geriátrico

La farmacodinamia se refiere al efecto que ejerce un fármaco sobre el organismo, incluyendo el mecanismo de acción, la intensidad de respuesta y los efectos adversos. En los adultos mayores, los cambios asociados al envejecimiento afectan significativamente la respuesta de los tejidos a los medicamentos, lo que puede traducirse en una mayor sensibilidad o una disminución de la eficacia terapéutica, dependiendo del sistema blanco y del tipo de fármaco.

1. Cambios en receptores y sistemas de señalización

- Reducción en el número de receptores: con la edad, ciertos receptores, como los β-adrenérgicos, tienden a reducirse en número o afinidad, lo que puede disminuir la respuesta a fármacos como los agonistas β (ej. isoproterenol o salbutamol).

- Alteración de la sensibilidad de receptores: en otros casos, la sensibilidad puede aumentar, como ocurre con los receptores del sistema nervioso central, lo que explica la mayor susceptibilidad a efectos adversos de benzodiacepinas, antipsicóticos o opioides en el anciano.

- Desacoplamiento de cascadas intracelulares: con el envejecimiento, puede alterarse la transducción de señales, lo que modifica la eficacia de la respuesta celular al estímulo farmacológico.

2. **Mayor sensibilidad a ciertos fármacos cardiovasculares**

- **Digoxina**: los ancianos tienen mayor riesgo de efectos tóxicos a concentraciones terapéuticas habituales, debido tanto a cambios farmacocinéticos como farmacodinámicos (aumento de sensibilidad miocárdica).

- **Antihipertensivos**: pueden producir hipotensión más intensa o prolongada por alteración del tono vascular y reflejos barorreceptores disminuidos.

- **Anticoagulantes**: mayor riesgo de sangrado con dosis estándar, incluso con parámetros de coagulación aparentemente normales, debido a una menor reserva hemostática y fragilidad vascular.

- **Diuréticos**: más propensos a desequilibrios hidroelectrolíticos, como hiponatremia e hipokalemia, por menor capacidad renal de adaptación.

3. **Menor respuesta a ciertos fármacos**

- **Agonistas β-adrenérgicos**: como el salbutamol o la dobutamina, tienen eficacia reducida en el anciano, tanto por pérdida de receptores como por menor sensibilidad.

- **Respuesta limitada a vasodilatadores**: puede deberse a alteración del endotelio o rigidez arterial aumentada, lo que atenúa la acción de fármacos como los nitratos o inhibidores de canales de calcio.

4. Disminución de mecanismos homeostáticos

Los mecanismos fisiológicos que normalmente amortiguan los efectos farmacológicos, como la taquicardia refleja o la vasoconstricción compensatoria, se encuentran deteriorados. Esto potencia el riesgo de efectos adversos como:

- Hipotensión ortostática.
- Síncope.
- Trastornos del equilibrio.
- Caídas.

5. Mayor vulnerabilidad al síndrome de cascada farmacológica

Debido a respuestas atípicas o exageradas, los efectos secundarios de un fármaco pueden ser malinterpretados como una nueva enfermedad, lo que lleva a la prescripción de nuevos medicamentos innecesarios ("prescripción en cascada"). Ejemplo clásico: hipotensión inducida por un antihipertensivo interpretada como vértigo de causa vestibular → prescripción de antivertiginosos → sedación → caídas.

La regla de oro en farmacodinámica geriátrica es:

"Empieza bajo, ve lento, evalúa seguido, y detente si es necesario."

Es esencial realizar valoraciones frecuentes de la respuesta terapéutica, efectos adversos y funcionalidad del paciente, más allá de los parámetros farmacológicos tradicionales.

Alteraciones farmacocinéticas en el paciente geriátrico

La farmacocinética describe el recorrido que sigue un fármaco en el organismo: absorción, distribución, metabolismo y excreción. En los adultos mayores, los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento pueden modificar cada una de estas fases, afectando la biodisponibilidad, la concentración plasmática, la vida media del fármaco y su eliminación. Estos cambios deben considerarse cuidadosamente para evitar sobredosificación, toxicidad o pérdida de eficacia.

1. Absorción

La absorción gastrointestinal suele mantenerse relativamente conservada con la edad, pero pueden existir factores que la afecten indirectamente.

Disminución de la motilidad gastrointestinal y del flujo esplácnico.

Reducción de la secreción gástrica (hipoclorhidria): puede alterar la solubilidad de fármacos dependientes del pH (ej. calcio, hierro, ketoconazol).

Uso frecuente de inhibidores de bomba de protones o antiácidos: altera la biodisponibilidad de ciertos medicamentos.

Retraso en el vaciamiento gástrico: puede modificar el inicio de acción de algunos fármacos de liberación rápida.

Importante: aunque la absorción total no suele cambiar significativamente, sí puede alterarse la velocidad de absorción, afectando el perfil farmacocinético en tiempo.

2. Distribución

El envejecimiento modifica la composición corporal, lo que afecta directamente el volumen de distribución (Vd) de los medicamentos.

- ↑ Grasa corporal: aumenta la distribución de fármacos lipofílicos (ej. diazepam, amiodarona), prolongando su vida media y efectos.
- ↓ Agua corporal total: reduce el Vd de fármacos hidrofílicos (ej. aminoglucósidos, digoxina), elevando su concentración plasmática.
- ↓ Albúmina plasmática: menor capacidad de unión de fármacos ácidos (ej. warfarina, fenitoína), aumentando la fracción libre activa.
- ↑ α1-glicoproteína ácida: puede aumentar la unión de fármacos básicos, reduciendo su fracción libre.

Consecuencia clínica: en el anciano, es común observar niveles plasmáticos más altos de ciertos fármacos con respuesta más intensa o duradera.

3. Metabolismo

El metabolismo hepático de los fármacos se realiza principalmente por las enzimas del citocromo P450. Con la edad:

- ↓ Flujo hepático (hasta 40%): reduce la depuración de fármacos de alto efecto de primer paso (ej. propranolol, verapamilo).
- ↓ Actividad de ciertas isoenzimas hepáticas (fase I): especialmente oxidación, hidroxilación y desaminación.
- Mantenimiento de la fase II (conjugación): procesos como glucuronidación y sulfatación se mantienen relativamente estables.

Ejemplo clínico: los adultos mayores pueden presentar concentraciones más elevadas de fármacos como diazepam o propranolol, debido a metabolismo hepático más lento.

4. Excreción

La función renal disminuye progresivamente con la edad, incluso en ausencia de patología renal evidente. Esto afecta la eliminación de numerosos medicamentos y es el principal motivo de ajuste de dosis en el adulto mayor.

- ↓ Tasa de filtración glomerular (TFG): se reduce 1 mL/min/año a partir de los 40 años aproximadamente.
- ↓ Flujo plasmático renal y número de nefronas funcionales.
- ↓ Secreción tubular.

La creatinina sérica puede mantenerse en rango normal debido a menor masa muscular, ocultando el deterioro renal. Por eso se recomienda

estimar el aclaramiento de creatinina (ClCr) con fórmulas como Cockcroft-Gault.

Resumen clínico

Tabla 60. Resumen clínico.

Fase farmacocinética	**Cambios en el anciano**	**Implicación terapéutica**
Absorción	Ligeramente alterada	Inicio de acción más lento en algunos fármacos
Distribución	↑ Grasa, ↓ agua, ↓ albúmina	↑ vida media de fármacos lipofílicos; mayor fracción libre de fármacos ácidos
Metabolismo	↓ Flujo hepático, ↓ fase I	Riesgo de acumulación; ajustar fármacos con alto metabolismo hepático
Excreción	↓ TFG y secreción tubular	Ajustar dosis de fármacos renales (ej. digoxina, litio, aminoglucósidos)

Fuente: Elaboración propia.

Principios de prescripción en el paciente geriátrico cardiovascular

La prescripción en adultos mayores con enfermedades cardiovasculares debe ser individualizada, conservadora y centrada en el paciente, considerando no solo la patología, sino también el estado funcional, cognitivo y social. A diferencia de adultos jóvenes, en los ancianos el riesgo de efectos adversos y de interacciones medicamentosas es significativamente mayor, por lo que el enfoque terapéutico debe equilibrar cuidadosamente el beneficio clínico con el riesgo potencial.

1. Principio de “empezar bajo y avanzar lento”

"Start low, go slow"

Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja eficaz posible, especialmente en medicamentos con margen terapéutico estrecho o efectos adversos significativos (ej. digoxina, betabloqueadores, bloqueadores del calcio).

El aumento gradual permite observar tolerancia, efectos adversos y respuesta clínica antes de alcanzar la dosis estándar.

Este principio es esencial para prevenir hipotensión, bradicardia, caídas, confusión o toxicidad.

2. Valorar siempre la relación riesgo-beneficio

No todo medicamento útil en teoría es conveniente en la práctica para un adulto mayor.

Considerar la esperanza de vida, el estado funcional, la polifarmacia y los objetivos terapéuticos.

Evitar tratamientos preventivos de largo plazo si no hay beneficio clínico esperable o si su implementación compromete la calidad de vida.

Ejemplo: Evitar estatinas en pacientes frágiles o con deterioro cognitivo avanzado y expectativa de vida limitada.

3. Evitar la polifarmacia innecesaria

- La polifarmacia (uso de ≥5 fármacos) es frecuente en ancianos y se asocia a:

– Mayor riesgo de reacciones adversas.

- Interacciones medicamentosas.
- Deterioro funcional y cognitivo.
- Adherencia terapéutica reducida.

Recomendación: revisar la lista de medicamentos en cada consulta y aplicar criterios de deprescripción si es posible.

4. Utilizar herramientas de apoyo a la prescripción segura

- Criterios de Beers (American Geriatrics Society): listan fármacos potencialmente inapropiados en adultos mayores.
- Criterios STOPP/START:
  - STOPP: medicamentos que deberían evitarse.
  - START: medicamentos que deberían considerarse en determinadas situaciones clínicas.

Estas herramientas ayudan a identificar errores frecuentes de prescripción y omisión.

5. Monitorizar estrechamente la respuesta y los efectos adversos

- En el paciente geriátrico es fundamental valorar regularmente:
  - La presión arterial y frecuencia cardíaca.
  - Parámetros bioquímicos (electrolitos, creatinina, INR, etc.).

- Cambios funcionales o mentales posteriores al inicio de tratamiento.

Lo que en un adulto joven puede pasar inadvertido, en un anciano puede desencadenar caídas, síncopes, delirio o descompensación general.

6. Involucrar al paciente y/o cuidador en la toma de decisiones

- La adherencia mejora cuando el paciente comprende el motivo del tratamiento y percibe beneficios reales.
- Es fundamental explicar con claridad los objetivos terapéuticos, posibles efectos adversos y cuándo consultar.

7. Priorizar fármacos con menor perfil de riesgo

- Entre dos alternativas terapéuticas eficaces, preferir la que tenga:

- Menor frecuencia de reacciones adversas.
- Menor interacción con otros medicamentos.
- Dosis única diaria.
- Formulación simple (evitar combinaciones complejas o formas difíciles de administrar).

Tabla 61. Principios de prescripción en el paciente geriátrico

Principio de prescripción	Aplicación clínica
Empezar bajo, avanzar lento	Iniciar con la dosis mínima eficaz y ajustar progresivamente
Evaluar riesgo-beneficio	Considerar estado funcional, comorbilidades y expectativa de vida
Evitar polifarmacia innecesaria	Eliminar medicamentos innecesarios o duplicados
Usar criterios Beers / STOPP-START	Identificar medicamentos inapropiados o ausentes
Monitorizar estrechamente	Vigilar signos vitales, bioquímica y funcionalidad regularmente
Involucrar al paciente/cuidador	Explicar el tratamiento y promover la adherencia
Elegir fármacos más seguros	Preferir alternativas con menor perfil de riesgo y dosificación simple

Fuente: Elaboración propia.

Enfoque terapéutico integral en el paciente geriátrico cardiovascular

El abordaje terapéutico de las enfermedades cardiovasculares en el adulto mayor exige una visión integral que trascienda la mera prescripción de fármacos. La mayoría de los pacientes geriátricos presentan múltiples comorbilidades, polifarmacia, alteraciones funcionales, deterioro cognitivo y una fisiología cambiante que modifica profundamente la respuesta a los tratamientos.

En este contexto, el objetivo del tratamiento no siempre es la normalización estricta de parámetros clínicos (como la presión arterial o la frecuencia cardíaca), sino más bien preservar la funcionalidad, prevenir eventos adversos y mejorar la calidad de vida. Esto implica

adaptar las metas terapéuticas, ser prudentes con la intensificación farmacológica y evaluar continuamente la tolerancia a los tratamientos.

El enfoque terapéutico debe ser:

- Individualizado, considerando el estado funcional, cognitivo y social del paciente.
- Pragmático, priorizando medicamentos con mejor perfil de seguridad y menor complejidad posológica.
- Dinamizado por reevaluación continua, mediante monitoreo de efectos deseados y adversos, y ajuste según evolución.
- Orientado a la deprescripción cuando sea necesario, reduciendo la carga farmacológica sin comprometer el control clínico.

Se recomienda incorporar herramientas clínicas como los criterios Beers, STOPP/START, escalas de fragilidad, y considerar los deseos del paciente o su entorno familiar en la toma de decisiones compartidas.

En síntesis, el tratamiento cardiovascular en geriatría debe equilibrar la ciencia farmacológica con el arte de cuidar, reconociendo que menos puede ser más en una población donde la vulnerabilidad y la heterogeneidad son la norma.

Tabla 62. Fármacos cardiovasculares preferidos o contraindicados en pacientes geriátricos

Grupo farmacológico	Fármacos preferidos	Fármacos a evitar o usar con precaución	Comentarios clínicos
IECA / ARA II	Enalapril, Losartán	En IRC avanzada o con hiperK no controlada	Útiles en IC y nefroprotección, requieren control de K+ y creatinina
Betabloqueadores	Metoprolol, Bisoprolol	Atenolol (acumula en IRC), Propranolol (lipofílico)	Iniciar con dosis baja, riesgo de bradicardia y caídas
Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida, Indapamida	Dosis altas por riesgo de hiponatremia	Eficaces en HTA sistólica aislada
Diuréticos de asa	Furosemida	Uso crónico sin indicación clara	Riesgo de deshidratación, hipotensión y caídas
Antagonistas de aldosterona	Espironolactona (TFG >30 y K+ <5)	En IRC avanzada o con hiperK persistente	Riesgo elevado de hiperkalemia
Antagonistas del calcio	Amlodipino	Nifedipino de liberación rápida	Amlodipino es seguro, evita hipotensión brusca
Digoxina	Dosis baja ajustada por función renal	Dosis estándar, especialmente en mujeres delgadas	Alta sensibilidad, riesgo de toxicidad
Amiodarona	Uso puntual con vigilancia	Uso crónico sin control	Riesgo de toxicidad tiroidea,

			hepática y pulmonar
Anticoagulantes orales	Apixabán, Warfarina	Dabigatrán en IRC; dosis estándar en >80 años	Ajustar según función renal y riesgo de caídas
Antiagregantes	AAS 75–100 mg	Combinaciones prolongadas AAS + Clopidogrel	Riesgo gastrointestinal, usar gastroprotección si es necesario

Fuente: Elaboración propia.

1. Manejo farmacológico de la hipertensión durante el embarazo

La hipertensión durante el embarazo representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materno-fetal a nivel mundial. Afecta aproximadamente al 5-10% de las gestaciones y puede manifestarse como hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia o hipertensión crónica con o sin sobreimposición. Cada una de estas entidades plantea desafíos terapéuticos distintos, pero todas comparten una característica crítica: la necesidad de preservar la salud tanto de la madre como del feto, lo que restringe significativamente el uso de ciertos fármacos.

El tratamiento farmacológico debe basarse en una cuidadosa selección de antihipertensivos con eficacia comprobada y perfil de seguridad fetal favorable, evitando aquellos con potencial teratogénico, efectos adversos fetales o alteraciones en la perfusión uteroplacentaria. Por ejemplo, fármacos ampliamente utilizados en la práctica habitual como

los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) y los inhibidores directos de la renina están contraindicados en todas las etapas del embarazo, debido a su asociación con malformaciones congénitas, oligoamnios, insuficiencia renal fetal y muerte neonatal.

Los medicamentos considerados de primera línea en el embarazo incluyen la metildopa, el labetalol y la nifedipina de liberación prolongada, debido a su amplia experiencia de uso, eficacia moderada y bajo riesgo de efectos adversos fetales. En casos graves o en crisis hipertensivas, se recurre a agentes de acción rápida como el labetalol intravenoso o la hidralazina, especialmente en el contexto de preeclampsia severa o eclampsia.

El manejo farmacológico debe acompañarse de un enfoque integral que incluya monitoreo estrecho de la presión arterial, evaluación periódica del estado fetal, prevención de complicaciones como el síndrome HELLP, y una planificación cuidadosa del momento y vía del parto.

Este subtema aborda los fundamentos del tratamiento farmacológico de la hipertensión en el embarazo, revisando las indicaciones específicas, dosis recomendadas, perfiles de seguridad, contraindicaciones absolutas y relativa de los principales antihipertensivos, con base en las guías internacionales actualizadas y la práctica clínica basada en la evidencia.

Clasificación de la hipertensión durante el embarazo

La hipertensión en el embarazo comprende un grupo heterogéneo de trastornos que difieren en su fisiopatología, momento de aparición,

pronóstico y abordaje terapéutico. Una correcta clasificación es esencial para orientar el tratamiento farmacológico y planificar un adecuado seguimiento obstétrico. A continuación, se describen las principales categorías aceptadas internacionalmente:

1. Hipertensión gestacional

- Definición: Presión arterial ≥140/90 mmHg que aparece después de las 20 semanas de gestación, sin presencia de proteinuria ni signos de daño orgánico.
- Diagnóstico: Confirmación en al menos dos mediciones con 4 horas de diferencia.
- Pronóstico: Generalmente benigna si no evoluciona a preeclampsia, pero requiere monitoreo constante.
- Resolución: Se normaliza generalmente en las primeras 12 semanas postparto.

2. Preeclampsia

- Definición: Hipertensión gestacional con uno o más de los siguientes hallazgos:

– Proteinuria ≥300 mg en 24 h o relación proteína/creatinina ≥0.3.

– Trombocitopenia (<100.000/mm^3).

– Elevación de transaminasas hepáticas.

– Insuficiencia renal (creatinina >1.1 mg/dL o duplicación de basal).

- Edema pulmonar.
- Signos de disfunción cerebral o visual.

- **Clasificación de severidad**:

- Preeclampsia sin criterios de severidad: PA controlada, sin daño orgánico.
- Preeclampsia con criterios de severidad: PA ≥160/110 mmHg, compromiso multiorgánico.

3. Eclampsia

- Definición: Aparición de convulsiones tónico-clónicas generalizadas no atribuibles a otras causas, en una paciente con preeclampsia.
- Implicación clínica: Emergencia obstétrica que requiere manejo intensivo y control de crisis con sulfato de magnesio.

4. Hipertensión crónica (preexistente)

- Definición: Hipertensión diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación o conocida previamente.
- Evolución: Puede mantenerse estable o empeorar con el embarazo. Riesgo de sobreimposición de preeclampsia.

5. Preeclampsia sobreimpuesta a hipertensión crónica

- Definición: Paciente con hipertensión crónica que desarrolla proteinuria nueva, elevación de transaminasas, alteraciones hematológicas o daño renal agudo después de la semana 20.
- Riesgo: Alto riesgo de complicaciones maternas y fetales.

Resumen de la clasificación

Tabla 63. Resumen entre los diferentes farmacos.

Tipo de hipertensión	Inicio	Proteinuria	Otros hallazgos	Comentario clínico
Hipertensión gestacional	>20 sem	No	Ausencia de daño órgano blanco	Transitoria en muchos casos
Preeclampsia	>20 sem	Sí o daño órgano	Multisistémica (renal, hepático, hematológico)	Requiere vigilancia activa
Eclampsia	>20 sem	Sí + convulsiones	Neurológica grave	Emergencia obstétrica
Hipertensión crónica	<20 sem o preexistente	Variable	Sin daño nuevo asociado	Control antes y durante el embarazo
Preeclampsia sobreimpuesta a HTA crónica	<20 sem + nuevos hallazgos	Sí o daño órgano	Progresión sobre HTA crónica	Alto riesgo materno-fetal

Fuente: Elaboración propia.

3.3.3 Manejo farmacológico de la hipertensión durante el embarazo

El objetivo del tratamiento antihipertensivo en el embarazo es prevenir complicaciones maternas graves como la eclampsia, el accidente

cerebrovascular y el desprendimiento de placenta, sin comprometer la perfusión uteroplacentaria ni afectar el desarrollo fetal.

El tratamiento farmacológico debe iniciarse cuando la presión arterial sistólica es ≥160 mmHg o la diastólica es ≥110 mmHg (urgencia hipertensiva), y puede considerarse si la presión supera 140/90 mmHg en pacientes con comorbilidades (preeclampsia leve, enfermedad renal, diabetes, etc.).

Fármacos de elección durante el embarazo

Tabla 64. Fármacos de elección durante el embarazo

Fármaco	Dosis recomendada	Comentarios clínicos
Metildopa	250–500 mg VO cada 8–12 h (máx. 3 g/día)	Amplia experiencia; segura para el feto; inicio lento
Labetalol	100–400 mg VO cada 8–12 h (máx. 2.4 g/día)	Efecto rápido; útil en crisis; también en IV
Nifedipina (lib. prolongada)	30–60 mg VO cada 24 h	Buena tolerancia; cuidado con hipotensión aguda
Hidralazina	5–10 mg IV cada 20–30 min (máx. 30 mg/dosis)	Uso en crisis hipertensivas; efecto vasodilatador potente

Fuente: Elaboración propia.

Fármacos contraindicados durante el embarazo

Tabla 65. Fármacos contraindicados durante el embarazo

Fármaco	Riesgo principal
IECA (Enalapril, Lisinopril)	Malformaciones renales, oligoamnios, muerte fetal en 2º y 3º trimestre
ARA II (Losartán, Valsartán)	Igual a los IECA, teratogénicos

Inhibidores directos de renina (Aliskireno)	Contraindicado por teratogenicidad
Diuréticos tiazídicos y de asa	Riesgo de hipoperfusión uteroplacentaria; solo si hay edema severo
Atenolol	Asociado a retraso del crecimiento intrauterino
Propranolol	Puede causar bradicardia fetal y bajo peso al nacer

Fuente: Elaboración propia.

Fármacos útiles en situaciones especiales

Tabla 66. Fármacos útiles en situaciones especiales.

Condición clínica	Fármaco preferido	Comentario
Hipertensión crónica estable	Metildopa, Labetalol	Inicio ambulatorio seguro
Crisis hipertensiva	Labetalol IV, Hidralazina IV, Nifedipina oral	Uso hospitalario urgente
Preeclampsia sin criterios graves	Labetalol, Nifedipina	Monitoreo frecuente de PA y signos de alarma
Preeclampsia con criterios graves	Sulfato de magnesio + Labetalol IV	Sulfato Mg como anticonvulsivante de elección

Fuente: Elaboración propia.

Objetivo terapéutico

- Mantener PA entre 130–155 / 80–105 mmHg (según tolerancia materna y perfusión fetal).
- Evitar disminuciones abruptas de presión, que pueden comprometer el flujo placentario.

- El tratamiento debe ser acompañado por monitoreo fetal, control de proteínas en orina y función hepatorrenal.

Consideraciones adicionales

- La elección del fármaco depende del acceso, experiencia local y perfil clínico.
- En mujeres con hipertensión crónica previa al embarazo, debe realizarse cambio de medicamentos antes de la concepción o tan pronto como se confirme el embarazo.
- El uso de aspirina a dosis bajas (75–150 mg/día) desde la semana 12 puede reducir el riesgo de preeclampsia en embarazadas de alto riesgo (según guías ACOG y NICE).

Efectos adversos, seguimiento y recomendaciones posparto en el manejo de la hipertensión durante el embarazo

Efectos adversos más relevantes de los antihipertensivos usados en el embarazo

Aunque los fármacos seleccionados para tratar la hipertensión gestacional y crónica durante el embarazo tienen un perfil de seguridad favorable, no están exentos de efectos adversos, tanto maternos como fetales. La vigilancia debe ser activa, especialmente cuando se utilizan combinaciones o dosis elevadas.

Tabla 67. Efectos adversos más relevantes.

Fármaco	Efectos adversos maternos	Efectos fetales/neonatales
Metildopa	Sedación, fatiga, depresión, alteraciones hepáticas raras	Generalmente seguro; sin efectos teratogénicos conocidos
Labetalol	Hipotensión, cefalea, bradicardia, náuseas	Posible bradicardia fetal; rara hipoglucemia neonatal
Nifedipina	Rubor, taquicardia refleja, cefalea, edema periférico	Generalmente seguro; riesgo mínimo si se usa adecuadamente
Hidralazina	Hipotensión brusca, taquicardia, cefalea, náuseas	Raramente puede asociarse a trombocitopenia fetal
Sulfato de magnesio	Letargia, debilidad muscular, depresión respiratoria (dosis altas)	Depresión respiratoria neonatal si no se controla bien

Fuente: Elaboración propia.

Nota clínica: El uso simultáneo de nifedipina y sulfato de magnesio puede potenciar los efectos bloqueadores neuromusculares → usar con precaución.

Seguimiento materno y fetal durante el tratamiento

Seguimiento materno

- **Monitoreo de presión arterial**: frecuente, idealmente diario si está hospitalizada o ambulatoriamente 2–3 veces por semana.
- **Evaluación de signos de severidad**:

– Cefalea persistente.

– Dolor epigástrico.

- Alteraciones visuales.
- Oliguria.

- **Laboratorios periódicos**:

- Hemograma (plaquetas).
- Función renal (urea, creatinina).
- Enzimas hepáticas.
- Proteinuria en orina de 24 h o relación proteína/creatinina.

Seguimiento fetal

- Ecografías seriadas para control de crecimiento fetal.
- Doppler de arterias uterinas si hay riesgo de restricción de crecimiento intrauterino.
- Monitorización de bienestar fetal (pruebas no estresantes, perfil biofísico) si hay sospecha de compromiso placentario.

Recomendaciones posparto

El período posparto representa un momento crítico, ya que muchas mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia pueden presentar picos hipertensivos en las primeras 72 horas tras el parto, o incluso semanas después.

1. Monitoreo posparto

- Toma de presión arterial varias veces al día durante las primeras 72 h.
- Seguimiento ambulatorio en los primeros 7–10 días si fue dada de alta tempranamente.
- Reevaluación clínica a las 6 semanas postparto.

2. Ajuste o continuación del tratamiento

- En muchos casos, los antihipertensivos pueden suspenderse progresivamente si la presión arterial se normaliza.
- Si la paciente tiene hipertensión crónica, se debe reevaluar el tratamiento y cambiar a fármacos compatibles con lactancia (ej. enalapril, labetalol, nifedipina, metildopa).

3. Consideraciones sobre lactancia

Tabla 68. Consideraciones.

Fármaco	¿Compatible con lactancia?	Comentario
Metildopa	Sí	Puede causar sedación en madre
Labetalol	Sí	Muy baja concentración en leche materna
Nifedipina	Sí	Compatible, sin efectos adversos descritos
Enalapril	Sí	Aprobado en lactancia por ACOG y OMS

Fuente: Elaboración propia.

4. Evaluación a largo plazo

- Las mujeres con preeclampsia o hipertensión gestacional tienen mayor riesgo de:

– Hipertensión crónica.

– Enfermedad cardiovascular.

– Enfermedad renal a largo plazo.

Recomendación: Continuar con seguimiento anual de presión arterial, función renal y evaluación de factores de riesgo cardiovascular.

Conclusión del subtema

El manejo farmacológico de la hipertensión en el embarazo requiere un equilibrio entre eficacia materna y seguridad fetal. La selección de antihipertensivos debe adaptarse al perfil clínico de la paciente, evitando agentes teratogénicos y monitorizando estrechamente la evolución materno-fetal. El seguimiento posparto es clave para prevenir complicaciones y establecer un plan de salud cardiovascular a largo plazo.



Figura 26. Manejo farmacológico.

3.4 Autoevaluación

Instrucciones:

Responde a las siguientes preguntas basadas en el contenido revisado. Estas te permitirán reflexionar sobre los conceptos clave y su aplicación clínica. Lee cada enunciado cuidadosamente y justifica tus respuestas siempre que sea posible.

I. Opción múltiple

Selecciona la respuesta correcta para cada pregunta.

1. ¿Cuál es el objetivo principal del tratamiento farmacológico en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER)?

   a) Aumentar la poscarga y mejorar la contractilidad
   b) Disminuir síntomas, reducir hospitalizaciones y mejorar la supervivencia
   c) Aumentar la frecuencia cardíaca para mejorar el gasto cardíaco
   d) Incrementar la retención de sodio y agua

2. ¿Cuál de los siguientes fármacos tiene un efecto antagonista de la aldosterona?
   a) Furosemida
   b) Espironolactona
   c) Sacubitrilo
   d) Ivabradina

3. En la insuficiencia cardíaca, la digoxina:
   a) Disminuye la contractilidad ventricular
   b) Aumenta el inotropismo positivo y controla la frecuencia en fibrilación auricular
   c) Bloquea los receptores β1 adrenérgicos
   d) Inhibe la neprilisina

4. ¿Qué mecanismo de acción caracteriza al sacubitrilo/valsartán?
   a) Bloqueo de canales de calcio tipo L
   b) Inhibición dual de la neprilisina y antagonismo del receptor AT1 de angiotensina II
   c) Inhibición de la fosfodiesterasa tipo 3
   d) Bloqueo de receptores β2

5. La ivabradina está indicada en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica cuando:
   a) Presentan fibrilación auricular persistente
   b) El ritmo es sinusal y la frecuencia cardíaca ≥70 lpm a pesar de betabloqueadores
   c) Hay hipotensión severa
   d) Existe bloqueo AV de segundo grado

II. Preguntas abiertas

Responde de manera argumentada.

6. Explica por qué los diuréticos de asa como la furosemida son de elección para el manejo de congestión aguda en la insuficiencia cardíaca.

7. Menciona dos razones clínicas para el uso de antagonistas de la aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca.

8. Describe los principales efectos adversos asociados al uso de digoxina y cómo prevenir su toxicidad.

9. Explica el fundamento de combinar sacubitrilo con valsartán en el tratamiento de la ICFER.

10. Analiza cómo la reducción de la frecuencia cardíaca mediante ivabradina puede beneficiar la perfusión coronaria y la función ventricular.

III. Casos clínicos para resolver

Caso 1 – Añadiendo antagonista de aldosterona

Varón de 72 años, con antecedente de infarto de miocardio hace 5 años e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (FEVI 30%). Se encuentra en tratamiento con enalapril 20 mg cada 12 h, carvedilol 25 mg cada 12 h y furosemida 40 mg/día. Consulta por disnea de medianos esfuerzos y edemas maleolares persistentes. La presión arterial es de 112/70 mmHg, frecuencia cardíaca 68 lpm, creatinina sérica 1,2 mg/dL y potasio sérico 4,6 mEq/L. El cardiólogo decide añadir espironolactona.

- **Pregunta:** ¿Qué beneficios clínicos se esperan con esta adición y qué parámetros clínicos y de laboratorio deben monitorizarse tras su inicio?

Caso 2 – Evaluación para ivabradina

Mujer de 65 años con insuficiencia cardíaca crónica (FEVI 32%) secundaria a miocardiopatía dilatada idiopática. Está en tratamiento con dosis máximas toleradas de bisoprolol, además de enalapril y

espironolactona. Presenta disnea de clase funcional II de la NYHA. En la consulta, la frecuencia cardíaca es de 82 lpm en ritmo sinusal, presión arterial 118/72 mmHg y no hay signos de congestión. El médico evalúa añadir ivabradina para optimizar el control de la frecuencia.

- **Pregunta:** Justifica la indicación de ivabradina en este escenario y explica las precauciones que deben tenerse antes de iniciar el tratamiento.

Caso 3 – Hiperkalemia asociada a antagonista de aldosterona

Hombre de 70 años con insuficiencia cardíaca avanzada (FEVI 25%), enfermedad renal crónica estadio 3 e hipertensión arterial. Está en tratamiento con losartán, carvedilol y furosemida. Se inicia espironolactona para reducir mortalidad y mejorar síntomas. Dos semanas después presenta debilidad muscular, arritmias ventriculares en el ECG y potasio sérico de 6,3 mEq/L.

- **Pregunta:** Explica el mecanismo por el cual se ha producido la hiperkalemia y describe las medidas terapéuticas inmediatas y preventivas.

Caso 4 – Cambio a sacubitrilo/valsartán

Paciente de 62 años con insuficiencia cardíaca crónica (FEVI 28%) que persiste sintomático (NYHA III) a pesar de tratamiento con IECA, betabloqueador y diurético. No presenta hipotensión, ni hiperkalemia. El médico decide sustituir el IECA por sacubitrilo/valsartán.

- **Pregunta:** Explica el mecanismo de acción de esta combinación y detalla los beneficios clínicos esperados en comparación con un IECA solo.

Caso 5 – Toxicidad por digoxina

Mujer de 75 años con fibrilación auricular crónica y antecedentes de insuficiencia cardíaca. Está en tratamiento con digoxina 0,25 mg/día, furosemida y enalapril. Consulta por náuseas, vómitos, visión amarillenta y mareos. El examen físico revela bradicardia de 48 lpm y el laboratorio muestra potasio de 5,8 mEq/L y creatinina elevada.

- **Pregunta:** Explica la causa más probable de estos hallazgos, el mecanismo implicado y las medidas terapéuticas que deben adoptarse de forma inmediata.

CAPÍTULO IV

4 APLICACIONES CLÍNICAS Y CASOS

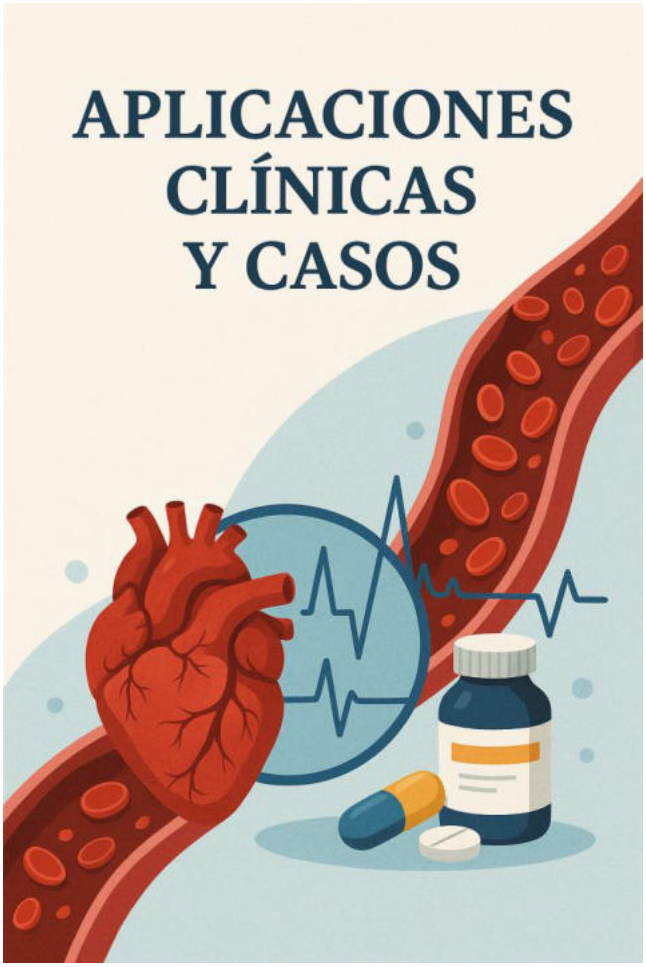


Figura 27. Aplicaciones clínicas y casos.

La farmacología cardiovascular no solo implica el estudio aislado de mecanismos de acción, farmacocinética o efectos adversos de los medicamentos; su verdadera relevancia emerge en el contexto clínico, cuando el profesional de la salud debe tomar decisiones terapéuticas en escenarios complejos, dinámicos y frecuentemente críticos. Esta unidad tiene como objetivo integrar los conocimientos adquiridos a lo largo del libro y aplicarlos al análisis de situaciones reales o simuladas, enfocándose en la toma de decisiones fundamentadas y seguras en la práctica clínica.

En el síndrome coronario agudo (SCA), la intervención farmacológica rápida y adecuada puede marcar la diferencia entre la vida y la muerte. Comprender los principios del tratamiento antiplaquetario, anticoagulante, antianginoso y modulador del sistema neurohormonal es esencial para el manejo inicial y a largo plazo del paciente (Ibanez et al., 2018).

Por otro lado, la insuficiencia cardíaca crónica representa un desafío terapéutico de gran magnitud debido a su alta prevalencia, morbilidad y complejidad farmacológica. El enfoque terapéutico moderno incluye el uso racional y secuencial de múltiples clases farmacológicas con evidencia demostrada de reducción de mortalidad y hospitalizaciones.

La tercera parte de esta unidad aborda las interacciones frecuentes en la terapia cardiovascular, un aspecto crítico en pacientes polimedicados. El reconocimiento y manejo adecuado de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas permite optimizar la eficacia de los tratamientos y prevenir eventos adversos.

Finalmente, se profundiza en el uso racional de medicamentos cardiovasculares y la adherencia al tratamiento, pilares fundamentales en la medicina basada en la evidencia. La elección correcta del medicamento, en la dosis y duración adecuadas, junto con estrategias efectivas para mejorar la adherencia terapéutica, son indispensables para lograr resultados clínicos favorables a largo plazo (Vrijens et al., 2012).

Esta unidad busca cerrar el ciclo de aprendizaje proporcionando herramientas clínicas, casos prácticos y razonamiento terapéutico que preparen al lector para enfrentar con criterio y seguridad los desafíos del manejo farmacológico de patologías cardiovasculares en el entorno real.

4.1 Tratamiento farmacológico del síndrome coronario agudo (SCA)

El síndrome coronario agudo (SCA) constituye una de las principales emergencias cardiovasculares a nivel mundial y una causa significativa de morbilidad y mortalidad. Se refiere a un espectro de condiciones clínicas que resultan de la reducción súbita del flujo sanguíneo coronario, debido principalmente a la ruptura o erosión de una placa aterosclerótica y la subsecuente formación de un trombo.

El abordaje terapéutico del SCA ha evolucionado notablemente en las últimas décadas gracias a la comprensión profunda de sus mecanismos fisiopatológicos y al desarrollo de estrategias farmacológicas eficaces. Actualmente, el tratamiento se basa en una intervención rápida y coordinada que incluye fármacos antiisquémicos, antitrombóticos y moduladores neurohormonales, así como la decisión crítica de aplicar estrategias invasivas como la intervención coronaria percutánea (ICP).

En este contexto, el conocimiento detallado del perfil farmacológico, indicaciones clínicas y precauciones de uso de cada agente terapéutico es esencial para lograr una atención óptima del paciente. Esta sección ofrece una revisión estructurada y actualizada del tratamiento farmacológico del SCA, incluyendo tanto el manejo inicial como el mantenimiento posterior, guiado por la evidencia y las recomendaciones de las principales guías internacionales (ESC, ACC/AHA).

Mecanismo de acción de los principales fármacos utilizados en el tratamiento del SCA

1. Antiagregantes plaquetarios

a) Ácido acetilsalicílico (AAS)

- **Mecanismo:** Inhibe de forma irreversible la enzima ciclooxigenasa-1 (COX-1) en las plaquetas, lo que impide la formación de tromboxano A2, un potente agregante plaquetario y vasoconstrictor.
- **Efecto:** Reducción de la agregación plaquetaria, disminuyendo la progresión del trombo.

b) Inhibidores del receptor P2Y12 (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)

- **Mecanismo:** Bloquean el receptor P2Y12 de ADP en la superficie plaquetaria, inhibiendo la activación de la glucoproteína IIb/IIIa y, por ende, la agregación plaquetaria.
- **Diferencias:**

– *Clopidogrel y Prasugrel:* profármacos activados hepáticamente.

– *Ticagrelor:* activo directamente, inhibición reversible.

2. Anticoagulantes

a) Heparina no fraccionada (HNF)

- **Mecanismo:** Potencia la acción de la antitrombina III, que inactiva la trombina (factor IIa) y el factor Xa.
- **Efecto:** Prevención de la progresión del coágulo y formación de nuevos trombos.

b) Enoxaparina (Heparina de bajo peso molecular)

- **Mecanismo:** Inhibe principalmente el factor Xa a través de la potenciación de la antitrombina III.
- **Ventajas:** Mayor vida media y efecto anticoagulante más predecible que la HNF.

c) Fondaparinux

- **Mecanismo:** Inhibe selectivamente el factor Xa al unirse a la antitrombina III.
- **Efecto:** Prevención de la generación de trombina sin inhibir la trombina ya formada.

d) Bivalirudina

- **Mecanismo:** Inhibidor directo de la trombina (tanto libre como unida al coágulo).
- **Indicación:** Alternativa segura en pacientes con riesgo de sangrado o alergia a heparina.

3. Betabloqueadores (Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol)

- **Mecanismo:** Bloquean los receptores β1 adrenérgicos del corazón, reduciendo la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la presión arterial.
- **Efecto:** Disminuyen la demanda de oxígeno del miocardio, controlan arritmias y reducen el tamaño del infarto.

4. Nitratos (Nitroglicerina, Dinitrato de isosorbida)

- **Mecanismo:** Se convierten en óxido nítrico (NO), lo cual activa la guanilato ciclasa y aumenta los niveles de GMPc, causando vasodilatación.

- **Efecto:** Reducción de la precarga y alivio del dolor torácico por redistribución del flujo coronario.

5. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

- **Mecanismo:** Inhiben la ECA, bloqueando la conversión de angiotensina I en angiotensina II.
- **Efecto:** Vasodilatación, reducción de la poscarga, prevención de la remodelación ventricular y reducción de la mortalidad postinfarto.

6. Estatinas (Atorvastatina, Rosuvastatina)

- **Mecanismo:** Inhiben la HMG-CoA reductasa, enzima clave en la síntesis de colesterol.
- **Efectos adicionales (pleiotrópicos):**

– Estabilización de la placa aterosclerótica.

– Mejora de la función endotelial.

– Reducción de la inflamación vascular.

7. Morfina

- **Mecanismo:** Agonista de receptores opioides μ, que actúa en el sistema nervioso central para inhibir la percepción del dolor.
- **Efectos secundarios útiles:** Produce vasodilatación, lo que puede disminuir la precarga y aliviar el dolor isquémico refractario.

Tabla 69. Mecanismo de acción de los principales fármacos en el tratamiento del SCA

Grupo farmacológico	Fármaco(s) representativo(s)	Mecanismo de acción principal
Antiagregantes plaquetarios	AAS	Inhibición irreversible de COX-1 → ↓ tromboxano A2 → ↓ agregación plaquetaria
	Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor	Bloqueo del receptor P2Y12 → ↓ activación por ADP → ↓ agregación plaquetaria
Anticoagulantes	Heparina no fraccionada	Potenciación de antitrombina III → inhibición de trombina (IIa) y factor Xa
	Enoxaparina	Inhibición preferente del factor Xa a través de antitrombina III
	Fondaparinux	Inhibidor selectivo del factor Xa mediante unión a antitrombina III
	Bivalirudina	Inhibición directa y reversible de la trombina libre y unida al coágulo
Betabloqueadores	Metoprolol, Atenolol	Bloqueo de receptores β1 cardíacos → ↓ frecuencia, contractilidad y presión arterial
Nitratos	Nitroglicerina, Dinitrato de isosorbida	Liberación de óxido nítrico (NO) → activación de guanilato ciclasa → ↑ GMPc → vasodilatación
IECA	Enalapril, Ramipril	Inhibición de la enzima convertidora de angiotensina → ↓ angiotensina II → vasodilatación y ↓ remodelado ventricular
Estatinas	Atorvastatina, Rosuvastatina	Inhibición de la HMG-CoA reductasa → ↓ síntesis de

		colesterol LDL → estabilización de placa aterosclerótica
Analgésicos opioides	Morfina	Agonismo de receptores opioides μ → analgesia central + vasodilatación venosa → ↓ precarga

Fuente: Elaboración propia.

Farmacodinamia de los fármacos empleados en el tratamiento del SCA

La farmacodinamia describe cómo actúan los medicamentos sobre el organismo para producir sus efectos terapéuticos. En el contexto del síndrome coronario agudo, estos efectos están dirigidos a restaurar el flujo coronario, limitar el daño miocárdico, reducir complicaciones trombóticas y estabilizar al paciente.

1. Antiagregantes plaquetarios

- **Ácido acetilsalicílico (AAS):**

Suprime de forma irreversible la producción de tromboxano A2, reduciendo significativamente la activación y agregación plaquetaria. Este efecto se mantiene durante toda la vida útil de las plaquetas, lo que permite una protección sostenida con dosis bajas.

- **Clopidogrel, Prasugrel y Ticagrelor:**

Inhiben el receptor plaquetario P2Y12, disminuyendo la amplificación de la respuesta agregante inducida por ADP. Ticagrelor actúa más rápido y de manera reversible, mientras que clopidogrel y prasugrel

requieren bioactivación hepática y actúan de forma irreversible. Su acción combinada con AAS (terapia antiplaquetaria dual) reduce eventos isquémicos recurrentes.

2. Anticoagulantes

- **Heparina no fraccionada (HNF):**

Potencia la actividad de la antitrombina III, inhibiendo la acción de la trombina y el factor Xa. Produce una anticoagulación inmediata, pero requiere monitorización cuidadosa (TTPa) por su variabilidad interindividual.

- **Enoxaparina:**

Favorece una inhibición más selectiva y sostenida del factor Xa, con menor necesidad de monitoreo. Su perfil farmacodinámico más estable permite una anticoagulación eficaz en pacientes con SCA sin elevación del ST.

- **Fondaparinux:**

Se une selectivamente a la antitrombina III para inhibir el factor Xa, sin afectar directamente la trombina. Esto proporciona un efecto anticoagulante predecible y con menor riesgo hemorrágico.

- **Bivalirudina:**

Inhibe directamente la trombina, tanto libre como unida al coágulo, bloqueando su acción procoagulante. Su efecto es rápido, reversible y predecible, lo que la convierte en una opción valiosa en el contexto de

intervenciones percutáneas o cuando hay riesgo de trombocitopenia inducida por heparina.

3. Betabloqueadores

- **Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol:**

Al bloquear selectivamente los receptores β1 adrenérgicos cardíacos, reducen la frecuencia cardíaca, la contractilidad del miocardio y la presión arterial. Esta triple acción disminuye el consumo de oxígeno del miocardio y estabiliza la membrana celular, lo que reduce el riesgo de arritmias y limita la expansión del infarto.

4. Nitratos

- **Nitroglicerina, Dinitrato de isosorbida:**

Liberan óxido nítrico (NO), que estimula la producción de GMPc y promueve la relajación del músculo liso vascular. Esto induce vasodilatación venosa predominante (↓ precarga) y, a dosis altas, arterial (↓ poscarga), mejorando la perfusión miocárdica y aliviando el dolor isquémico. También puede redistribuir el flujo hacia zonas subendocárdicas afectadas.

5. IECA

- **Enalapril, Ramipril, Lisinopril:**

Inhiben la formación de angiotensina II, un potente vasoconstrictor, y aumentan los niveles de bradiquinina, lo que favorece la vasodilatación. Esto reduce la poscarga y mejora la perfusión tisular. Además, atenúan

el remodelado ventricular postinfarto, lo que se traduce en beneficios pronósticos a largo plazo.

6. Estatinas

- **Atorvastatina, Rosuvastatina:**

Inhiben la enzima HMG-CoA reductasa, disminuyendo la síntesis de colesterol LDL. Además de su efecto hipolipemiante, ejercen acciones pleiotrópicas como la estabilización de placas ateroscleróticas, reducción del estrés oxidativo y de la inflamación vascular, y mejora de la función endotelial. Estos efectos son particularmente relevantes en la fase aguda del SCA.

7. Morfina

- Agoniza los receptores opioides μ, produciendo una potente analgesia central. A su vez, induce vasodilatación venosa, lo que reduce la precarga y contribuye a aliviar la congestión pulmonar. Aunque útil en casos de dolor intenso, su uso debe ser prudente debido al riesgo de hipotensión y depresión respiratoria.

Farmacocinética de los fármacos utilizados en el tratamiento del SCA

La farmacocinética permite comprender cómo un fármaco es absorbido, distribuido, metabolizado y eliminado por el organismo. En el contexto del SCA, estos parámetros son especialmente importantes, ya que determinan la rapidez con la que se logra un efecto terapéutico, la

duración del mismo y la necesidad de ajustar dosis según la función renal o hepática.

Antiagregantes plaquetarios

El ácido acetilsalicílico (AAS) se administra por vía oral y se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando un inicio de acción entre 15 y 30 minutos. A pesar de su corta vida media plasmática (de 15 a 20 minutos), su efecto antiagregante persiste durante toda la vida útil de la plaqueta (7–10 días) debido a la inhibición irreversible de la COX-1.

Clopidogrel y prasugrel son profármacos que requieren activación hepática. Clopidogrel depende del citocromo CYP2C19, lo que lo hace susceptible a variaciones genéticas y puede generar una respuesta subóptima en algunos pacientes. Su efecto inicia entre 2 y 6 horas después de la carga. Prasugrel, en cambio, presenta una activación más eficiente y un inicio de acción más rápido (30–60 minutos). Ticagrelor, a diferencia de los anteriores, no es un profármaco y actúa directamente como inhibidor reversible del receptor P2Y12, con un inicio de acción rápido (30–60 minutos) y una vida media de aproximadamente 7 a 12 horas. Su eliminación depende del metabolismo hepático (CYP3A4), por lo que debe evitarse su uso conjunto con inhibidores potentes de esta enzima.

Tabla 70. Farmacodinamia de los fármacos empleados en el tratamiento del SCA

Fármaco	Vía	Inicio de acción	Metabolismo	Vida media	Observaciones clínicas
AAS	Oral	15–30 min	Hepático (rápido)	Irreversible (efecto dura 7–10 días)	Se administra como dosis de carga + mantenimiento.
Clopidogrel	Oral	2–6 h	Profármaco (CYP2C19)	6 h	Variabilidad interindividual por polimorfismo genético.
Prasugrel	Oral	30 min – 1 h	Profármaco (rápido)	7 h	Mayor potencia y riesgo de sangrado que clopidogrel.
Ticagrelor	Oral	30–60 min	Activo, metabolizado por CYP3A4	7–12 h	Inhibición reversible; evita uso con inhibidores CYP3A4.

Fuente: Elaboración propia.

Anticoagulantes

La heparina no fraccionada (HNF) tiene un inicio de acción inmediato por vía intravenosa y una vida media corta de 1 a 2 horas, lo que requiere administración continua en infusión y monitorización frecuente mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Su eliminación es tanto renal como hepática.

La enoxaparina, una heparina de bajo peso molecular, se administra por vía subcutánea, alcanzando su pico de acción entre 3 y 5 horas. Su farmacocinética es más predecible, lo que permite su uso sin necesidad de monitoreo en la mayoría de los casos. Se elimina principalmente por vía renal, por lo que requiere ajuste en pacientes con insuficiencia renal.

Fondaparinux es un inhibidor indirecto del factor Xa con una vida media prolongada (17–21 horas), lo que permite su administración una vez al día. Su eliminación es exclusivamente renal, por lo que está contraindicado en insuficiencia renal grave.

Bivalirudina, un inhibidor directo de la trombina tiene una farmacocinética muy favorable para su uso durante intervenciones percutáneas. Se administra por vía intravenosa, con un inicio de acción inmediato y una vida media corta (aproximadamente 25 minutos), lo que permite un control preciso de su efecto anticoagulante.

Tabla 71. Anticoagulantes.

Fármaco	**Vía**	**Inicio de acción**	**Eliminación**	**Vida media**	**Observaciones clínicas**
HNF	IV/SC	Inmediato (IV)	Renal y hepática	1–2 h	Requiere control con TTPa; efecto impredecible.
Enoxaparina	SC	3–5 h	Renal	4–7 h	No necesita monitoreo rutinario; ajustar en IR.
Fondaparinux	SC	2–3 h	Renal	17–21 h	Contraindicado en insuficiencia renal grave.

Bivalirudina	IV	Inmediato	Proteólisis y renal	25 min	Vida media corta; útil en procedimientos invasivos.

Fuente: Elaboración propia.

Betabloqueadores

Metoprolol y atenolol son betabloqueadores cardioselectivos ampliamente utilizados en el contexto del SCA. El metoprolol puede administrarse por vía oral o intravenosa, con un inicio de acción de 5 a 10 minutos (IV) y una vida media de 3 a 7 horas. Se metaboliza en el hígado principalmente por la enzima CYP2D6. El atenolol, por su parte, presenta una vida media más prolongada (6 a 9 horas) y se elimina principalmente por vía renal, lo que lo convierte en una opción útil en pacientes con función hepática comprometida.

Tabla 72. Betabloqueadores.

Fármaco	**Vía**	**Inicio de acción**	**Metabolismo**	**Vida media**	**Observaciones clínicas**
Metoprolol	Oral/IV	5–10 min (IV)	Hepático (CYP2D6)	3–7 h	Ajustar en insuficiencia hepática o polimorfismos.
Atenolol	Oral/IV	1 h	Excreción renal	6–9 h	Útil en pacientes con disfunción hepática.

Fuente: Elaboración propia.

Nitratos

La nitroglicerina sublingual tiene una absorción muy rápida, con un inicio de acción entre 1 y 3 minutos, ideal para el alivio inmediato de la angina. Su vida media es muy corta, de 2 a 3 minutos, por lo que en situaciones de dolor torácico persistente se prefiere la administración intravenosa continua, la cual permite un efecto más sostenido, pero también requiere monitorización por riesgo de hipotensión.

El dinitrato de isosorbida se utiliza para el tratamiento crónico y tiene una absorción más lenta por vía oral (inicio en 15–30 minutos) y una vida media más prolongada (1–4 horas). Sufre metabolismo de primer paso hepático, lo que puede influir en su biodisponibilidad.

Tabla 73. Nitratos.

Fármaco	**Vía**	**Inicio de acción**	**Metabolismo**	**Vida media**	**Observaciones clínicas**
Nitroglicerina SL	Sublingual	1–3 min	Rápido, hepático	2–3 min	Ideal para uso agudo; efecto breve.
Nitroglicerina IV	Intravenosa	Inmediato	Hepático	<10 min	Titulable en urgencias; requiere bomba.
Dinitrato de isosorbida	Oral	15–30 min	Hepático (primer paso)	1–4 h	Uso prolongado; puede causar tolerancia.

Fuente: Elaboración propia.

Inhibidores de la ECA (IECA)

Los IECA como enalapril y ramipril son profármacos que se convierten en sus formas activas (enalaprilato y ramiprilato, respectivamente) tras la absorción oral y metabolismo hepático. Enalapril tiene un inicio de acción entre 1 y 2 horas y una vida media de 11 horas en su forma activa. Ramipril tiene un perfil similar, con una vida media más prolongada (13–17 horas), lo que permite una administración una vez al día. Ambos se eliminan por vía renal, lo que requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Tabla 74. Inhibidores de la ECA (IECA).

Fármaco	Vía	Inicio de acción	Metabolismo	Vida media	Observaciones clínicas
Enalapril	Oral	1–2 h	Profármaco → Enalaprilato	11 h (activo)	Beneficio posinfarto; ajustar en IR.
Ramipril	Oral	1 h	Profármaco	13–17 h	Buena biodisponibilidad y duración prolongada.

Fuente: Elaboración propia.

Estatinas

Atorvastatina y rosuvastatina tienen buena biodisponibilidad oral y un inicio clínico de acción que se manifiesta a partir de los 3 a 5 días de tratamiento continuo. Atorvastatina se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4, con una vida media de 14 horas. Rosuvastatina, en cambio, tiene menor participación de CYP y una vida media más

prolongada (19 horas), lo que la hace menos susceptible a interacciones medicamentosas. Ambas tienen una alta afinidad hepática y son eficaces en la reducción intensiva de LDL-C.

Tabla 75. Estatinas.

Fármaco	Vía	Inicio clínico	Metabolismo	Vida media	Observaciones clínicas
Atorvastatina	Oral	3–5 días	CYP3A4	14 h	Dosis nocturna no necesaria; cuidado con interacciones.
Rosuvastatina	***Oral***	***3–5 días***	***Hepática (poco CYP)***	***19 h***	***Menor interacción; alta potencia hipolipemiante.***

Fuente: Elaboración propia.

Morfina

La morfina intravenosa tiene un inicio de acción rápido (5 a 10 minutos) y una vida media de 2 a 4 horas. Se metaboliza en el hígado mediante glucuronidación, y sus metabolitos activos se eliminan por vía renal. Aunque eficaz para el control del dolor, su uso debe ser cauteloso en pacientes con hipotensión, insuficiencia respiratoria o disfunción renal.

Tabla 76. Morfina.

Fármaco	Vía	Inicio de acción	Metabolismo	Vida media	Observaciones clínicas
Morfina	IV	5–10 min	Hepático (glucuronidación)	2–4 h	Uso puntual; riesgo de hipotensión y depresión respiratoria.

Fuente: Elaboración propia.

Indicaciones clínicas y recomendaciones terapéuticas

El tratamiento farmacológico del síndrome coronario agudo debe iniciarse tan pronto como sea posible, idealmente desde el primer contacto médico, con el objetivo de minimizar el daño miocárdico y prevenir complicaciones. Las indicaciones clínicas para cada grupo de fármacos se basan en guías internacionales actualizadas (ESC, ACC/AHA) y en la evidencia derivada de ensayos clínicos.

1. Antiagregantes plaquetarios

- Ácido acetilsalicílico (AAS): indicado en todos los pacientes con sospecha de SCA, salvo contraindicación absoluta. Se administra una dosis de carga (160–325 mg VO) seguida de mantenimiento (75–100 mg/día).

- Inhibidores del receptor P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor):

– Indicados en combinación con AAS (terapia antiplaquetaria dual).

– Ticagrelor es preferido en SCA sin elevación del ST (IAMSEST) y con elevación (IAMCEST) sometidos a intervención coronaria.

– Prasugrel se recomienda solo en pacientes que serán sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP), no en los tratados médicamente.

Recomendación terapéutica: mantener la doble antiagregación al menos por 12 meses, ajustando la duración según riesgo trombótico y hemorrágico.

2. Anticoagulantes

- Heparina no fraccionada (HNF): preferida en pacientes sometidos a ICP urgente. Indicada en conjunto con antiagregantes durante la fase aguda.

- Enoxaparina: indicada en SCA sin elevación del ST cuando se opta por estrategia conservadora o diferida.

- Fondaparinux: alternativa eficaz en IAMSEST con menor riesgo de sangrado, pero no debe usarse como único anticoagulante si se realiza ICP (riesgo de trombosis del catéter).

- Bivalirudina: opción en pacientes con alto riesgo de sangrado, especialmente durante ICP, o con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

Recomendación terapéutica: la elección del anticoagulante depende de la estrategia invasiva, función renal, riesgo de sangrado y comorbilidades.

3. Betabloqueadores

Indicados en las primeras 24 horas del SCA en pacientes sin signos de insuficiencia cardíaca aguda, bradicardia ni bloqueo AV. Disminuyen la mortalidad y la incidencia de arritmias ventriculares.

- Metoprolol IV o VO es de uso frecuente, y puede iniciarse de forma oral en pacientes estables.

Recomendación terapéutica: iniciar precozmente y continuar a largo plazo si hay disfunción ventricular izquierda o antecedentes de infarto.

4. Nitratos

Indicados en pacientes con dolor torácico persistente o hipertensión arterial. La nitroglicerina sublingual es el tratamiento de primera línea para aliviar la angina en la fase aguda. Si el dolor persiste, se puede administrar por vía intravenosa.

Recomendación terapéutica: evitar si la presión sistólica es <90 mmHg o hay sospecha de infarto del ventrículo derecho.

5. Inhibidores de la ECA (IECA)

Indicados dentro de las primeras 24–48 horas en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI <40 %), hipertensión, diabetes o enfermedad renal crónica. Tienen efecto beneficioso a largo plazo sobre la remodelación ventricular.

Recomendación terapéutica: iniciar a dosis bajas y titular gradualmente; monitorear potasio y función renal.

6. Estatinas

Se indican en todos los pacientes con SCA, independientemente del nivel basal de colesterol. Las dosis altas de estatinas de alta potencia (atorvastatina 80 mg/día o rosuvastatina 20–40 mg/día) están asociadas con una reducción significativa de eventos cardiovasculares recurrentes.

Recomendación terapéutica: iniciar lo antes posible y mantener a largo plazo. Objetivo de LDL-C <55 mg/dL (o <40 mg/dL en casos de muy alto riesgo).

7. Morfina

Indicada en pacientes con dolor torácico intenso que no responde a nitratos. Además de su efecto analgésico, reduce la ansiedad y la respuesta simpática.

Recomendación terapéutica: usar con precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o hipotensión. Considerar su efecto en la disminución de la absorción de antiagregantes orales.

Consideraciones especiales y recomendaciones generales

- La estratificación del riesgo (trombólisis vs ICP, riesgo hemorrágico vs isquémico) guía la combinación y secuencia del tratamiento farmacológico.
- Es esencial la reevaluación continua del paciente en las primeras horas, así como el ajuste de dosis por edad, peso y función renal.
- La terapia combinada implica un delicado equilibrio entre eficacia y seguridad. La comunicación entre cardiólogo, farmacéutico clínico y equipo tratante es clave para una optimización terapéutica.

Efectos adversos y contraindicaciones en el tratamiento farmacológico del SCA

El manejo farmacológico del síndrome coronario agudo implica el uso simultáneo de múltiples fármacos potentes, lo que incrementa el riesgo de reacciones adversas, especialmente en pacientes con comorbilidades, edad avanzada o polifarmacia. Por ello, es esencial conocer no solo los beneficios terapéuticos de cada fármaco, sino también sus posibles riesgos y situaciones en las que están contraindicados.

Antiagregantes plaquetarios

El ácido acetilsalicílico (AAS), a pesar de su eficacia, puede provocar efectos adversos gastrointestinales, como dispepsia, úlceras gástricas y hemorragias, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica. Su uso crónico también se asocia a toxicidad renal y, en raros casos, a broncoespasmo en pacientes asmáticos. Está contraindicado en presencia de hemorragia activa, hipersensibilidad al fármaco y trastornos graves de la coagulación.

En cuanto a los inhibidores del receptor P2Y12, el efecto adverso más relevante es el sangrado, que puede oscilar desde hematomas hasta hemorragias mayores. Prasugrel, aunque más potente, tiene mayor riesgo hemorrágico, por lo que está contraindicado en pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT), y debe evitarse en mayores de 75 años o con peso corporal bajo (<60 kg). Ticagrelor puede causar disnea transitoria, bradicardia y elevación de ácido úrico, y no debe usarse en pacientes

con antecedentes de hemorragia intracraneal, insuficiencia hepática grave ni en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4.

Anticoagulantes

La heparina no fraccionada (HNF) tiene como principal efecto adverso el sangrado, además del riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (HIT), una complicación inmunomediada potencialmente grave. Está contraindicada en pacientes con antecedentes de HIT, sangrado activo o trastornos hemorrágicos no corregidos.

La enoxaparina comparte los riesgos de sangrado, aunque con menor incidencia de HIT. Debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal y evitarse si el aclaramiento de creatinina es menor a 15 mL/min.

Fondaparinux presenta un perfil de seguridad favorable en cuanto a sangrados, pero está contraindicada en insuficiencia renal grave (ClCr <30 mL/min), ya que su eliminación es completamente renal. Bivalirudina, aunque bien tolerada, también puede causar hemorragias y se debe usar con precaución en pacientes con disfunción renal, dado que su eliminación se ve comprometida.

Betabloqueadores

Los betabloqueadores como metoprolol y atenolol pueden producir bradicardia, hipotensión, fatiga y, en algunos casos, broncoespasmo, especialmente en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). También pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados con insulina. Están

contraindicados en casos de insuficiencia cardíaca descompensada, bloqueo AV de segundo o tercer grado, y bradicardia severa.

Nitratos

Los nitratos pueden inducir cefalea, hipotensión, taquicardia refleja y, con uso prolongado, tolerancia farmacológica. El uso concomitante con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (como sildenafil o tadalafil) está absolutamente contraindicado debido al riesgo de hipotensión grave y potencial colapso cardiovascular. También deben usarse con cautela en pacientes con presión arterial sistólica baja (<90 mmHg) o hipovolemia.

Inhibidores de la ECA

Los IECA, como enalapril o ramipril, pueden causar tos seca persistente (debido al aumento de bradiquinina), hiperpotasemia, hipotensión, insuficiencia renal aguda y, en raros casos, angioedema. Están contraindicados en embarazo, estenosis bilateral de arterias renales y antecedentes de angioedema previo inducido por IECA.

Estatinas

Las estatinas son generalmente bien toleradas, pero pueden causar mialgias, elevación de enzimas hepáticas y, en casos raros, rabdomiólisis. El riesgo aumenta cuando se combinan con fármacos que inhiben su metabolismo (como amiodarona o ciertos antifúngicos). Están contraindicadas en enfermedad hepática activa y en embarazo.

Morfina

La morfina, si bien es útil para el manejo del dolor torácico refractario, puede inducir depresión respiratoria, hipotensión, náuseas, vómitos y retención urinaria. En el contexto del SCA, también puede retrasar la absorción de antiagregantes orales, especialmente ticagrelor y clopidogrel, lo que ha llevado a cierta controversia sobre su uso rutinario. Está contraindicada en pacientes con depresión respiratoria activa, hipotensión grave o alteración del nivel de conciencia.

Este conocimiento detallado sobre los riesgos y contraindicaciones de cada fármaco permite al profesional de salud seleccionar y ajustar el tratamiento de forma individualizada, optimizando los beneficios terapéuticos mientras se minimizan los eventos adversos.

Tabla 77. Efectos adversos y contraindicaciones de los fármacos en el tratamiento del SCA

Grupo farmacológico	Fármacos	Efectos adversos frecuentes	Contraindicaciones principales
Antiagregantes	AAS	Hemorragia GI, dispepsia, broncoespasmo, toxicidad renal	Hemorragia activa, úlcera péptica sangrante, hipersensibilidad, trastornos hemorrágicos graves

	Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor	Sangrado, disnea (ticagrelor), bradicardia, hiperuricemia	Hemorragia activa, ACV previo (prasugrel), AIT, insuficiencia hepática grave, edad >75 años (prasugrel)
Anticoagulantes	HNF	Hemorragia, trombocitopenia (HIT), osteoporosis con uso prolongado	Hemorragia activa, historia de HIT, coagulopatía grave
	Enoxaparina	Sangrado, trombocitopenia, hematomas locales	IR grave sin ajuste, hemorragia activa
	Fondaparinux	Sangrado, anemia	ClCr <30 mL/min, sangrado activo
	Bivalirudina	Sangrado leve/moderado	Hipersensibilidad, precaución en IR
Betabloqueadores	Metoprolol, Atenolol	Bradicardia, hipotensión, fatiga, broncoespasmo,	IC descompensada, bloqueo AV ≥ 2°, bradicardia severa, asma grave

		trastornos del sueño	
Nitratos	Nitroglicerina, Dinitrato de isosorbida	Cefalea, hipotensión, taquicardia refleja, tolerancia	Uso de sildenafil u otros inhibidores PDE-5, hipotensión severa, hipovolemia, presión sistólica <90 mmHg
IECA	Enalapril, Ramipril	Tos seca, hipotensión, hiperpotasemia, angioedema	Embarazo, estenosis bilateral de arterias renales, angioedema previo
Estatinas	Atorvastatina, Rosuvastatina	Mialgias, elevación de transaminasas, rabdomiólisis (raro)	Enfermedad hepática activa, embarazo, lactancia
Analgésicos opioides	Morfina	Depresión respiratoria, náuseas, vómitos, retención urinaria, hipotensión	Depresión respiratoria, hipotensión grave, alteración de conciencia

Fuente: Elaboración propia.



Figura 28. Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica

4.2 Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es un síndrome clínico complejo caracterizado por la incapacidad del corazón para bombear sangre de forma eficaz, lo que resulta en síntomas como disnea, fatiga y retención de líquidos. Esta condición representa una causa creciente de hospitalización, morbimortalidad y deterioro de la calidad de vida en todo el mundo, especialmente en adultos mayores y pacientes con comorbilidades cardiovasculares.

El tratamiento farmacológico de la ICC ha experimentado una evolución significativa en las últimas décadas, pasando de un enfoque meramente sintomático a una estrategia basada en la modificación del curso de la enfermedad, mejorando la supervivencia y reduciendo las hospitalizaciones. Las guías actuales (ESC 2021, ACC/AHA/HFSA 2022) establecen una aproximación escalonada que combina fármacos dirigidos a mecanismos neurohormonales y hemodinámicos.

En esta sección se abordará en profundidad el arsenal terapéutico disponible, clasificado según el nivel de evidencia, tipo de insuficiencia (con fracción de eyección reducida –ICFEr– o preservada –ICFEp–) y respuesta clínica esperada. Se incluirán además recomendaciones para la optimización de dosis, combinación de terapias, seguimiento clínico y prevención de descompensaciones.

Mecanismo de acción de los fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca crónica

El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca crónica se basa en bloquear los mecanismos neurohormonales que perpetúan la disfunción cardíaca y provocan remodelado miocárdico. A diferencia de otras patologías cardiovasculares, en la ICC los fármacos no solo alivian síntomas, sino que **modifican el pronóstico**, mejoran la fracción de eyección, disminuyen la fibrosis ventricular y reducen hospitalizaciones.

1. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

Los IECA como enalapril, lisinopril o ramipril inhiben la conversión de angiotensina I en angiotensina II, un potente vasoconstrictor que también estimula la liberación de aldosterona y promueve la fibrosis miocárdica. Al bloquear este eje, los IECA reducen la poscarga, disminuyen la retención de sodio y agua, y atenuan el remodelado ventricular.

Además, aumentan la disponibilidad de bradiquinina, lo que contribuye a la vasodilatación y mejora del flujo periférico, aunque también puede ser causa de tos seca persistente en algunos pacientes.

2. Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)

Fármacos como losartán, valsartán o candesartán bloquean selectivamente el receptor AT1 de angiotensina II, impidiendo sus efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y profibróticos. Su mecanismo es similar al de los IECA, pero sin interferir con la bradiquinina, lo que los hace una alternativa útil en pacientes que no toleran la tos inducida por IECA.

3. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

Inicialmente desarrollados como antidiabéticos, los iSGLT2 como dapagliflozina y empagliflozina han demostrado potentes beneficios cardiovasculares en pacientes con ICC, incluso sin diabetes. Su mecanismo incluye la inhibición de la reabsorción de sodio y glucosa en

el túbulo proximal renal, lo que produce una natriuresis y glucosuria leve.

Esta pérdida de sodio y agua reduce la precarga, mejora la función diastólica y promueve cambios metabólicos favorables en el miocardio, como el uso de cuerpos cetónicos como fuente energética. Además, tienen efecto antiinflamatorio, antifibrótico y protector renal.

4. Betabloqueadores

Fármacos como bisoprolol, carvedilol y metoprolol succinato bloquean los receptores β1 adrenérgicos del corazón, disminuyendo la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Esto reduce la demanda de oxígeno y prolonga el llenado ventricular, mejorando la función diastólica.

Pero más allá del efecto hemodinámico, los betabloqueadores contrarrestan la hiperactivación del sistema simpático, que en la ICC está crónicamente activado y contribuye al daño miocárdico progresivo. Su uso prolongado estabiliza la función ventricular y mejora la supervivencia.

5. Antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM)

La espironolactona y la eplerenona bloquean los receptores de aldosterona en el túbulo colector renal, promoviendo la excreción de sodio y agua, y reduciendo la retención de potasio. Más allá de su efecto diurético leve, su principal beneficio radica en inhibir los efectos deleteros de la aldosterona sobre el corazón: fibrosis, hipertrofia y disfunción endotelial.

Al disminuir el remodelado ventricular y mejorar la estructura del miocardio, los ARM reducen significativamente la mortalidad en pacientes con ICC y fracción de eyección reducida.

6. Sacubitrilo/valsartán (ARNI)

Este fármaco combina un antagonista del receptor de angiotensina (valsartán) con un inhibidor de la neprilisina (sacubitrilo), enzima responsable de degradar péptidos natriuréticos. El sacubitrilo aumenta la concentración de BNP y ANP, péptidos que inducen natriuresis, vasodilatación, inhibición de la fibrosis y reducción de la presión ventricular de llenado.

La acción combinada de ambas moléculas proporciona un potente efecto antifibrótico, vasodilatador y neurohormonalmente equilibrado. Este fármaco ha desplazado a los IECA como terapia de elección en pacientes sintomáticos con fracción de eyección reducida.

7. Diuréticos de asa

La furosemida, torasemida y bumetanida actúan inhibiendo el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ en el asa de Henle, provocando una potente natriuresis y eliminación de agua. No modifican la progresión de la enfermedad ni la mortalidad, pero son fundamentales para el control sintomático de la congestión pulmonar y edemas periféricos.

Su uso mejora la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, aunque deben utilizarse con precaución para evitar hipovolemia, hipotensión, hipokalemia e insuficiencia renal.

8. Ivabradina

Actúa selectivamente sobre los canales If del nodo sinusal, reduciendo la frecuencia cardíaca sin afectar la contractilidad ni la presión arterial. Está indicada en pacientes con ritmo sinusal, frecuencia cardíaca elevada (>70 lpm) y que no toleran dosis plenas de betabloqueadores.

Al disminuir la frecuencia cardíaca, mejora la perfusión coronaria, reduce la demanda de oxígeno y mejora el llenado ventricular, con beneficio pronóstico demostrado en pacientes con ICFEr.

Farmacodinamia de los fármacos en insuficiencia cardíaca crónica

La farmacodinamia en el contexto de la insuficiencia cardíaca crónica se centra en cómo los fármacos modifican los sistemas fisiológicos y hormonales alterados en esta enfermedad. La ICC se caracteriza por una activación desadaptativa y persistente del sistema nervioso simpático, del eje renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y del sistema vasopresina/péptidos natriuréticos. El tratamiento farmacológico busca bloquear estos sistemas, favorecer la remodelación inversa del miocardio, mejorar la función ventricular y reducir la sobrecarga de volumen.

1. IECA (Inhibidores de la ECA)

Los IECA disminuyen la concentración de angiotensina II y aldosterona, lo que reduce la vasoconstricción, la retención de sodio y el remodelado cardíaco patológico. Farmacodinámicamente, esto se traduce en una disminución de la poscarga, mejora del gasto cardíaco y prevención de la hipertrofia miocárdica progresiva. También aumentan los niveles de

bradiquinina, favoreciendo la vasodilatación periférica y mejorando la perfusión tisular.

2. ARA II (Antagonistas de los receptores de angiotensina II)

Los ARA II comparten efectos similares con los IECA, aunque actúan específicamente bloqueando el receptor AT1 de angiotensina II. Su acción selectiva evita la vasoconstricción, la retención hidrosalina y la hipertrofia miocárdica, pero sin afectar los niveles de bradiquinina, lo que minimiza efectos como la tos seca. Favorecen la mejora de la función ventricular y tienen efecto pronóstico positivo en pacientes con fracción de eyección reducida.

3. iSGLT2 (Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2)

Estos fármacos promueven una diuresis osmótica y natriuresis, reduciendo el volumen plasmático circulante y aliviando la congestión. Además, provocan un cambio metabólico favorable en el miocardio hacia la utilización de cuerpos cetónicos, que son más eficientes energéticamente en condiciones de bajo flujo. Farmacodinámicamente, producen una reducción de la precarga y del estrés parietal ventricular, mejoran la presión de llenado y contribuyen al efecto antiinflamatorio y antifibrótico cardíaco.

4. Betabloqueadores

Los betabloqueadores reducen la activación crónica del sistema simpático, que en la ICC es perjudicial. Disminuyen la frecuencia cardíaca, reducen el consumo de oxígeno y estabilizan el potencial de

membrana en los miocitos, lo que reduce la incidencia de arritmias. También promueven la remodelación inversa del ventrículo izquierdo y mejoran la fracción de eyección a largo plazo. Su efecto farmacodinámico incluye una mejora gradual de la capacidad funcional y de la supervivencia, aunque el beneficio se alcanza de forma progresiva con la titulación lenta de dosis.

5. ARM (Antagonistas del receptor de mineralocorticoides)

La espironolactona y la eplerenona bloquean los efectos de la aldosterona sobre el riñón, el corazón y los vasos. Esto produce un leve efecto diurético con conservación del potasio, pero más importante aún, inhibe los procesos de fibrosis miocárdica e hipertrofia ventricular, lo cual mejora la distensibilidad del ventrículo y previene la progresión de la enfermedad. También reducen la mortalidad y hospitalizaciones por ICC.

6. Sacubitrilo/valsartán (ARNI)

Este fármaco tiene una farmacodinamia dual: el valsartán bloquea el receptor AT1, mientras que el sacubitrilo inhibe la neprilisina, enzima que degrada péptidos natriuréticos (ANP, BNP). El aumento de estos péptidos produce una vasodilatación sostenida, natriuresis, reducción de la fibrosis miocárdica y mejoría de la relajación ventricular. A nivel clínico, se observa una reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores y una mejora de la calidad de vida del paciente.

7. Diuréticos de asa

La furosemida y otros diuréticos de asa actúan sobre la rama ascendente del asa de Henle, promoviendo una excreción intensa de sodio y agua. Su principal efecto farmacodinámico es el alivio rápido de los síntomas congestivos, mejorando la disnea, el edema y el peso corporal. Aunque no modifican la supervivencia, permiten una mayor tolerancia al tratamiento con IECA y betabloqueadores, al controlar el volumen circulante.

8. Ivabradina

Ivabradina reduce selectivamente la frecuencia cardíaca al inhibir la corriente If del nodo sinusal, sin afectar la contractilidad ni la conducción auriculoventricular. Este efecto disminuye el consumo de oxígeno miocárdico y mejora el llenado diastólico y la perfusión coronaria, especialmente en pacientes con taquicardia sinusal. Su impacto se traduce en una reducción de hospitalizaciones por descompensación de la ICC.

En conjunto, la farmacodinamia de los tratamientos para ICC refleja una intervención en múltiples niveles fisiopatológicos: volumen circulante, tono vascular, modulación neurohormonal, metabolismo energético y arquitectura cardíaca. Este enfoque integral permite no solo aliviar los síntomas, sino modificar la historia natural de la enfermedad.

Farmacocinética de los fármacos en insuficiencia cardíaca crónica

La farmacocinética permite comprender cómo se comportan los medicamentos en el organismo: cómo se absorben, distribuyen,

metabolizan y eliminan. En la ICC, estos parámetros son fundamentales para ajustar dosis, evitar acumulaciones tóxicas (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática), y garantizar una respuesta terapéutica efectiva y segura.

1. Inhibidores de la ECA (IECA)

Los IECA como enalapril, lisinopril o ramipril tienen buena biodisponibilidad oral. Enalapril y ramipril son profármacos que deben convertirse en sus formas activas (enalaprilato y ramiprilato) en el hígado, mientras que lisinopril es activo directamente.

Su inicio de acción se da en 1–2 horas, y su vida media varía entre 11 y 17 horas. Se eliminan mayoritariamente por vía renal, por lo que requieren ajuste de dosis en insuficiencia renal. La administración es generalmente diaria o cada 12 horas.

2. ARA II (Antagonistas de los receptores de angiotensina II)

Fármacos como losartán, valsartán y candesartán se absorben bien por vía oral, aunque la biodisponibilidad del valsartán es algo más baja (~25%). Losartán es un profármaco que se convierte en un metabolito activo, mientras que candesartán también requiere activación hepática.

Tienen una vida media de 6 a 12 horas (losartán) y hasta 24 horas (valsartán, candesartán), lo que permite en la mayoría de los casos una administración diaria. Su eliminación es mixta (renal y hepática), aunque en grados moderados de insuficiencia renal suelen ser bien tolerados.

3. iSGLT2 (Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2)

Tanto dapagliflozina como empagliflozina se administran por vía oral, con buena biodisponibilidad y rápida absorción. Su inicio de acción se da dentro de las primeras horas y su efecto natriurético puede observarse en los primeros días.

Tienen una vida media de 10 a 13 horas, lo que permite su administración una vez al día. Se metabolizan en el hígado principalmente por glucuronidación y se eliminan en orina y heces. No requieren ajuste por insuficiencia hepática leve o moderada, pero sí se debe monitorear la función renal, ya que su eficacia disminuye con filtrados glomerulares <30 mL/min.

4. Betabloqueadores

Entre los más utilizados se encuentran:

- Metoprolol succinato: se absorbe bien, pero tiene un metabolismo hepático intenso (CYP2D6), lo que genera variabilidad interindividual. Vida media de 3 a 7 horas, por lo que se usa en formulación de liberación prolongada para dosificación diaria.

- Bisoprolol: alta biodisponibilidad oral (~90%), metabolismo hepático parcial, eliminación renal. Vida media de 10–12 horas, lo que permite dosis únicas diarias.

- Carvedilol: se absorbe rápidamente, pero su biodisponibilidad es baja (~25%) por efecto de primer paso hepático. Se metaboliza

ampliamente por el hígado (CYP2D6 y CYP2C9). Vida media de 6 a 10 horas.

En todos los casos, se requiere titulación progresiva de dosis y vigilancia en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

5. Antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM)

- Espironolactona se absorbe bien por vía oral, tiene metabolismo hepático intenso, y se convierte en metabolitos activos como la canrenona. Su vida media es corta (1.5 horas), pero sus metabolitos prolongan su efecto (hasta 18 horas).

- Eplerenona tiene una vida media más corta (~4–6 horas), y su metabolismo depende del CYP3A4. Se elimina por vía renal y hepática.

Ambos pueden acumularse en insuficiencia renal, aumentando el riesgo de hiperpotasemia, por lo que requieren monitorización estrecha de electrolitos.

6. Sacubitrilo/valsartán (ARNI)

Este fármaco se administra como combinación fija. El sacubitrilo es un profármaco que se transforma en su forma activa (LBQ657) y actúa inhibiendo la neprilisina. El valsartán bloquea el receptor AT1 de angiotensina II.

Ambos componentes se absorben rápidamente y alcanzan concentraciones máximas en 1.5–2 horas. La vida media del sacubitrilato activo es de 12 horas, y la del valsartán de 9 horas. Su

eliminación es tanto hepática como renal. Se recomienda evitar su uso concomitante con IECA y ajustar la dosis en insuficiencia renal moderada-grave.

7. Diuréticos de asa

Furosemida es el más utilizado. Tiene absorción variable por vía oral (50–70%) y mayor eficacia por vía intravenosa en situaciones agudas. Su inicio de acción es rápido (30–60 minutos VO, 5 minutos IV) y su duración de efecto es corta (4–6 horas). Se elimina sin metabolizar principalmente por vía renal.

En pacientes con ICC avanzada y congestión severa, la absorción oral puede verse comprometida, y es común la aparición de resistencia diurética. En estos casos, puede optarse por torasemida, con mayor biodisponibilidad y duración.

8. Ivabradina

Tiene buena absorción oral, con biodisponibilidad de alrededor del 40% debido al metabolismo de primer paso hepático (CYP3A4). Alcanza concentraciones máximas a las 1–2 horas, y su vida media es de aproximadamente 6 horas.

Requiere ajuste de dosis en disfunción hepática moderada y debe evitarse su uso en pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ketoconazol, claritromicina, entre otros).

En conjunto, la farmacocinética de los fármacos utilizados en la ICC determina no solo la frecuencia de administración, sino también las

precauciones necesarias en poblaciones vulnerables (ancianos, pacientes renales o hepáticos). Esta información guía la titulación segura y la selección individualizada del tratamiento.

Tabla 78. Fármacos en insuficiencia cardíaca crónica: comparación general

Grupo	Fármaco(s)	Mecanismo de acción	Beneficio clínico	Vida media	Observaciones clave
IECA	Enalapril, Ramipril	Inhiben conversión de angiotensina I a II, ↑ bradiquinina	↓ Mortalidad, ↓ hospitalizaciones, ↓ remodelado	11–17 h (activo)	Ajustar en IR. Ramipril más prolongado. Posible tos.
ARA II	Valsartán, Candesartán	Bloqueo del receptor AT1 de angiotensina II	Alternativa a IECA, ↓ eventos en ICC	6–24 h	Buena tolerancia. Sin tos.
ARNI	Sacubitrilo/valsartán	Inhibe neprilisina + bloquea AT1 → ↑ péptidos natriuréticos	↓ Mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones	9–12 h	Sustituye al IECA si sintomático. No combinar con IECA.

Betabloqueadores	Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol	Bloqueo β1 → ↓ frecuencia, ↓ consumo de O2, antiarrítmico	↑ FEVI, ↓ mortalidad, ↓ progresión	6–12 h	Titulo lento. Precaución en IC descompensada o bradicardia.
ARM	Espironolactona, Eplerenona	Bloqueo de receptores de aldosterona → ↓ fibrosis, ↓ retención de sodio	↓ Remodelado, ↓ hospitalizaciones	4–18 h	Riesgo de hiperpotasemia. Control de electrolitos y función renal.
iSGLT2	Dapagliflozina, Empagliflozina	Inhiben reabsorción renal de glucosa y sodio → natriuresis + beneficio cardíaco directo	↓ Mortalidad, ↓ reingresos, efecto renal protector	10–13 h	Han demostrado beneficio clínico en pacientes con insuficiencia cardíaca a lo largo de un amplio espectro de

					fracción de eyección
Diuréticos de asa	Furosemida, Torasemida	Inhiben $Na^+/K^+/2\ Cl^-$ en asa de Henle → potente natriuresis	↓ Congestión, mejora síntomas	4–6 h (Furosemida)	Solo control sintomático. No mejora mortalidad. Riesgo de hipokalemia e hipovolemia.
Ivabradina	Ivabradina	Inhibidor de canales If → ↓ frecuencia cardíaca sin ↓ contractilidad	↓ Reingresos, mejora tolerancia al esfuerzo	~6 h	Solo en ritmo sinusal y FC ≥70 lpm. Evitar en FA y con inhibidores potentes de CYP3A4.

Fuente: Elaboración propia.

Clasificación del tratamiento farmacológico según el tipo de insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca crónica no es una entidad única; se clasifica clínicamente según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

(FEVI), un parámetro ecocardiográfico que orienta el tratamiento, pronóstico y respuesta a los fármacos.

Existen tres categorías principales reconocidas:

- IC con fracción de eyección reducida (ICFEr): FEVI ≤40%
- IC con fracción de eyección ligeramente reducida (ICFEi): FEVI 41–49%
- IC con fracción de eyección preservada (ICFEp): FEVI ≥50%

A continuación, se describen las estrategias terapéuticas más relevantes para cada categoría.

1. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr)

(FEVI ≤40%)

Es el tipo de insuficiencia mejor estudiado y con mayor evidencia de beneficio con tratamiento farmacológico. En este grupo, múltiples fármacos han demostrado reducir la mortalidad y las hospitalizaciones.

Fármacos con beneficio demostrado en ICFEr:

- IECA o ARNI (sacubitrilo/valsartán): base del tratamiento.
- Betabloqueadores (bisoprolol, carvedilol, metoprolol succinato): mejoran la función ventricular y reducen eventos.

- Antagonistas de mineralocorticoides (espironolactona, eplerenona): disminuyen fibrosis y mortalidad.
- iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina): recientes pero fundamentales por su efecto pronóstico.
- Diuréticos de asa: uso sintomático en congestión.
- Ivabradina: en pacientes con ritmo sinusal y FC >70 lpm pese a betabloqueadores.

Objetivo terapéutico: frenar progresión, revertir remodelado, mejorar síntomas y reducir hospitalizaciones.

2. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ligeramente reducida (ICFEi)

(FEVI 41–49%)

Este subgrupo se considera un "intermedio" entre ICFEr e ICFEp. La evidencia es menos robusta, pero estudios recientes sugieren que los pacientes con ICFEi pueden beneficiarse de la misma estrategia farmacológica que la ICFEr, aunque con menor intensidad.

Fármacos recomendados:

- IECA/ARA II o ARNI
- Betabloqueadores
- iSGLT2

- ARM (uso individualizado)

Objetivo terapéutico: estabilizar función ventricular, mejorar tolerancia al ejercicio y prevenir progresión a ICFEr.

3. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp)

(FEVI ≥50%)

Se caracteriza por disfunción diastólica y rigidez ventricular. Hasta hace poco, no existía evidencia sólida de beneficio con fármacos para reducir la mortalidad, pero los iSGLT2 han mostrado mejoría significativa en síntomas y reducción de hospitalizaciones.

Fármacos de utilidad:

- iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina): únicos con evidencia directa de beneficio clínico.
- Diuréticos de asa: manejo sintomático de congestión.
- IECA/ARA II y betabloqueadores: individualizar uso si hay HTA, fibrilación auricular u otras comorbilidades.
- ARM: posible beneficio en subgrupos con elevación de BNP.

Objetivo terapéutico: aliviar síntomas, tratar comorbilidades y reducir episodios de descompensación.

Resumen comparativo (esquema textual)

Tabla 79. Resumen comparativo.

Tipo de ICC	FEVI	Tratamiento base	Beneficio clínico esperado
ICFEr	≤40%	IECA/ARNI + BB + ARM + iSGLT2	Mejora pronóstico, reduce mortalidad
ICFEi	41–49%	IECA/BB + iSGLT2 (ARM según caso)	Mejora funcional, posible beneficio en eventos
ICFEp	≥50%	iSGLT2 + diuréticos (otros según comorbilidades)	Mejora síntomas, reduce hospitalizaciones

Fuente: Elaboración propia.

Efectos adversos y contraindicaciones en el tratamiento de la ICC

La farmacoterapia en la insuficiencia cardíaca crónica ha demostrado un impacto significativo en la supervivencia y calidad de vida. Sin embargo, todos los fármacos utilizados presentan efectos adversos potenciales que, si bien suelen ser manejables, requieren una vigilancia activa y un enfoque individualizado, sobre todo en pacientes con disfunción renal, edad avanzada o polifarmacia.

Inhibidores de la ECA (IECA)

Los IECA son fundamentales en el tratamiento de la ICC, pero uno de sus efectos adversos más comunes es la tos seca persistente, causada por la acumulación de bradiquinina. Aunque no representa una amenaza clínica directa, puede afectar la adherencia. Además, pueden provocar hipotensión, especialmente al iniciar el tratamiento en pacientes hipovolémicos o con dosis elevadas de diuréticos. Otro efecto relevante es la hiperpotasemia, que puede aparecer con mayor frecuencia en

pacientes con insuficiencia renal o en quienes reciben tratamiento combinado con ARM. Finalmente, existe un riesgo poco frecuente pero potencialmente grave de angioedema, que contraindica su uso posterior.

Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II)

Los ARA II comparten varios efectos adversos con los IECA, incluyendo la hipotensión y la hiperpotasemia, pero con menor incidencia de tos y angioedema, lo que los convierte en una excelente alternativa en pacientes intolerantes a IECA. A pesar de su buen perfil de tolerancia, se deben usar con precaución en pacientes con función renal comprometida y evitarse en combinación con IECA o ARNI, por riesgo aumentado de eventos adversos renales y electrolíticos.

Sacubitrilo/valsartán (ARNI)

Este fármaco combina los riesgos de los ARA II con los efectos derivados del aumento de péptidos natriuréticos, como hipotensión sintomática. Además, al igual que los IECA, puede causar angioedema, especialmente si se administra sin respetar el periodo de lavado posterior a la suspensión de un IECA. Otro efecto adverso importante es la hiperpotasemia, que se potencia cuando se administra junto con ARM o en pacientes con filtrado glomerular bajo.

Betabloqueadores

Aunque los betabloqueadores son esenciales para mejorar la función ventricular y reducir la mortalidad, su inicio debe hacerse con cautela. Los efectos más frecuentes son bradicardia y hipotensión, sobre todo en pacientes con ritmo sinusal lento o con insuficiencia cardíaca

descompensada. En algunos casos, también pueden generar fatiga, somnolencia y disfunción sexual. En pacientes con asma o EPOC, existe un riesgo de broncoespasmo, aunque este efecto es menor con betabloqueadores cardioselectivos como bisoprolol.

Antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM)

La espironolactona y la eplerenona son potentes moduladores del remodelado ventricular, pero su uso debe ir acompañado de una vigilancia estricta de los electrolitos. El efecto adverso más significativo es la hiperpotasemia, que puede agravarse por insuficiencia renal o por el uso concomitante de IECA, ARA II o ARNI. La ginecomastia es un efecto frecuente con espironolactona, lo que ha motivado el uso preferencial de eplerenona en pacientes con esta molestia. También pueden producir alteración leve de la función renal, por lo que se recomienda evaluar periódicamente creatinina y potasio.

Inhibidores SGLT2

Los iSGLT2 presentan un perfil de seguridad muy favorable, incluso en pacientes sin diabetes. No obstante, pueden causar infecciones genitourinarias micóticas, especialmente en mujeres, y una leve poliuria asociada a su efecto natriurético. También se han reportado casos aislados de hipotensión ortostática, principalmente en pacientes frágiles o deshidratados. Un efecto adverso poco frecuente, pero clínicamente relevante, es la cetoacidosis euglucémica, que ocurre con mayor frecuencia en diabéticos tipo 1 o en situaciones de ayuno prolongado.

Diuréticos de asa

Fármacos como la furosemida son esenciales para el manejo sintomático de la congestión, pero su uso debe ser cuidadoso. El efecto adverso más común es la hipokalemia, que puede predisponer a arritmias ventriculares, especialmente si el paciente recibe digital o presenta disfunción renal. También son frecuentes la hiponatremia, hipovolemia y hipotensión, sobre todo con dosis elevadas o en combinación con otros hipotensores. A largo plazo, pueden inducir hiperuricemia, exacerbando crisis de gota, y contribuir al deterioro de la función renal.

Ivabradina

La ivabradina es generalmente bien tolerada, pero puede causar bradicardia excesiva, sobre todo si se combina con betabloqueadores o si no se ajusta adecuadamente la dosis. Un efecto característico son los fosfenos (percepción de destellos de luz), que suelen ser transitorios y autolimitados. En algunos pacientes, puede inducir o descompensar una fibrilación auricular, lo que contraindica su uso en quienes no tengan ritmo sinusal estable.

En resumen, aunque los fármacos utilizados en ICC ofrecen grandes beneficios pronósticos y funcionales, su eficacia está estrechamente ligada a un monitoreo clínico y bioquímico cuidadoso. La evaluación periódica de presión arterial, frecuencia cardíaca, función renal y electrolitos es fundamental para prevenir complicaciones y lograr una titulación segura. La educación del paciente sobre signos de alarma y adherencia también forma parte del tratamiento integral.

Tabla 80. Efectos adversos y contraindicaciones en el tratamiento farmacológico de la ICC

Grupo farmacológico	Fármaco(s)	Efectos adversos frecuentes	Contraindicaciones principales
IECA	Enalapril, Ramipril, Lisinopril	Tos seca, hipotensión, hiperpotasemia, deterioro renal, angioedema	Embarazo, angioedema previo, estenosis bilateral de arterias renales, hiperkalemia >5.5 mEq/L
ARA II	Valsartán, Candesartán, Losartán	Hipotensión, hiperpotasemia, alteración de función renal, (raro) angioedema	Embarazo, hiperkalemia severa, uso conjunto con IECA o ARNI
ARNI	Sacubitrilo/valsartán	Hipotensión, angioedema, hiperpotasemia, alteración renal	Angioedema previo, uso concomitante con IECA, embarazo, ClCr <30 mL/min
Betabloqueadores	Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol	Bradicardia, hipotensión, fatiga, broncoespasmo, disfunción sexual	IC descompensada aguda, bradicardia <50 lpm, bloqueo AV de 2° o 3°, asma severa
ARM (antialdosterónicos)	Espironolactona, Eplerenona	Hiperpotasemia, ginecomastia (espironolactona	Filtrado glomerular <30 mL/min,

		), alteración renal	hiperkalemia persistente, embarazo
iSGLT2	Dapagliflozina, Empagliflozina	Infecciones genitourinarias, poliuria, hipotensión, cetoacidosis euglucémica (raro)	Cetoacidosis, FG <20–25 mL/min, deshidratación activa
Diuréticos de asa	Furosemida, Torasemida	Hipokalemia, hiponatremia, hipovolemia, hipotensión, hiperuricemia, deterioro renal	Deshidratación severa, hipokalemia no corregida, alergia a sulfonamidas (relativa)
Ivabradina	Ivabradina	Bradicardia, fosfenos, fatiga, fibrilación auricular	Ritmo no sinusal, FC <70 lpm, bloqueo SA o AV severo, uso con inhibidores potentes de CYP3A4

Fuente: Elaboración propia.

4.3 Interacciones frecuentes en terapia cardiovascular

La terapia cardiovascular se caracteriza por el uso simultáneo de múltiples fármacos, lo que incrementa significativamente el riesgo de interacciones farmacológicas. Estas pueden ser de tipo farmacocinético (alteración en la absorción, metabolismo, distribución o excreción) o farmacodinámico (potenciación o antagonismo del efecto terapéutico),

y tienen implicaciones clínicas relevantes que van desde la pérdida de eficacia hasta eventos adversos graves.

Dado que los pacientes con enfermedades cardiovasculares suelen presentar comorbilidades como hipertensión, diabetes, dislipidemia o insuficiencia renal, y con frecuencia son adultos mayores, es común que reciban polifarmacia. Esta realidad clínica hace imperativo que el profesional de salud conozca y anticipe las interacciones más frecuentes para prevenir riesgos y optimizar la eficacia terapéutica.

En este subtema se revisarán las interacciones más relevantes que se presentan entre fármacos comúnmente utilizados en cardiología, incluyendo IECA, ARA II, ARNI, betabloqueadores, anticoagulantes, antiagregantes, diuréticos, estatinas, digoxina e iSGLT2, así como interacciones con fármacos no cardiovasculares que pueden comprometer la seguridad del tratamiento.

Clasificación y explicación de interacciones frecuentes en terapia cardiovascular

Las interacciones medicamentosas en pacientes cardiovasculares pueden clasificarse en dos grandes categorías: interacciones farmacodinámicas (cuando los fármacos tienen efectos aditivos, sinérgicos o antagónicos sobre una misma función fisiológica) e interacciones farmacocinéticas (cuando un fármaco afecta la absorción, metabolismo, distribución o eliminación de otro). Ambas pueden tener consecuencias clínicas graves si no se detectan y manejan a tiempo.

A continuación, se describen los tipos más frecuentes, organizados por mecanismo, y con ejemplos clínicamente relevantes.

1. Interacciones farmacodinámicas

Estas interacciones ocurren cuando dos o más fármacos afectan el mismo sistema fisiológico o receptor, ya sea potenciándose o inhibiéndose entre sí. Son especialmente relevantes en la terapia cardiovascular, donde múltiples medicamentos actúan sobre la presión arterial, frecuencia cardíaca, volumen plasmático y coagulación.

a) Potenciación del efecto hipotensor

El uso combinado de antihipertensivos (IECA, ARA II, betabloqueadores, diuréticos, antagonistas de calcio) puede generar hipotensión sintomática, sobre todo en ancianos, pacientes deshidratados o al iniciar tratamiento.

- Ejemplo clínico: enalapril + furosemida → hipotensión postural al inicio
- Recomendación: iniciar a dosis bajas y titular lentamente, sobre todo en pacientes frágiles

b) Aumento del riesgo de bradicardia

La combinación de betabloqueadores con ivabradina, digoxina o verapamilo/diltiazem puede inducir bradicardia sintomática o bloqueo AV.

- Ejemplo: carvedilol + ivabradina → FC <50 lpm, mareos

- Recomendación: monitorear frecuencia cardíaca y ECG; evitar combinaciones en pacientes con trastornos de conducción

c) Riesgo de hiperpotasemia

Fármacos que afectan el eje renina-angiotensina-aldosterona (IECA, ARA II, ARNI, ARM) pueden elevar los niveles de potasio, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

- Ejemplo: sacubitrilo/valsartán + espironolactona → K^+ >5.5 mEq/L
- Recomendación: controlar potasio y función renal al iniciar y durante el tratamiento

d) Interacciones en la coagulación

El uso simultáneo de antiagregantes plaquetarios (AAS, clopidogrel, ticagrelor) y anticoagulantes (heparina, warfarina, DOACs) incrementa el riesgo de hemorragias mayores.

- Ejemplo: AAS + apixabán → epistaxis, hematuria
- Recomendación: evaluar balance riesgo-beneficio; individualizar duración de la terapia dual o triple

e) Efecto aditivo diurético y riesgo de hipovolemia

La combinación de diuréticos de asa con iSGLT2 o ARM puede llevar a depleción de volumen, hipotensión e insuficiencia renal aguda.

- Ejemplo: torasemida + dapagliflozina → mareos, hipotensión ortostática

- Recomendación: ajustar dosis de diuréticos al iniciar iSGLT2

2. Interacciones farmacocinéticas

Estas interacciones modifican los niveles plasmáticos de un fármaco por interferencia en su absorción, metabolismo hepático o eliminación renal. Muchas de estas ocurren por la inhibición o inducción de enzimas del citocromo P450 (CYP), especialmente CYP3A4 y CYP2D6.

a) Interacciones por metabolismo hepático (CYP3A4 y CYP2D6)

- Amiodarona, verapamilo, diltiazem, antifúngicos azólicos, macrólidos (claritromicina), jugo de toronja, son inhibidores potentes de CYP3A4 y pueden aumentar los niveles de estatinas, ivabradina, ticagrelor y anticoagulantes orales.

- Ejemplo: atorvastatina + claritromicina → riesgo de miopatía o rabdomiólisis

- Recomendación: usar estatinas menos dependientes del CYP (rosuvastatina) o evitar combinación

- Carvedilol y metoprolol son metabolizados por CYP2D6, y pueden interactuar con antidepresivos tricíclicos, fluoxetina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

b) Interacciones por absorción

- La furosemida oral puede tener absorción reducida si se administra con antiácidos o alimentos, afectando su eficacia.
- La digoxina puede tener su absorción alterada por resinas de intercambio como colestiramina.

c) Competencia por eliminación renal

- La digoxina, eliminada casi exclusivamente por vía renal, puede acumularse y provocar toxicidad (náuseas, arritmias) si se combina con medicamentos nefrotóxicos o en casos de insuficiencia renal no detectada.
- Fármacos como verapamilo o quinidina pueden aumentar los niveles plasmáticos de digoxina al reducir su aclaramiento.

3. Interacciones con fármacos no cardiovasculares

- AINES (ibuprofeno, diclofenaco) interfieren con el efecto vasodilatador de los IECA/ARA II y pueden causar retención de sodio, elevación de la presión arterial e insuficiencia renal.
- Antibióticos como claritromicina o eritromicina aumentan los niveles de varios fármacos cardiovasculares por inhibición del CYP3A4.
- Fármacos hipoglucemiantes combinados con betabloqueadores pueden enmascarar síntomas de hipoglucemia (como taquicardia).

Consideraciones clínicas generales

- Las interacciones deben evaluarse al iniciar, suspender o ajustar dosis de cualquier fármaco en pacientes con tratamiento cardiovascular.
- El uso de herramientas electrónicas de validación de interacciones (UpToDate, Lexicomp, Medscape, o bases de datos institucionales) puede ayudar a anticipar riesgos.
- La monitorización continua del paciente (presión arterial, frecuencia, función renal, potasio, INR si usa warfarina) es esencial para prevenir eventos adversos graves.

Tabla 81. Interacciones frecuentes en terapia cardiovascular: efectos y manejo clínico

Grupo farmacológico	Interacción frecuente	Tipo	Efecto clínico	Recomendación o manejo
IECA / ARA II / ARNI	+ ARM, + iSGLT2, + AINEs	Farmacodinámica	Hiperpotasemia, hipotensión, deterioro renal	Control de potasio y creatinina; evitar AINEs si no es necesario
	+ Sacubitrilo/valsartán (IECA previo)	Farmacodinámica	Mayor riesgo de angioedema	Requiere lavado de 36 h entre IECA y ARNI

Betabloqueadores	+ Ivabradina / Digoxina / Verapamilo / Amiodarona	Farmacodinámica	Bradicardia, bloqueo AV	Monitorizar FC y ECG; evitar combinación en trastornos de conducción
	+ ISRS / Fluoxetina (inhibidores de CYP2D6)	Farmacocinética	Aumento de niveles de metoprolol/carvedilol	Uso con precaución; considerar betabloqueadores alternativos
ARNI (sacubitrilo/valsartán)	+ AINEs, + ARM	Farmacodinámica	Hipotensión, hiperpotasemia, daño renal	Vigilar electrolitos y función renal
iSGLT2	+ Diuréticos de asa	Farmacodinámica	Hipotensión, hipovolemia	Ajustar dosis de diuréticos; vigilar PA y síntomas de deshidratación
	+ Insulina / Sulfonilureas	Farmacodinámica	Riesgo de hipoglucemia (indirecto)	Ajuste de hipoglucemiantes; monitorización de glucosa

Diuréticos de asa	+ iSGLT2 / ARM	Farmacodinámica	Hipovolemia, hipotensión, hipokalemia	Ajustar dosis según congestión y síntomas; control de electrolitos
	+ Digoxina	Farmacodinámica	Potenciación de toxicidad por hipokalemia	Vigilar niveles de K^+ y digoxina
Digoxina	+ Verapamilo / Amiodarona / Quinidina	Farmacocinética	Aumento de niveles plasmáticos → riesgo de toxicidad	Reducir dosis de digoxina; monitorizar niveles y ECG
	+ Diuréticos hipokalemiantes	Farmacodinámica	Mayor riesgo de arritmias por hipokalemia	Control de K^+; considerar ARM o suplementos
Anticoagulantes / antiagregantes	+ AAS + clopidogrel / anticoagulantes orales (rivaroxabán, warfarina)	Farmacodinámica	Mayor riesgo de sangrado (digestivo, mucoso, urinario)	Evaluar duración de terapia dual/triple; uso de gastroprotección
	+ AINEs	Farmacodinámica	Sinergismo hemorrágico y riesgo renal	Evitar combinación; considerar

				alternativas analgésicas
Estatinas (atorva, simva)	+ Claritromicina / Ketoconazol / Jugo de toronja (inhibidores CYP3A4)	Farmacocinética	↑ riesgo de miopatía / rabdomiólisis	Evitar combinación; preferir estatinas no metabolizadas por CYP3A4 (rosuva)
Ivabradina	+ Betabloqueadores / Verapamilo / Inhibidores de CYP3A4	Farmacodinámica y cinética	Bradicardia excesiva, bloqueo AV	Usar en pacientes con ritmo sinusal >70 lpm; evitar inhibidores potentes del CYP3A4

Fuente: Elaboración propia.

Efectos clínicos más relevantes de interacciones en terapia cardiovascular y su manejo preventivo

El abordaje de las interacciones medicamentosas en pacientes con tratamiento cardiovascular debe ir más allá del conocimiento teórico. Se requiere anticipar efectos clínicos concretos que puedan comprometer la eficacia terapéutica o poner en riesgo la vida del paciente, y aplicar medidas preventivas personalizadas para cada contexto clínico.

A continuación, se describen los efectos adversos clínicamente más significativos causados por interacciones frecuentes en este grupo terapéutico, junto con estrategias prácticas para su prevención y manejo.

1. Hipotensión sintomática o severa

Causa principal: combinación de múltiples antihipertensivos (IECA, ARA II, ARNI, betabloqueadores, diuréticos, iSGLT2) o inicio brusco de alguno de ellos.

Manifestaciones clínicas: mareos, síncope, debilidad, hipotensión postural, caídas en adultos mayores.

Manejo preventivo:

- Iniciar con dosis bajas y ajustar progresivamente (titulación lenta).
- Evaluar estado de hidratación y suspender diuréticos si hay hipovolemia.
- Monitorizar presión arterial de pie y sentado (especialmente en ancianos).
- Evitar inicio simultáneo de múltiples hipotensores.

2. Bradicardia o bloqueo AV

Causa principal: uso conjunto de betabloqueadores con ivabradina, digoxina, verapamilo o amiodarona.

Manifestaciones clínicas: frecuencia cardíaca <50 lpm, mareo, síncope, fatiga, bloqueo AV en ECG.

Manejo preventivo:

- Evitar combinaciones que prolonguen el nodo AV si hay antecedentes de trastornos de conducción.
- Monitoreo de frecuencia cardíaca y ECG, especialmente en fases iniciales o tras ajustes de dosis.
- Individualizar el uso de ivabradina solo en ritmo sinusal estable y FC >70 lpm.

3. Hiperpotasemia

Causa principal: combinación de IECA, ARA II, ARNI o ARM, o su uso en pacientes con insuficiencia renal.

Manifestaciones clínicas: debilidad muscular, parestesias, arritmias ventriculares, bloqueo cardíaco.

Manejo preventivo:

- Medición regular de potasio sérico y función renal, especialmente al iniciar o ajustar tratamiento.
- Evitar combinar más de dos fármacos hiperpotasemiantes.
- En pacientes con FG <30 mL/min, usar ARM con precaución o evitar.

4. Hemorragias mayores

Causa principal: uso conjunto de anticoagulantes (warfarina, DOACs) con antiagregantes (AAS, clopidogrel, ticagrelor), AINEs o en pacientes con riesgo elevado de sangrado.

Manifestaciones clínicas: epistaxis, hematuria, melena, hematemesis, sangrado intracraneal.

Manejo preventivo:

- Utilizar la menor combinación posible y durante el mínimo tiempo necesario (ej. terapia triple solo en casos estrictamente indicados).
- Añadir inhibidores de bomba de protones (IBP) si hay alto riesgo gastrointestinal.
- Controlar INR si se usa warfarina.
- Valorar escalas de riesgo como HAS-BLED y CHA_2DS_2-VASc.

5. Toxicidad por digoxina

Causa principal: combinación con verapamilo, amiodarona o quinidina, o disfunción renal no ajustada.

Manifestaciones clínicas: náuseas, visión borrosa, arritmias, confusión, bloqueo AV.

Manejo preventivo:

- Monitorizar niveles plasmáticos de digoxina (ideal: 0.5–0.9 ng/mL).
- Reducir dosis en pacientes con filtrado glomerular bajo.
- Evitar fármacos que reducen su aclaramiento o prolongan el nodo AV.

- Controlar electrolitos, especialmente potasio y magnesio.

6. Miopatía o rabdomiólisis por estatinas

Causa principal: administración conjunta de estatinas metabolizadas por CYP3A4 (atorvastatina, simvastatina) con inhibidores potentes como macrólidos, antifúngicos azólicos, jugo de toronja.

Manifestaciones clínicas: mialgias, debilidad, elevación de CPK, insuficiencia renal (rabdomiólisis).

Manejo preventivo:

- Elegir estatinas no metabolizadas por CYP3A4 (rosuvastatina, pravastatina) si se usan fármacos inhibidores.
- Evitar dosis altas de estatinas cuando haya riesgo de interacción.
- Vigilar aparición de síntomas musculares y controlar CPK si es necesario.

7. Hipovolemia y descompensación renal

Causa principal: uso simultáneo de diuréticos de asa, iSGLT2 y ARM sin evaluación del estado de volumen.

Manifestaciones clínicas: mareo, hipotensión, oliguria, elevación de creatinina.

Manejo preventivo:

- Valorar signos de congestión o deshidratación antes de intensificar diuresis.
- Ajustar la dosis de diuréticos al iniciar iSGLT2.
- Monitorizar función renal y volumen urinario.

Conclusión clínica

El éxito terapéutico en farmacología cardiovascular no depende únicamente de la elección del fármaco adecuado, sino también del reconocimiento temprano y manejo preventivo de las interacciones potenciales. El uso racional implica:

- Evaluar riesgos individuales y comorbilidades.
- Monitorear constantemente parámetros clínicos y bioquímicos.
- Involucrar al paciente en la identificación de síntomas de alarma.

Este enfoque clínico, centrado en la seguridad y efectividad, fortalece el papel del profesional en la prevención de eventos adversos y la mejora de la adherencia terapéutica.

4.4 Uso racional de medicamentos cardiovasculares y adherencia al tratamiento

El tratamiento farmacológico de las enfermedades cardiovasculares ha demostrado una eficacia significativa en la reducción de la morbimortalidad. Sin embargo, esta eficacia clínica solo se alcanza

cuando los fármacos son utilizados de manera racional y con adecuada adherencia terapéutica por parte del paciente.

El uso racional de medicamentos cardiovasculares implica seleccionar el fármaco más adecuado para cada paciente, en la dosis correcta, con una duración apropiada y al menor costo posible para el paciente y el sistema de salud. Esta selección debe basarse en evidencia científica actualizada, las características individuales del paciente (comorbilidades, edad, función renal, riesgos potenciales) y el contexto clínico (agudo o crónico).

La adherencia al tratamiento —es decir, el grado en que el paciente sigue correctamente las indicaciones prescritas— representa uno de los mayores desafíos en la práctica clínica, especialmente en patologías crónicas como la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial o la cardiopatía isquémica. Se estima que hasta un 50% de los pacientes con enfermedades cardiovasculares no cumplen adecuadamente su tratamiento a los 12 meses de iniciado, lo que se traduce en un aumento de eventos adversos, hospitalizaciones evitables y mortalidad.

Este subtema aborda los principios y estrategias clave para optimizar el uso racional de fármacos cardiovasculares, mejorar la adherencia del paciente y garantizar una farmacoterapia segura, efectiva y sostenible en el tiempo.

Principios del uso racional de medicamentos cardiovasculares

El uso racional de medicamentos (URM) es un pilar fundamental en la farmacoterapia moderna. Según la Organización Mundial de la Salud

(OMS), se entiende como el proceso mediante el cual los pacientes reciben medicamentos apropiados para sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes, durante un período adecuado y al menor costo posible. En el contexto cardiovascular, este concepto adquiere especial relevancia por la complejidad del tratamiento, la cronicidad de las enfermedades y la alta prevalencia de polifarmacia.

1. Selección adecuada del fármaco

La elección del medicamento debe estar basada en:

- Diagnóstico preciso y documentado.
- Evidencia científica actual (guías ESC, ACC/AHA).
- Perfil del paciente: edad, comorbilidades, función renal/hepática, tolerancia previa, preferencias.
- Coste-efectividad y disponibilidad en el sistema de salud.

Ejemplo clínico: en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), es racional iniciar con IECA o ARNI en lugar de solo diuréticos, pues modifican la historia natural de la enfermedad.

2. Uso de la dosis correcta y duración apropiada

La posología debe:

- Seguir recomendaciones terapéuticas estandarizadas, ajustadas al peso, edad o función renal si aplica.

- Iniciarse con dosis bajas en poblaciones vulnerables (ancianos, pacientes con hipotensión o IRC).

- Considerar la duración necesaria según patología (crónica, aguda, de mantenimiento).

Ejemplo clínico: en el síndrome coronario agudo, el doble antiagregante (AAS + P2Y12) se mantiene idealmente por 12 meses, y luego se reconsidera según riesgo hemorrágico.

3. Evitar duplicidades terapéuticas e interacciones innecesarias

El uso simultáneo de medicamentos con mismo mecanismo de acción o con interacciones conocidas puede resultar en toxicidad o pérdida de eficacia.

- Evitar duplicidades (ej. IECA + ARA II).

- Usar herramientas de validación de interacciones.

- Simplificar regímenes complejos en polifarmacia.

Ejemplo: evitar combinar espironolactona con suplementos de potasio en pacientes con IECA para prevenir hiperpotasemia.

4. Evaluación continua de eficacia y seguridad

El tratamiento no debe ser estático. Requiere una evaluación periódica:

- ¿Está logrando el objetivo clínico? (ej. control de PA, reducción de síntomas de IC).

- ¿Se han presentado efectos adversos?
- ¿Se justifica continuar, suspender o cambiar el fármaco?

Ejemplo: reevaluar estatinas si hay mialgias persistentes o elevación significativa de enzimas musculares.

5. Educación al paciente y enfoque centrado en la persona

El paciente debe entender:

- Para qué sirve cada medicamento.
- Qué efectos esperar y qué hacer ante eventos adversos.
- La importancia de la continuidad terapéutica.

El URM incluye respetar la autonomía del paciente y tomar decisiones compartidas basadas en información clara.

6. Optimización del esquema terapéutico

Menos fármacos, mejor adherencia. Se debe:

- Evitar tratamientos innecesarios.
- Preferir combinaciones fijas cuando sea posible.
- Usar dosis únicas diarias cuando la farmacocinética lo permita.

Estos principios no solo mejoran los resultados clínicos, sino que también reducen costos, previenen hospitalizaciones y fortalecen la seguridad del paciente en todos los niveles de atención.

Factores que afectan la adherencia al tratamiento cardiovascular

La adherencia terapéutica representa uno de los principales retos en el manejo efectivo de las enfermedades cardiovasculares. Se define como el grado en que el paciente cumple con las indicaciones del profesional de salud respecto a la toma de medicamentos, cambios en el estilo de vida, controles periódicos y seguimiento del tratamiento.

Una adherencia inadecuada se asocia con un incremento en el riesgo de eventos adversos, hospitalizaciones evitables, progresión de la enfermedad y mortalidad prematura. En patologías como la hipertensión arterial o la insuficiencia cardíaca, incluso pequeñas desviaciones del esquema terapéutico pueden traducirse en resultados clínicos desfavorables.

A continuación, se describen los principales factores que determinan la adherencia, agrupados en categorías para una mejor comprensión:

1. Factores relacionados con el paciente

- Falta de conocimiento o comprensión de la enfermedad y del propósito del tratamiento.
- Negación del diagnóstico o asintomatología, como ocurre frecuentemente en hipertensión.
- Temor a los efectos adversos, muchas veces exacerbado por desinformación o experiencias previas.
- Trastornos cognitivos, depresión, ansiedad o bajo nivel educativo.

- Hábitos de vida desorganizados o rutinas irregulares, que dificultan la toma de medicamentos en horario fijo.
- Creencias culturales o religiosas que rechazan el uso de fármacos o priorizan alternativas naturales.

2. Factores relacionados con el tratamiento

- Esquemas terapéuticos complejos, con múltiples fármacos o varias tomas al día.
- Efectos adversos molestos o persistentes, como tos por IECA, edemas por calcioantagonistas o fatiga por betabloqueadores.
- Inicio tardío del beneficio clínico, lo cual desmotiva al paciente (por ejemplo, en estatinas o antiplaquetarios donde el efecto no es inmediato).
- Costo elevado del tratamiento, especialmente en países con acceso limitado a programas de salud pública.

3. Factores relacionados con el sistema de salud

- Acceso limitado a medicamentos esenciales o rupturas de stock frecuentes.
- Consultas médicas breves o poco centradas en el paciente, que impiden resolver dudas o temores.
- Falta de continuidad del equipo de atención, lo que dificulta el vínculo terapéutico.

- Ausencia de seguimiento estructurado, como monitoreo telefónico o controles periódicos sistematizados.

4. Factores socioeconómicos y familiares

- Bajos ingresos o desempleo, que obligan al paciente a priorizar otros gastos.
- Falta de red de apoyo familiar o social, lo que afecta la organización de la medicación y asistencia a consultas.
- Entornos culturales donde la automedicación o el abandono temprano del tratamiento son comunes.

5. Factores relacionados con la percepción del beneficio

Muchos pacientes abandonan el tratamiento cuando no perciben una mejoría rápida, especialmente si la enfermedad es silenciosa (hipertensión, dislipidemia) o si consideran que el tratamiento no les "hace nada". También influye la ausencia de síntomas y la falsa creencia de estar curados por sentirse bien.

Conclusión

La adherencia terapéutica es un fenómeno multifactorial que debe ser abordado de forma individualizada, empática y estructurada. Identificar las barreras que enfrenta cada paciente es el primer paso para mejorar su compromiso con el tratamiento, optimizar los resultados clínicos y reducir la carga sobre el sistema sanitario.

Tabla 82. Estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento cardiovascular

Categoría	Estrategia específica	Objetivo o beneficio
Educación al paciente	Explicar el diagnóstico, función del tratamiento y consecuencias del abandono	Incrementa la comprensión y la percepción de necesidad del tratamiento
	Uso de lenguaje claro, no técnico	Favorece la comunicación efectiva y reduce la confusión
	Material educativo visual (folletos, videos, infografías)	Refuerza el mensaje terapéutico de forma atractiva y duradera
Simplificación del tratamiento	Prescripción de dosis únicas diarias cuando sea posible	Facilita el cumplimiento, especialmente en pacientes mayores o con rutinas fijas
	Uso de combinaciones a dosis fija (ej. AAS + estatina, IECA + diurético)	Reduce el número de pastillas y la carga terapéutica
	Revisión periódica de esquemas complejos (deprescripción si es necesario)	Evita polifarmacia y duplicidades innecesarias
Seguimiento estructurado	Monitoreo regular en controles clínicos, telefónicos o virtuales	Refuerza el compromiso y detecta dificultades a tiempo
	Registro escrito del tratamiento (tarjeta de medicación, app, agenda)	Ayuda al paciente a recordar y organizar su tratamiento diario
	Evaluación periódica de adherencia (autoinforme, recuento de pastillas)	Identifica incumplimientos de forma objetiva y sin confrontación

Participación familiar y comunitaria	Involucrar a cuidadores o familiares en la supervisión y motivación del paciente	Ofrece apoyo emocional y organizacional, clave en ancianos o dependientes
	Promoción de grupos de pacientes o talleres comunitarios	Fomenta el sentido de pertenencia y aprendizaje entre pares
Acceso y factores económicos	Prescripción de medicamentos disponibles en programas de salud pública	Reduce barreras económicas
	Informar sobre descuentos, seguros o acceso a farmacias institucionales	Facilita la continuidad terapéutica en contextos vulnerables
Enfoque empático y centrado en el paciente	Escuchar creencias, temores y motivos de no adherencia sin juzgar	Fortalece la relación médico-paciente
	Tomar decisiones compartidas (shared decision making)	Incrementa la motivación y el compromiso con el plan terapéutico

Fuente: Elaboración propia.

Conclusión de la Unidad: Aplicaciones clínicas y casos

La farmacología cardiovascular no se limita al conocimiento teórico de los mecanismos de acción y perfiles farmacocinéticos, sino que cobra su verdadera dimensión en el escenario clínico, donde cada decisión terapéutica puede impactar directamente en la evolución, calidad de vida y pronóstico de los pacientes.

A lo largo de esta unidad se ha analizado de manera estructurada y aplicada el tratamiento de situaciones clínicas frecuentes y críticas en cardiología, como el síndrome coronario agudo y la insuficiencia

cardíaca crónica, donde la elección oportuna del fármaco adecuado —basada en la fisiopatología, evidencia científica y características individuales del paciente— es determinante para el éxito terapéutico.

Asimismo, se exploraron las interacciones farmacológicas más relevantes, una realidad constante en la práctica clínica debido a la polifarmacia habitual en pacientes cardiovasculares. El conocimiento de estas interacciones y su manejo preventivo no solo mejora la eficacia del tratamiento, sino que reduce riesgos graves como arritmias, sangrados o deterioro renal.

Finalmente, se destacó la importancia del uso racional de medicamentos y de promover la adherencia terapéutica como elementos centrales de la seguridad del paciente y de la medicina basada en valor. El mejor fármaco pierde efectividad si no es tomado adecuadamente, comprendido por el paciente o accesible dentro del sistema de salud.

4.5 Autoevaluación

Instrucciones:

Responde a las siguientes preguntas basadas en el contenido revisado. Estas te permitirán reflexionar sobre los conceptos clave y su aplicación clínica. Lee cada enunciado cuidadosamente y justifica tus respuestas siempre que sea posible.

I. Opción múltiple

Selecciona la opción correcta.

1. Según la clasificación de Vaughan Williams, ¿qué clase de fármacos bloquea los canales rápidos de sodio en fase 0 del potencial de acción?
   a) Clase I
   b) Clase II
   c) Clase III
   d) Clase IV

2. ¿Cuál de los siguientes fármacos es un bloqueador selectivo de canales de potasio que prolonga el potencial de acción y el período refractario?
   a) Lidocaína
   b) Amiodarona
   c) Verapamilo
   d) Propranolol

3. El principal riesgo del uso crónico de amiodarona es:
   a) Hipotensión ortostática severa
   b) Fibrosis pulmonar y alteraciones tiroideas
   c) Trombocitopenia severa
   d) Hipoglucemia

4. ¿Qué antiarrítmico de clase IB se utiliza habitualmente en arritmias ventriculares postinfarto y se administra por vía intravenosa?
   a) Flecainida
   b) Lidocaína

c) Sotalol

d) Digoxina

5. Los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos como verapamilo y diltiazem son útiles principalmente en:
   a) Arritmias ventriculares
   b) Taquiarritmias supraventriculares
   c) Bloqueos AV completos
   d) Fibrilación ventricular

II. Preguntas abiertas

Responde de forma argumentada.

6. Explica el mecanismo de acción de los antiarrítmicos de clase III y su relevancia clínica.

7. Describe tres efectos adversos graves asociados a la amiodarona y cómo prevenirlos o detectarlos tempranamente.

8. Menciona las principales indicaciones clínicas de la lidocaína en el manejo de arritmias.

9. Explica por qué el uso de antiarrítmicos puede, en ocasiones, inducir nuevas arritmias (proarritmia).

10. Compara el mecanismo de acción de los betabloqueadores (clase II) con el de los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos (clase IV) en el control de arritmias supraventriculares.

III. Casos clínicos para resolver

Caso 1 – Toxicidad por amiodarona

Varón de 67 años con fibrilación auricular persistente, en tratamiento con amiodarona desde hace 18 meses. Consulta por disnea progresiva, tos seca y pérdida de peso. TA 124/76 mmHg, FC 64 lpm. Radiografía de tórax: patrón intersticial difuso.

- **Pregunta:** ¿Cuál es el diagnóstico más probable y qué medida terapéutica debe adoptarse?

Caso 2 – Uso de lidocaína en arritmia postinfarto

Mujer de 59 años ingresada por infarto agudo de miocardio anterior. Durante la hospitalización presenta taquicardia ventricular sostenida con hipotensión (TA 84/56 mmHg). El ECG confirma el diagnóstico.

- **Pregunta:** Justifica el uso de lidocaína en este escenario y describe su mecanismo de acción.

Caso 3 – Proarritmia por antiarrítmico

Paciente de 72 años tratado con sotalol por taquicardia ventricular. A la semana de iniciar el tratamiento presenta palpitaciones y síncope. ECG: taquicardia ventricular polimórfica compatible con torsades de pointes.

- **Pregunta:** Explica el mecanismo por el cual este fármaco puede inducir esta arritmia y cómo debe manejarse.

Caso 4 – Elección de antiarrítmico en disfunción ventricular

Hombre de 65 años con insuficiencia cardíaca (FEVI 30%) y fibrilación auricular paroxística. No se controla con betabloqueador y digoxina. Se evalúa el uso de un antiarrítmico para mantener ritmo sinusal.

- **Pregunta:** ¿Qué fármaco sería más seguro en este contexto y por qué?

Caso 5 – Bloqueadores de canales de calcio en taquicardia supraventricular

Mujer de 48 años con episodios recurrentes de taquicardia supraventricular paroxística. En urgencias se documenta un episodio con FC 180 lpm y TA 110/68 mmHg. Se administra verapamilo IV con buena respuesta.

- **Pregunta:** Explica el mecanismo de acción del verapamilo en este contexto y por qué es efectivo para revertir este tipo de arritmias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmed, A., Rich, M. W., Love, T. E., Lloyd-Jones, D. M., Aban, I. B., Colucci, W. S., Adams, K. F., & Gheorghiade, M. (2006). Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *European Heart Journal*, *27*(2), 178–186. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi687

Al-Khatib, S. M., Stevenson, W. G., Ackerman, M. J., Bryant, W. J., Callans, D. J., Curtis, A. B., Deal, B. J., Dickfeld, T., Field, M. E., Fonarow, G. C., Gillis, A. M., Granger, C. B., Hammill, S. C., Hlatky, M. A., Joglar, J. A., Kay, G. N., Matlock, D. D., Myerburg, R. J., & Page, R. L. (2018). 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(14), e91–e220. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.054

Alvarez, C., Perrin, N., Carson, K. A., Marsteller, J. A., & Cooper, L. A. (2023). Adverse Childhood Experiences, Depression, Patient Activation, and Medication Adherence Among Patients With Uncontrolled Hypertension. *American Journal of Hypertension*, *36*(4), 209–216. https://doi.org/10.1093/ajh/hpac123

Andersen, L. K., Jensen, J. E., & Bygum, A. (2015). Second episode of near-fatal angioedema in a patient treated with everolimus. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, *115*(2), 152–153. https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.05.014

Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., & Palareti, G. (2008). Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. *Chest*, *133*(6), 160S-198S. https://doi.org/10.1378/chest.08-0670

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. (2009). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*, *373*(9678), 1849–1860. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1

Awwad, S., Mohamed Ahmed, A. H. A., Sharma, G., Heng, J. S., Khaw, P. T., Brocchini, S., & Lockwood, A. (2017). Principles of pharmacology in the eye. *British Journal of Pharmacology*, *174*(23), 4205–4223. https://doi.org/10.1111/bph.14024

Bailey, D. G., Dresser, G., & Arnold, J. M. O. (2013). Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *Canadian Medical Association Journal*, *185*(4), 309–316. https://doi.org/10.1503/cmaj.120951

Beck, C., Morbach, H., Beer, M., Stenzel, M., Tappe, D., Gattenlöhner, S., Hofmann, U., Raab, P., & Girschick, H. J. (2010). Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Research & Therapy*, *12*(2), R74. https://doi.org/10.1186/ar2992

Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2018). *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica* (13.ª ed.). McGraw-Hill Education.

Cannon, J. A. (2024). Contemporary use of loop diuretics in heart failure and renal disease. *Heart*, *110*(5), 356–364.

Catterall, W. A. (2011). Voltage-Gated Calcium Channels. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *3*(8), a003947–a003947. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003947

Çelik, S. F. (2019). Early Impairment Left Ventricular Mechanics in Children With Mitral Valve Prolapse. *The American Journal of Cardiology*, *123*(12), 1992–1998. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.03.009

Ceriello, A., Esposito, K., Piconi, L., Ihnat, M. A., Thorpe, J. E., Testa, R., Boemi, M., & Giugliano, D. (2008). Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*, *57*(5), 1349–1354. https://doi.org/10.2337/db08-0063

Chen, Y.-G., Mathews, C. E., & Driver, J. P. (2018). The Role of NOD Mice in Type 1 Diabetes Research: Lessons from the Past and Recommendations for the Future. *Frontiers in Endocrinology*, *9*. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00051

Cockcroft, D. W., & Gault, H. (1976). Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*, *16*(1), 31–41. https://doi.org/10.1159/000180580

Collet, J.-P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliguet, T., Gale, C. P., Gilard, M., Jobs, A., Jüni, P., Lambrinou, E., Lewis, B. S., Mehilli, J., Meliga, E., Merkely, B., … Siontis, G. C. M. (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, *42*(14), 1289–1367. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575

Corrado, D., Basso, C., & Judge, D. P. (2017). Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation Research*, *121*(7), 784–802. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309345

Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D. E., Hansen, T. B., Huikuri, H. V, Johansson, I., Jüni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L. G., Östgren, C. J., Rocca, B., Roffi, M., … Chowdhury, T. A. (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, *41*(2), 255–323. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486

Dai, N., Hu, Y., & Ge, J. (2023). When the future cardiac catheterization laboratory meets the Metaverse. *European Heart Journal*, *44*(29), 2652–2653. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad343

Davis, B. R. (2000). Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial

(ALLHAT). *Journal of the American Medical Association*, *283*(15), 1967–1975. https://doi.org/10.1001/jama.283.15.1967

DiFrancesco, D., & Camm, J. A. (2004). Heart Rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradine. *Drugs*, *64*(16), 1757–1765. https://doi.org/10.2165/00003495-200464160-00003

Digitalis Investigation Group. (1997). The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, *336*(8), 525–533. https://doi.org/10.1056/NEJM199702203360801

Dondo, T. B., Hall, M., West, R. M., Jernberg, T., Lindahl, B., Bueno, H., Danchin, N., Deanfield, J. E., Hemingway, H., Fox, K. A. A., Timmis, A. D., & Gale, C. P. (2017). β-Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, *69*(22), 2710–2720. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.578

Echt, D. S., Liebson, P. R., Mitchell, L. B., Peters, R. W., Obias-Manno, D., Barker, A. H., Arensberg, D., Baker, A., Friedman, L., Greene, H. L., Huther, M. L., & Richardson, D. W. (1991). Mortality and Morbidity in Patients Receiving Encainide, Flecainide, or Placebo. *New England Journal of Medicine*, *324*(12), 781–788. https://doi.org/10.1056/NEJM199103213241201

ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Cusi, K., Das, S. R., Gibbons, C. H., Giurini, J. M., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Kosiborod, M., Leon, J., Lyons, S. K., … Gabbay, R. A. (2023). Introduction and Methodology: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*, *46*(Supplement_1), S1–S4. https://doi.org/10.2337/dc23-Sint

Emerging Risk Factors Collaboration. (2011). Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *New England Journal of Medicine*, *364*(9), 829–841. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008862

Fihn, S. D., Blankenship, J. C., Alexander, K. P., Bittl, J. A., Byrne, J. G., Fletcher, B. J., Fonarow, G. C., Lange, R. A., Levine, G. N., Maddox, T. M., Naidu, S. S., Ohman, E. M., & Smith, P. K. (2014). 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(18), 1929–1949. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.017

Food and Drug Administration. (2020). *Drug development and drug interactions: Table of substrates, inhibitors and inducers*. U.S. Department of Health and Human Services. https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers

Fox, K., Ford, I., Steg, P. G., Tendera, M., & Ferrari, R. (2008). Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, *372*(9641), 807–816. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61170-8

Friedman, D. J., & Granger, C. B. (2018). Uninterrupted apixaban for atrial fibrillation ablation is a reasonable alternative, but what is the significance of silent cerebral infarctions? *European Heart Journal*, *39*(32), 2956–2958. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy274

Fukaya, E., Flores, A. M., Lindholm, D., Gustafsson, S., Zanetti, D., Ingelsson, E., & Leeper, N. J. (2018). Clinical and Genetic Determinants of Varicose Veins. *Circulation*, *138*(25), 2869–2880. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035584

Fuster, V., Harrington, R. A., Narula, J., & Eapen, Z. J. (2017). *Hurst's the heart* (McGraw-Hill Education, Ed.; 14th ed.).

Gaziano, J. M., Brotons, C., Coppolecchia, R., Cricelli, C., Darius, H., Gorelick, P. B., Howard, G., Pearson, T. A., Rothwell, P. M., Ruilope, L. M., Tendera, M., & Tognoni, G. (2018). Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, *392*(10152), 1036–1046. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31924-X

Global Initiative for Asthma. (2023). *Global strategy for asthma management and prevention*. Global Initiative for Asthma

Gori, T., & Parker, J. D. (2002). Nitrate Tolerance. *Circulation*, *106*(19), 2510–2513. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000036743.07406.53

Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., Braun, L. T., de Ferranti, S., Faiella-Tommasino, J., Forman, D. E., Goldberg, R., Heidenreich, P. A., Hlatky, M. A., Jones, D. W., Lloyd-Jones, D., Lopez-Pajares, N., Ndumele, C. E., Orringer, C. E., Peralta, C. A., … Yeboah, J. (2019). 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Journal of the American College of Cardiology*, *73*(24), e285–e350. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003

Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2021). *Tratado de fisiología médica* (14.ª ed.). Elsevier.

Hacke, W. (1995). Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke. *JAMA*, *274*(13), 1017. https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530130023023

Haffner, S. M., Lehto, S., Rönnemaa, T., Pyörälä, K., & Laakso, M. (1998). Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, *339*(4), 229–234. https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390404

Hall, J. E. (2016). Renal and circulatory physiology: Mechanisms of normal and abnormal function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *11*(3), 394–402.

Harada, K., Hasegawa, K., & Otsuka, F. (2019). Swollen Hands and "Fist Sign" in Acromegaly. *The American Journal of Medicine*, *132*(7), e618–e619. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.02.022

Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., … Yancy, C. W. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *79*(17), e263–e421. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012

Herrick, A. L. (2019). Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions. *Current Treatment Options in Rheumatology*, *5*, 36–52.

Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G.-A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J.-P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., … Zakirov, N. U. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).

European Heart Journal, *42*(5), 373–498. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612

Hirsh, J., Warkentin, T. E., Shaughnessy, S. G., Anand, S. S., Halperin, J. L., Raschke, R., Granger, C., Ohman, E. M., & Dalen, J. E. (2001). Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest*, *119*(1), 64S-94S. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.64S

Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A. L. P., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., Widimský, P., … Gale, C. P. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*, *39*(2), 119–177. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393

Israili, Z. H., Velasco, M., & Somberg, J. (2003). Preface. *American Journal of Therapeutics*, *10*(6), 382. https://doi.org/10.1097/00045391-200311000-00002

Jeon, Y.-T. (2018). Avoiding pressure ulcers: beyond proper positioning. *Korean Journal of Anesthesiology*, *71*(1), 1. https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.1.1

Johnson, J., Caudle, K., Gong, L., Whirl-Carrillo, M., Stein, C., Scott, S., Lee, M., Gage, B., Kimmel, S., Perera, M., Anderson, J.,

Pirmohamed, M., Klein, T., Limdi, N., Cavallari, L., & Wadelius, M. (2017). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *102*(3), 397–404. https://doi.org/10.1002/cpt.668

Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2021). *Farmacología básica y clínica* (15.ª ed.). McGraw-Hill Education.

KDIGO. (2022). *Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease.* .

Kiberd, B. A., & Lim, W. H. (2022). The windows of opportunity. *Kidney International*, *102*(3), 479–481. https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.016

Kuo, S.-H. (2019). Ataxia. *Continuum*, *25*(4), 1036–1054. https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000753

Lau, D., & McAlister, F. A. (2021). Implications of the COVID-19 Pandemic for Cardiovascular Disease and Risk-Factor Management. *Canadian Journal of Cardiology*, *37*(5), 722–732. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.11.001

Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. (Lucy), Castro, A. F., Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., & Coresh, J. (2009). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*, *150*(9), 604–612. https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006

Levine, G. N., Bates, E. R., Bittl, J. A., Brindis, R. G., Fihn, S. D., Fleisher, L. A., Granger, C. B., Lange, R. A., Mack, M. J., Mauri, L., Mehran, R., Mukherjee, D., Newby, L. K., O'Gara, P. T., Sabatine, M. S., Smith, P. K., & Smith, S. C. (2016). 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*, *134*(10). https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000404

Lewis, E. J., Hunsicker, L. G., Clarke, W. R., Berl, T., Pohl, M. A., Lewis, J. B., Ritz, E., Atkins, R. C., Rohde, R., & Raz, I. (2001). Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *345*(12), 851–860. https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303

Linkins, L.-A., Dans, A. L., Moores, L. K., Bona, R., Davidson, B. L., Schulman, S., & Crowther, M. (2012). Treatment and Prevention of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*, *141*(2), e495S-e530S. https://doi.org/10.1378/chest.11-2303

Lucas, A., & Wyatt, C. M. (2022). HIV at 40: kidney disease in HIV treatment, prevention, and cure. *Kidney International*, *102*(4), 740–749. https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.021

Magee, L. A., Pels, A., Helewa, M., Rey, E., & von Dadelszen, P. (2014). Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International*

Journal of Women's Cardiovascular Health, *4*(2), 105–145. https://doi.org/10.1016/j.preghy.2014.01.003

Marso, S. P., Daniels, G. H., Brown-Frandsen, K., Kristensen, P., Mann, J. F. E., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Poulter, N. R., Ravn, L. S., Steinberg, W. M., Stockner, M., Zinman, B., Bergenstal, R. M., & Buse, J. B. (2016). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *375*(4), 311–322. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827

McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., … Skibelund, A. K. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, *42*(36), 3599–3726. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368

McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., … Zeppenfeld, K. (2023). 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, *44*(37), 3627–3639. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195

McDonnell, B. J., Beaney, T., Al Shezawi, M., Cockcroft, J. R., Barciela, C., Tay, T., Keitley, J., Brady, A. J. B., Padmanabhan, S., McCallum, L., Dolan, E., O'Brien, E., Tomaszewski, M., Schutte, A. E., Poulter, N. R., & Cappuccio, F. P. (2020). May Measurement Month 2018: an analysis of blood pressure screening results from the UK and the Republic of Ireland. *European Heart Journal Supplements*, *22*(Supplement_H), H132–H134. https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa047

McMurray, J. J., Östergren, J., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., Michelson, E. L., Olofsson, B., Yusuf, S., & Pfeffer, M. A. (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *The Lancet*, *362*(9386), 767–771. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14283-3

McMurray, J. J. V., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Solomon, S. D., Swedberg, K., & Zile, M. R. (2014). Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, *371*(11), 993–1004. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077

McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bělohlávek, J., Böhm, M., Chiang, C.-E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozdz, J., Dukát, A., Ge, J., …

Langkilde, A.-M. (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, *381*(21), 1995–2008. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303

Miele, K., Bamrah Morris, S., & Tepper, N. K. (2020). Tuberculosis in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, *135*(6), 1444–1453. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003890

O'Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E., Chung, M. K., de Lemos, J. A., Ettinger, S. M., Fang, J. C., Fesmire, F. M., Franklin, B. A., Granger, C. B., Krumholz, H. M., Linderbaum, J. A., Morrow, D. A., Newby, L. K., Ornato, J. P., Ou, N., Radford, M. J., Tamis-Holland, J. E., … Zhao, D. X. (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, *61*(4), e78–e140. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019

Opie, L. H., & Gersh, B. J. (2016). *Drugs for the heart* (8th ed.). Elsevier.

Organización Mundial de la Salud. (2023). *Enfermedades cardiovasculares*. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds). https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)

Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W.,

Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D.-J., Chopra, V., … Zannad, F. (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, *383*(15), 1413–1424. https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190

Page, R. L., Joglar, J. A., Caldwell, M. A., Calkins, H., Conti, J. B., Deal, B. J., Estes, N. A. M., Field, M. E., Goldberger, Z. D., Hammill, S. C., Indik, J. H., Lindsay, B. D., Olshansky, B., Russo, A. M., Shen, W.-K., Tracy, C. M., & Al-Khatib, S. M. (2016). 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia. *Circulation*, *133*(14). https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000311

Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2016). Electrolyte and acid-base disturbances induced by loop and thiazide diuretics. *New England Journal of Medicine*, *375*(24), 2366–2376.

Paneni, F., Beckman, J. A., Creager, M. A., & Cosentino, F. (2013). Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European Heart Journal*, *34*(31), 2436–2443. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht149

Pappone, C., & Ciconte, G. (2021). Ventricular fibrillation ablation in cardiomyopathies and arrhythmic storm. *European Heart Journal Supplements*, *23*(Supplement_E), E112–E117. https://doi.org/10.1093/eurheartj/suab104

Patrono, C., García Rodríguez, L. A., Landolfi, R., & Baigent, C. (2005). Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis. *New England Journal of Medicine*, *353*(22), 2373–2383. https://doi.org/10.1056/NEJMra052717

Pereira, H., Bonilha, A., Barretti, P., Silva, R., Burgugi, V., dos Santos, V., & Cuadrado, L. (2020). White-coat and masked hypertension diagnoses in chronic kidney disease patients. *The Journal of Clinical Hypertension*, *22*(7), 1202–1207. https://doi.org/10.1111/jch.13924

Pfeffer, M. A., McMurray, J. J. V., Velazquez, E. J., Rouleau, J.-L., Køber, L., Maggioni, A. P., Solomon, S. D., Swedberg, K., Van de Werf, F., White, H., Leimberger, J. D., Henis, M., Edwards, S., Zelenkofske, S., Sellers, M. A., & Califf, R. M. (2003). Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *New England Journal of Medicine*, *349*(20), 1893–1906. https://doi.org/10.1056/NEJMoa032292

Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V.-P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M. C., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., … van der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, *37*(27), 2129–2200. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128

Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., Biller, J., Brown, M., Demaerschalk, B. M., Hoh, B., Jauch, E. C., Kidwell, C. S., Leslie-Mazwi, T. M., Ovbiagele, B., Scott, P. A., Sheth, K. N., Southerland, A. M., Summers, D. V., & Tirschwell, D. L. (2019). Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *50*(12). https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211

Ramos, R., Balló, E., Marrugat, J., Elosua, R., Sala, J., Grau, M., Vila, J., Bolíbar, B., García-Gil, M., Martí, R., Fina, F., Hermosilla, E., Rosell, M., Muñoz, M. A., Prieto-Alhambra, D., & Quesada, M. (2012). Validez del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) en el estudio de enfermedades vasculares: estudio EMMA. *Revista Española de Cardiología*, *65*(1), 29–37. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.07.017

Rang, H. P. R., J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2019). *Rang and Dale's pharmacology* (9th ed.). Elsevier.

Rinawi, F., Assa, A., Hartman, C., Mozer Glassberg, Y., Nachmias Friedler, V., Rosenbach, Y., Silbermintz, A., Zevit, N., & Shamir, R. (2016). Evolution of disease phenotype in pediatric-onset Crohn's disease after more than 10 years follow up—Cohort study.

Digestive and Liver Disease, *48*(12), 1444–1450. https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.08.118

Roden, D. M. (2019). *Antiarrhythmic drugs* (J. Loscalzo, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, & J. L. Jameson, Eds.; 20th ed., pp. 1869–1877). McGraw-Hill Education.

Ryn, J. van, Stangier, J., Haertter, S., Liesenfeld, K.-H., Wienen, W., Feuring, M., & Clemens, A. (2010). Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis and Haemostasis*, *103*(06), 1116–1127. https://doi.org/10.1160/TH09-11-0758

Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J., Culebras, A., Elkind, M. S., George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Janis, S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J. M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L., & Vinters, H. V. (2016). An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *47*(11). https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000110

Salpeter, S. R., Ormiston, T. M., & Salpeter, E. E. (2005). Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2016*(8). https://doi.org/10.1002/14651858.CD003566.pub2

Sandesara, P. B., Samman-Tahhan, A., Topel, M., Venkatesh, S., & O'Neal, W. T. (2018). Effect of Cigarette Smoking on Risk for Adverse Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*, *122*(3), 400–404. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.016

Singh, R., Barden, A., Mori, T., & Beilin, L. (2001). Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, *44*(2), 129–146. https://doi.org/10.1007/s001250051591

Swedberg, K., Komajda, M., Böhm, M., Borer, J. S., Ford, I., Dubost-Brama, A., Lerebours, G., & Tavazzi, L. (2010). Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *The Lancet*, *376*(9744), 875–885. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61198-1

Tardif, J.-C., Ford, I., Tendera, M., Bourassa, M. G., & Fox, K. (2005). Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *European Heart Journal*, *26*(23), 2529–2536. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi586

Taylor, A. L., Ziesche, S., Yancy, C., Carson, P., D'Agostino, R., Ferdinand, K., Taylor, M., Adams, K., Sabolinski, M., Worcel, M., & Cohn, J. N. (2004). Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, *351*(20), 2049–2057. https://doi.org/10.1056/NEJMoa042934

Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, *25*(1), 44–56. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7

Triposkiadis, F., Xanthopoulos, A., Parissis, J., Butler, J., & Farmakis, D. (2022). Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Failure Reviews*, *27*(1), 337–344. https://doi.org/10.1007/s10741-020-09987-z

Valgimigli, M., Bueno, H., Byrne, R. A., Collet, J.-P., Costa, F., Jeppsson, A., Jüni, P., Kastrati, A., Kolh, P., Mauri, L., Montalescot, G., Neumann, F.-J., Petricevic, M., Roffi, M., Steg, P. G., Windecker, S., Zamorano, J. L., Levine, G. N., Badimon, L., … Kinnaird, T. (2018). 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, *39*(3), 213–260. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419

Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J.-M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., … Williams, B. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, *42*(34), 3227–3337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484

Vrijens, B., De Geest, S., Hughes, D. A., Przemyslaw, K., Demonceau, J., Ruppar, T., Dobbels, F., Fargher, E., Morrison, V., Lewek, P., Matyjaszczyk, M., Mshelia, C., Clyne, W., Aronson, J. K., & Urquhart, J. (2012). A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *73*(5), 691–705. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x

Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., Cannon, C. P., Emanuelsson, H., Held, C., Horrow, J., Husted, S., James, S., Katus, H., Mahaffey, K. W., Scirica, B. M., Skene, A., Steg, P. G., Storey, R. F., & Harrington, R. A. (2009). Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*, *361*(11), 1045–1057. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327

Weichert, I., Romero-Ortuno, R., Tolonen, J., Soe, T., Lebus, C., Choudhury, S., Nadarajah, C. V., Nanayakkara, P., Orrù, M., & Di Somma, S. (2018). Cover Image. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *43*(5), i–i. https://doi.org/10.1111/jcpt.12857

Weisel, J. W., & Litvinov, R. I. (2017). *Fibrin Formation, Structure and Properties* (pp. 405–456). https://doi.org/10.1007/978-3-319-49674-0_13

Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., DePalma, S. M., Gidding, S., Jamerson, K. A., Jones, D. W., MacLaughlin, E. J., Muntner, P., Ovbiagele, B., Smith, S. C., Spencer, C. C., Stafford, R. S., Taler, S. J.,

Thomas, R. J., Williams, K. A., … Wright, J. T. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, *71*(6). https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065

Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., … Brady, A. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, *39*(33), 3021–3104. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339

Wiysonge, C. S., Bradley, H. A., Volmink, J., Mayosi, B. M., & Opie, L. H. (2017). Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2017*(1). https://doi.org/10.1002/14651858.CD002003.pub5

Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J. V., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., … Wilkoff, B. L. (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American*

College of Cardiology, *62*(16), e147–e239. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019

Yusuf, S., Joseph, P., Dans, A., Gao, P., Teo, K., Xavier, D., & PURE Investigators. (2022). Modifying cardiovascular outcomes with evidence-based pharmacological therapies: Results from the PURE study. *Elsevier*, *400*(10349), 122–135.

Zannad, F., McMurray, J. J. V., Krum, H., van Veldhuisen, D. J., Swedberg, K., Shi, H., Vincent, J., Pocock, S. J., & Pitt, B. (2011). Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine*, *364*(1), 11–21. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492

Zeppenfeld, K., Tfelt-Hansen, J., de Riva, M., Winkel, B. G., Behr, E. R., Blom, N. A., Charron, P., Corrado, D., Dagres, N., de Chillou, C., Eckardt, L., Friede, T., Haugaa, K. H., Hocini, M., Lambiase, P. D., Marijon, E., Merino, J. L., Peichl, P., Priori, S. G., … Slade, A. (2022). 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*, *43*(40), 3997–4126. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262

Zhou, B., Perel, P., Mensah, G. A., & Ezzati, M. (2021). Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, *18*(11), 785–802. https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8

Zhou, S.-F. (2009). Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance. *Clinical Pharmacokinetics*, *48*(11), 689–723. https://doi.org/10.2165/11318030-000000000-00000

Zhuang, L., Chen, J., Yu, J., Marathe, A., Sahajwalla, C., Borigini, M., Maynard, J., Burckart, G. J., & Wang, Y. (2019). Dosage Considerations for Canakinumab in Children With Periodic Fever Syndromes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *106*(3), 557–567. https://doi.org/10.1002/cpt.1302

Ziff, O. J., Lane, D. A., Samra, M., Griffith, M., Kirchhof, P., Lip, G. Y. H., Steeds, R. P., Townend, J., & Kotecha, D. (2015). Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*, h4451. https://doi.org/10.1136/bmj.h4451

Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., & Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, *373*(22), 2117–2128. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720

Zipes, D. P., Jalife, J., & Stevenson, W. G. (2019). *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside* (7th ed.). Elsevier.

Farmacología cardiovascular: principios y aplicaciones terapéutica, se publicó en el mes de noviembre de 2026.

ISBN: 978-9907-852-60-8

Grupo Editorial BLR
Ecuador
Cel: +593 98 320 4362
https://grupoblr.com/
publicaciones@grupoblr.com

BIOGRAFÍA DE AUTORES

Raquel Estefania Sanchez Prado:
Bioquímica Farmacéutica por Universidad Técnica de Machala-Ecuador. Máster en Investigación y Uso Racional del Medicamento por Universidad de Valencia-España. Experiencia Profesional: Analista de laboratorio, Químico Farmacéutico/Dosis Unitaria, Representante técnico de establecimientos farmacéuticos. Cargo actual: Docente de la Carrera de Bioquímica y Farmacia-Universidad Técnica de Machala.

Yomara Solange Maldonado Encalada:
Bioquímica Farmacéutica por Universidad Técnica de Machala-Ecuador. Magister en Investigación Clínica Farmacológica por la Universidad Abierta Interamericana, Argentina.
Experiencia Profesional: Analista de laboratorio Clínico, Responsable de Gestión de Calidad, Representante técnico de establecimientos farmacéuticos.

Ximena Elizabeth Romero Aguilar:
Médico-Universidad Estatal de Guayaquil-Ecuador. Especialista en Cardiología-Universidad Abierta Interamericana - Argentina. Magister en Hipertensión Arterial y Mecánica vascular-Universidad Austral – Argentina. Transformando sus publicaciones en referencias mundiales. Experiencia Profesional: Médico General en el IESS – Machala. Cardióloga en clínica Pelliza. Emergentologa en clínica Calchaquí.

FARMACOLOGÍA CARDIOVASCULAR: PRINCIPIOS Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Estimado lector, esta obra académica y metodológica, titulada *Diseño de evaluación psicoforense*, aborda el papel determinante de la psicología forense en la resolución de litigios judiciales, fundamentando la distinción sustancial entre el ejercicio clínico-terapéutico y la pericia psicojurídica. El texto argumenta que la labor pericial no persigue la intervención asistencial, sino el examen metódico, neutral y científicamente validado del comportamiento humano y de las secuelas psíquicas, con el propósito de suministrar elementos de convicción objetivos que asistan a los operadores de justicia en la toma de decisiones jurisdiccionales.

Concebido como un texto de formación universitaria, el volumen articula los constructos teóricos de la psicología con las exigencias normativas y procedimentales del ámbito judicial, poniendo un énfasis particular en los protocolos de evaluación pericial a víctimas. Su estructura didáctica trasciende la exposición dogmática para adentrarse en la praxis técnica, dotando a los futuros peritos de directrices operativas sobre psicometría forense, metodología de la entrevista especializada y redacción fundamentada de informes periciales, todo bajo un estricto apego a los estándares deontológicos de objetividad, transparencia y rigurosidad probatoria.

En su conjunto, el libro se consolida como una guía formativa y de consulta especializada indispensable para estudiantes y profesionales de la psicología y el derecho, fortaleciendo las capacidades técnicas necesarias para aportar pruebas periciales robustas, confiables y éticamente comprometidas con el esclarecimiento de la verdad y la tutela de derechos en el sistema procesal penal.

GRUPO BLR

Grupo Editorial BLR
Ecuador
Cel: +593 98 320 4362
https://grupoblr.com/
publicaciones@grupoblr.com

ISBN: 978-9907-802-20-7

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA 1969