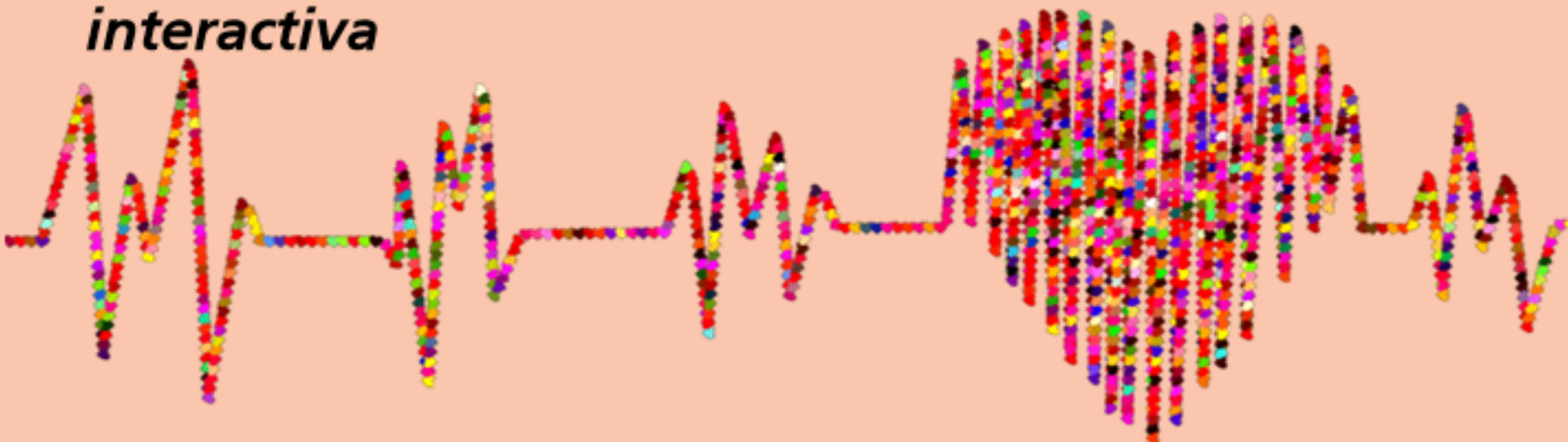


# ***Terapèutica farmacològica cardiovascular interactiva***



**Profesores: José Luis Ortiz, Miguel Martí, Javier Chorro, Juan Sanchís, Vicente Bodí, Benjamín Sarriá, Julio Cortijo, Celia Sanz y Raúl Cosín.  
Estudiantes: Paula Sala, Daniel Ortiz, Álvaro Soler, David Ramirez, Raquel Marchante, Empar Blanco, Alejandro Amaya y Miguel Angel Ortiz.**

**Primera edición. 2018**

UNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA [ò†]

**F**acultat de **M**edicina i **O**dontologia



# FÁRMACOS INOTRÓPICOS POSITIVOS

- **Glucósidos digitálicos**
- Simpaticomiméticos I
- Inhibidores de la fosfodiesterasa
- Moduladores de la sensibilidad al calcio

## Ordena la secuencia que explica el mecanismo de acción de los digitálicos

1. Inhibición de la bomba de sodio ( $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPasa)
2. Aumenta la concentración intracelular de  $\text{Na}^+$
3. Disminuye la expulsión de  $\text{Ca}^{2+}$  por intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$
4. Aumento de la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$
5. El Retículo Sarcoplásmico secuestra más  $\text{Ca}^{2+}$
6. Mayor liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  y mayor fuerza de contracción

Los digitálicos presentan efectos sobre el sistema nervioso autónomo. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones son ciertas?

- Aumento del tono parasimpático
- Sensibilización de los barorreceptores
- Afectan a la función del nodo SA y AV en mayor medida que al sistema de Purkinje y al ventrículo.
- En concentraciones tóxicas aumentan el tono simpático.
- Todas las afirmaciones son ciertas

Respecto de las modificaciones de las propiedades eléctricas del corazón por acciones directas a dosis terapéuticas (D.Ter.) o a dosis tóxicas (D.Tóx.), empareja adecuadamente las siguientes opciones:

D.Ter.: Disminución de la duración del Potencial de acción

Debido a una mayor conductancia de  $K^+$  por aumento de  $Ca^{2+}$  intracelular.

D.Tóx.: Potencial de acción menos negativo.

Por Inhibición de bomba de sodio y progresiva despolarización

D.Tóx.: Pospotenciales tardíos

Sobrecarga de  $Ca^{2+}$  intracelular con oscilaciones del potencial de membrana

D.Tóx.: Bigeminismo

Pospotenciales que surgen del Sistema de Purkinje

Respecto de las modificaciones de las propiedades eléctricas del corazón por los digitálicos, señala la respuesta INCORRECTA:

- Los digitálicos reducen la automaticidad y la velocidad de conducción del nodo AV
- Gracias a sus efectos sobre las propiedades eléctricas se usa en algunos pacientes con fibrilación auricular
- Los digitálicos pueden inducir bloqueo cardíaco
- Los digitálicos pueden inducir extrasístoles ventriculares
- Los digitálicos pueden inducir ritmo bigeminado y taquicardia ventricular.
- Ninguna afirmación es correcta

¿Cuál de las siguientes manifestaciones no cardiovasculares debe hacer sospechar una posible intoxicación digitalica?

- Cefalea
- Prurito palmar
- Náuseas
- Tinnitus
- Tos persistente

Señala cual de las siguientes manifestaciones no son provocadas por la digoxina:

- Manifestaciones digestivas: náuseas, vómitos, diarrea y anorexia.
- Taquicardias auriculares, ventriculares y bloqueos cardíacos.
- Manifestaciones nerviosas: desorientación, confusión, delirios, neuritis y parestesias.
- Visión verdosa y amarillenta
- Ginecomastia
- Acción diurética.
- Edemas maleolares



Respecto de la farmacocinética de la digoxina, señala la respuesta verdadera:

- Solo se administra por vía I.V. y en situaciones urgentes. I
- Presenta una vida media de 7 días.
- Tiene un volumen de distribución pequeño (0,25 L/Kg), debido a su hidrosolubilidad.
- Se elimina por riñón en un 65-70% y hay que ajustar las dosis en casos de insuficiencia renal.
- No se administra por vía oral porque el Eubacterium lentum metaboliza completamente la digoxina en dihidrodigoxina.

Respecto de la farmacocinética de la digoxina, señala la respuesta verdadera:

Solo se administra por vía I.V. y en situaciones urgentes.

No se administra por vía oral porque el Eubacterium lentum metaboliza completamente la digoxina en dihidrodigoxina.

*FALSO: Por vía oral presenta una biodisponibilidad del 75%. en algunos pacientes la flora bacteriana puede reducir algo la absorción de digoxina. A veces es necesario administrar un antibiótico y facilitar la absorción oral de digoxina.*

Presenta una vida media de 7 días.

*FALSO: La vida media de la digoxina es 36 a 40 horas. La digitoxina sí que tiene  $t_{1/2} = 7$  días*

Tiene un volumen de distribución pequeño (0,25 L/Kg), debido a su hidrosolubilidad.

*FALSO: La digoxina tiene un gran volumen de distribución,  $V_d = 6$  L/Kg. Se fija a la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa del músculo cardíaco y esquelético.*

Se elimina por riñón en un 65-70% y hay que ajustar las dosis en casos de insuficiencia renal.

*VERDADERO: La digoxina se elimina sin cambios en un 70% por el riñón. En la Insuficiencia renal hay que ajustar la dosis de mantenimiento, pero además también disminuye el volumen de distribución, por lo que también se debe ajustar la dosis de choque.*

## ¿Cuál de las interacciones con iones es falsa?

- El  $K^+$  compite con la digoxina en su unión a  $Na^+/K^+$  ATPasa, de manera que la hipopotasemia aumenta la toxicidad de los digitálicos y la hiperpotasemia hace lo contrario.
- La hipercalcemia facilita la toxicidad de los digitálicos al incrementar la sobrecarga de calcio intracelular.
- El ion magnesio tiene efectos contrarios a los del calcio.
- La digoxina puede quelar el hierro de la dieta induciendo anemias en tratamientos crónicos.

Hay factores farmacocinéticos que pueden modificar los niveles plasmáticos de los digitálicos. Señala cuál de las siguientes opciones es verdadera:

- Los antibióticos que destruyen el Eubacterium lentum pueden reducir la absorción de digitálicos.
- El verapamil aumenta la excreción de digoxina
- En obesos hay que calcular la dosis según su peso ideal, en caso contrario se puede inducir una sobredosificación.
- La presencia de anticuerpos antidigital puede aumentar los niveles plasmáticos de digoxina.

Asocia correctamente los siguientes mecanismos que puede disminuir los niveles plasmáticos de los digitálicos con las fármacos o situaciones fisiológicas que pueden originarlos.

Disminución de la absorción

Resinas de intercambio iónico y antiácidos

Aumento del metabolismo

Rifampicina, fenobarbital, fenitoina

Aumento del Volumen de distribución

Niños, hipertiroidismo

Aumento del aclaramiento renal

Embarazo, hipertiroidismo

Asocia correctamente los siguientes mecanismos que puede aumentar los niveles plasmáticos de los digitálicos con las fármacos o situaciones fisiológicas que pueden originarlos.

Aumento de absorción

Anticolinérgicos y antibióticos que eliminan el Eubacterium lentum

Menor aclaramiento renal

Ancianos, Insuficiencia renal, Hipotiroidismo

Reducen el Vd y la eliminación de digoxina

Quinidina, propafenona, amiodarona y verapamil

Aumento del  $K^+$  que aumenta el nivel plasmático aunque reduce su efecto

Espironolactona, amiloride y triamtereno.

Volumen de distribución disminuido

hipotiroidismo, Insuficiencia renal.

Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas

clofibrato, antidiabéticos orales, anticoagulantes orales.

En relación a los factores que aumentan la sensibilidad a los digitálicos, es decir, pueden aparecer signos de toxicidad con niveles plasmáticos normales, señala la respuesta correcta:

- Isquemia
- hipopotasemia, hipomagnesemia y/o hipercalcemia
- Tono simpático aumentado por ejercicio o por fármacos como beta-estimulantes.
- Beta-bloqueantes y antagonistas del calcio
- Todos los factores anteriores pueden inducir toxicidad digitálica.

En cuanto a la eficacia clínica de la digoxina señala la opción incorrecta:

- La digoxina está indicada en algunos casos de fibrilación auricular.
- La digoxina mejora los síntomas de la Insuficiencia cardíaca y mejora el estado funcional de estos pacientes.
- Cuando se retira la digoxina del tratamiento aumenta el número de hospitalizaciones por empeoramiento.
- La digoxina aumenta la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Todas las respuestas son correctas



# FÁRMACOS INOTRÓPICOS POSITIVOS

- Glucósidos digitálicos
- **Simpaticomiméticos**
- Inhibidores de la fosfodiesterasa
- Moduladores de la sensibilidad al calcio

¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de los simpaticomiméticos es falsa?

- Su uso clínico pretende un apoyo a corto plazo de la circulación deteriorada
- Todos pueden presentar efectos adversos como taquicardia, arritmia y aumento del consumo de oxígeno del miocardio.
- Presentan tolerancia.
- La vía de administración habitual es la oral gracias a una biodisponibilidad oral alta.

El efecto de la dopamina depende del rango de dosis administradas. Relaciona adecuadamente las dosis con su efecto farmacológico:

Dosis Bajas (2 a 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )

Vasodilatación renal y mesentérica (recep. D1), con reducción de la poscarga

Dosis medias

Vasodilatación ( $\beta_2$ ) y aumento de contractilidad y ritmo cardíaco ( $\beta_1$ )

Dosis altas (>10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )

Vasoconstricción generalizada ( $\alpha_1$ ) y aumento de poscarga

## La dobutamina:

- Una amina simpaticomimética sintética
- Tiene efecto agonista  $\beta_1$  y en menor medida  $\beta_2$
- Es una mezcla racémica de enantiómeros (+) con efecto antagonista  $\alpha_1$  y de enantiómeros (-) con efecto agonista  $\alpha_1$ , por lo que los efectos  $\alpha_1$  se anulan.
- Presenta una vida media de 2,5 minutos.
- Se administra en insuficiencia cardíaca aguda.
- Todas las respuestas son ciertas.

De las siguientes afirmaciones sobre la adrenalina y la noradrenalina, señala la respuesta falsa.

- La adrenalina presenta efectos  $\beta_2$  a dosis bajas,  $\beta_1$  a cualquier dosis y efectos  $\alpha_1$  a dosis elevadas.
- La adrenalina se puede administrar por vía inhalada, subcutánea y por vía I.V.
- Las indicaciones clínicas de la adrenalina incluyen paro cardíaco, broncoespasmo y reacciones de hipersensibilidad alérgica.
- La noradrenalina es agonista  $\beta_1$  y  $\alpha_1$ .
- La indicación principal de la noradrenalina es la hipotensión crónica

Empareja correctamente las siguientes opciones que hacen referencia a otros inotrópicos positivos:

Inhibidores de la fosfodiesterasa III

Milrinona

Inhibición de la PDE

Aumento del AMPc

Los Inhibidores de PDE a nivel cardíaco

Aumentan la fuerza de contracción

Los Inhibidores de PDE a nivel vascular

Producen relajación del músculo liso

El efecto adverso de los Inhibidores de PDE que limita su uso clínico a largo plazo es

Arritmias

Es un sensibilizador de calcio y activa canales de  $K^+$

Levosimendán

# RITMO CARDÍACO – FISIOLOGÍA

La distribución de los iones en el interior y en el exterior de la célula son desiguales. El Na<sup>+</sup> y el Ca<sup>2+</sup> tienen mayor concentración en el líquido extracelular (LEC) que en el interior de la célula (LIC). En cambio el K<sup>+</sup> es mucho más abundante en el LIC que en el LEC. De las siguientes opciones selecciona la afirmación falsa:

I

- Las diferencias se mantienen porque los iones son hidrosolubles y sólo pueden atravesar la membrana cuando se abren sus canales específicos.
- Cuando se abren sus canales específicos el Na<sup>+</sup> y el Ca<sup>2+</sup> entran a la célula, mientras que el K<sup>+</sup> tiende a salir al exterior celular.
- La diferente concentración se debe a la acción de transportadores específicos (bombas) que bombean Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup> hacia el exterior celular, mientras que introducen en la célula de forma activa el K<sup>+</sup>.
- La distribución iónica determina que el interior celular sea positivo respecto al exterior de la célula.

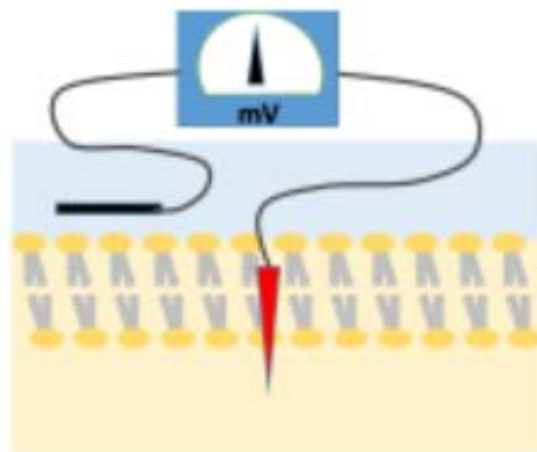


La distribución de los iones en el interior y en el exterior de la célula son desiguales. El  $\text{Na}^+$  y el  $\text{Ca}^{2+}$  tienen mayor concentración en el líquido extracelular (LEC) que en el interior de la célula (LIC). En cambio el  $\text{K}^+$  es mucho más abundante en el LIC que en el LEC. De las siguientes opciones selecciona la afirmación falsa:

- La distribución iónica determina que el interior celular sea positivo respecto al exterior de la célula.

*ESTA OPCIÓN ES FALSA. El interior celular es negativo respecto al exterior. El Potencial de membrana ( $E_m$ ) en reposo de las células cardíacas oscila entre  $-55 \text{ mV}$  y  $-90 \text{ mV}$ , dependiendo del tipo de célula.*

La diferencia de potencial eléctrico a ambos lados de la membrana se denomina **potencial de membrana**



Cuando los canales iónicos se abren los iones fluyen a través de la membrana. Si uno de estos canales se mantiene abierto el tiempo suficiente, los iones atraviesan los canales alcanzando un equilibrio dentro y fuera de la membrana, con la consiguiente modificación del potencial de membrana ( $E_m$ ). Mediante la ecuación de Nerst podemos calcular cual sería el potencial de membrana si se llega al equilibrio para sodio ( $E_{Na}$ ), potasio ( $E_K$ ) y calcio ( $E_{Ca}$ ). Selecciona la respuesta verdadera:

- El potencial de equilibrio de Nerst para cada ion es:  $E_{Na} = +70$  mV,  $E_K = -94$  mV, y  $E_{Ca} = +150$  mV.
- El potencial de equilibrio de Nerst para cada ion es:  $E_{Na} = -70$  mV,  $E_K = +94$  mV, y  $E_{Ca} = -150$  mV.
- El potencial de equilibrio de Nerst para cada ion es:  $E_{Na} = +70$  mV,  $E_K = -94$  mV, y  $E_{Ca} = -150$  mV.
- El potencial de equilibrio de Nerst para cada ion es:  $E_{Na} = -70$  mV,  $E_K = +94$  mV, y  $E_{Ca} = -150$  mV.

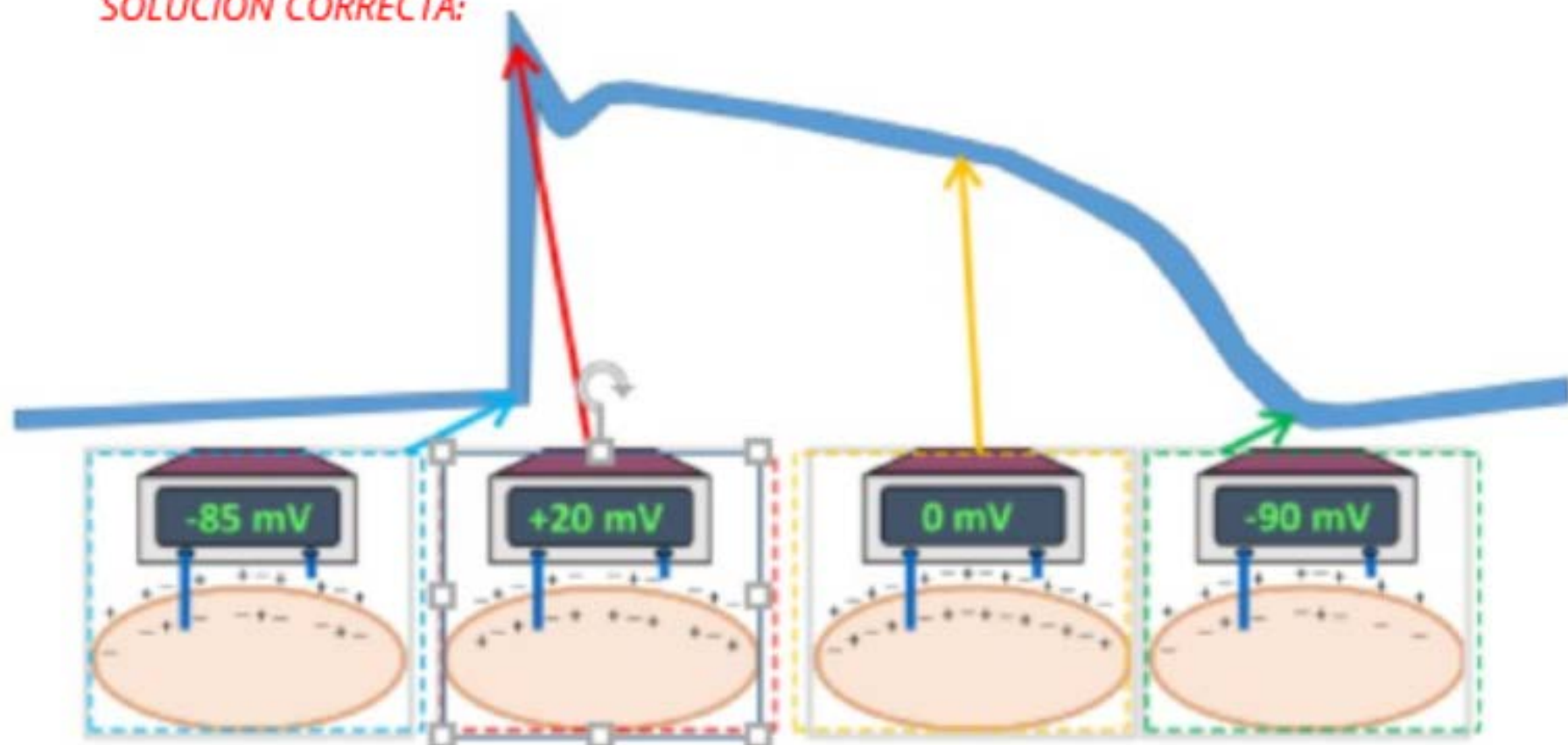
Cuando los canales iónicos se abren los iones fluyen a través de la membrana. Si uno de estos canales se mantiene abierto el tiempo suficiente, los iones atraviesan los canales alcanzando un equilibrio dentro y fuera de la membrana, con la consiguiente modificación del potencial de membrana ( $E_m$ ). Mediante la ecuación de Nerst podemos calcular cual sería el potencial de membrana si se llega al equilibrio para sodio ( $E_{Na}$ ), potasio ( $E_K$ ) y calcio ( $E_{Ca}$ ). Selecciona la respuesta verdadera:

- El potencial de equilibrio de Nerst para cada ion es:  
 $E_{Na} = +70 \text{ mV}$ ,  $E_K = -94 \text{ mV}$ , y  $E_{Ca} = +150 \text{ mV}$ .

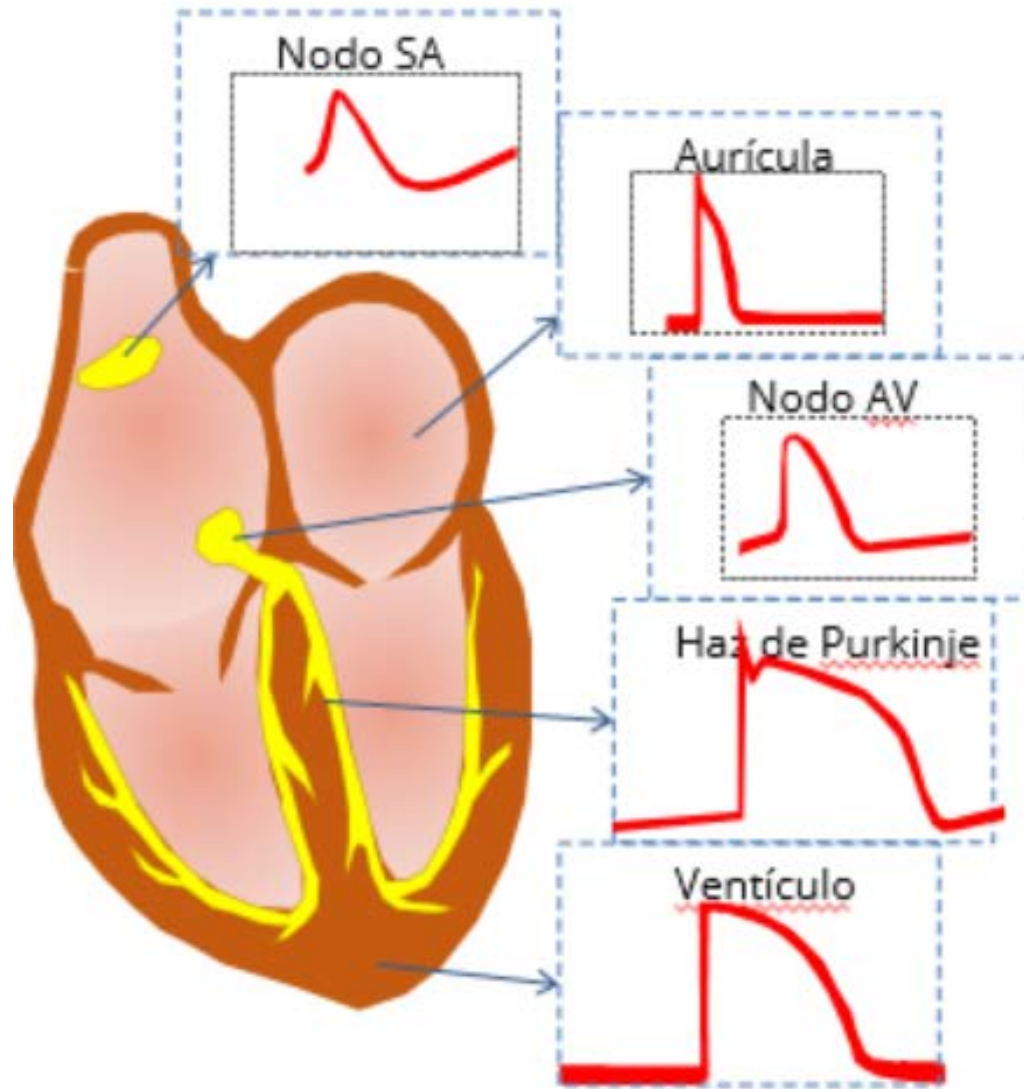
*La apertura de los canales de  $Na^+$  y de  $Ca^{2+}$  despolarizan la célula. Por otra parte, la membrana en reposo del miocito cardíaco es relativamente permeable al  $K^+$  (porque algunos canales selectivos de  $K^+$  están abiertos), pero no a  $Na^+$  o  $Ca^{2+}$ ; por tanto, el **potencial de membrana de reposo** es cercano al potencial de equilibrio de  $K^+$ .*

Durante el potencial de acción el potencial de membrana cambia en función del trasiego iónico a través de la membrana. Coloca en el orden adecuado las representaciones gráficas de los distintos registros del potencial de membrana durante el potencial de acción en una fibra de Purkinje.

**SOLUCIÓN CORRECTA:**



Sitúa cada potencial de acción (PA) en su lugar correspondiente.



**LAS CLAVES PARA RESOLVER LA PREGUNTA PODRÍAN SER:**

- Los PA del Nodo SA y AV son Ca<sup>2+</sup> dependientes con Fase 0 más lenta. La pendiente de la fase 4 es más pronunciada en el nodo SA.
- En el haz de Purkinje y en los miocitos el PA es Na<sup>+</sup> dependiente. En el haz de Purkinje la fase 4 tiene despolarización espontánea (pendiente), mientras que en los miocitos la fase 4 es estable (horizontal).
- El PA de la aurícula dura menos que el PA del miocito ventricular.

Las células marcapasos tienen la capacidad de iniciar potenciales de acción de manera espontánea gracias a que presentan automaticidad. Coloca las distintas partes del tejido eléctrico del corazón en orden de mayor a menor frecuencia de disparo .

Nodo SA

Nodo AV

Haz de His

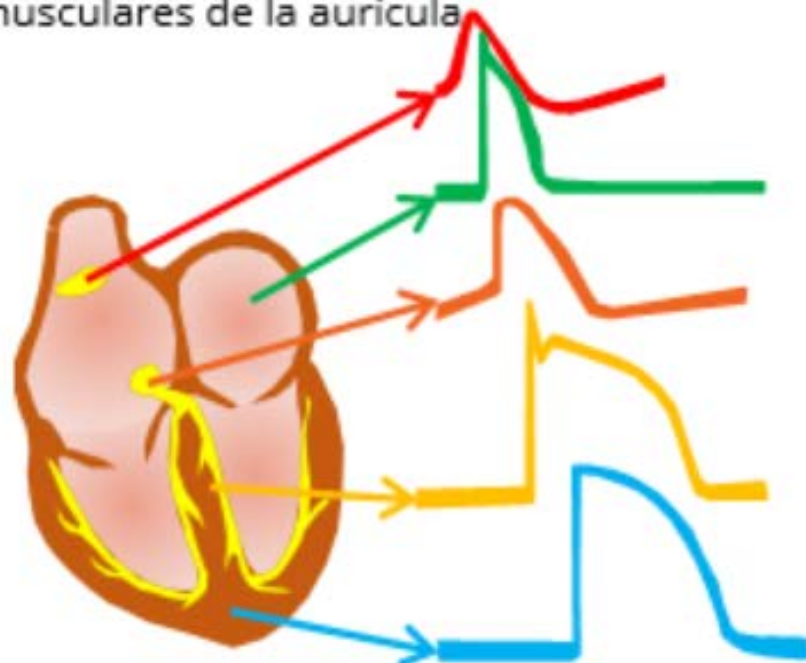
F. Purkinje

Las células marcapasos tienen la capacidad de iniciar potenciales de acción de manera espontánea gracias a que presentan automaticidad. Coloca las distintas partes del tejido eléctrico del corazón en orden de mayor a menor frecuencia de disparo .

*El nodo SA posee la tasa de disparo más rápida (60 a 100 veces por minuto) y es el marcapasos natural del corazón. La tasa de disparo de las células del nodo AV (50-60 veces por minuto), la del haz de His (40 veces por minuto) y finalmente las células del sistema de Purkinje con la tasa de disparo más lenta (30 a 40 veces por minuto); todos ellos constituyen los marcapasos latentes o subsidiarios, porque su ritmo es suprimido por la automaticidad del nodo SA por un mecanismo llamado supresión por sobremarcha.*

Respecto de los distintos potenciales de acción en el corazón, señala todas las respuestas correctas:

- La despolarización de los potenciales de acción del nodo SA y nodo AV se producen por entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los canales lentos de Calcio.
- La fase 0 de todos los potenciales de acción depende de la entrada de  $\text{Na}^+$
- La fase 0 del potencial de acción tiene una velocidad de ascenso mayor cuando se debe a la entrada de  $\text{Na}^+$  que si se produce por entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ .
- La duración del potencial de acción es mayor en las células musculares del ventrículo que en las células musculares de la aurícula.





Respecto de los distintos potenciales de acción en el corazón, señala todas las respuestas correctas:

- La despolarización de los potenciales de acción del nodo SA y nodo AV se producen por entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los canales lentos de Calcio.

*OPCIÓN CORRECTA: Ya explicado con anterioridad.*

- La fase 0 de todos los potenciales de acción depende de la entrada de  $\text{Na}^+$

*OPCIÓN INCORRECTA: El PA de Células de Purkinje y de los miocitos es  $\text{Na}^+$  dependiente.*

- La fase 0 del potencial de acción tiene una velocidad de ascenso mayor cuando se debe a la entrada de  $\text{Na}^+$  que si se produce por entrada de  $\text{Ca}^{2+}$ .

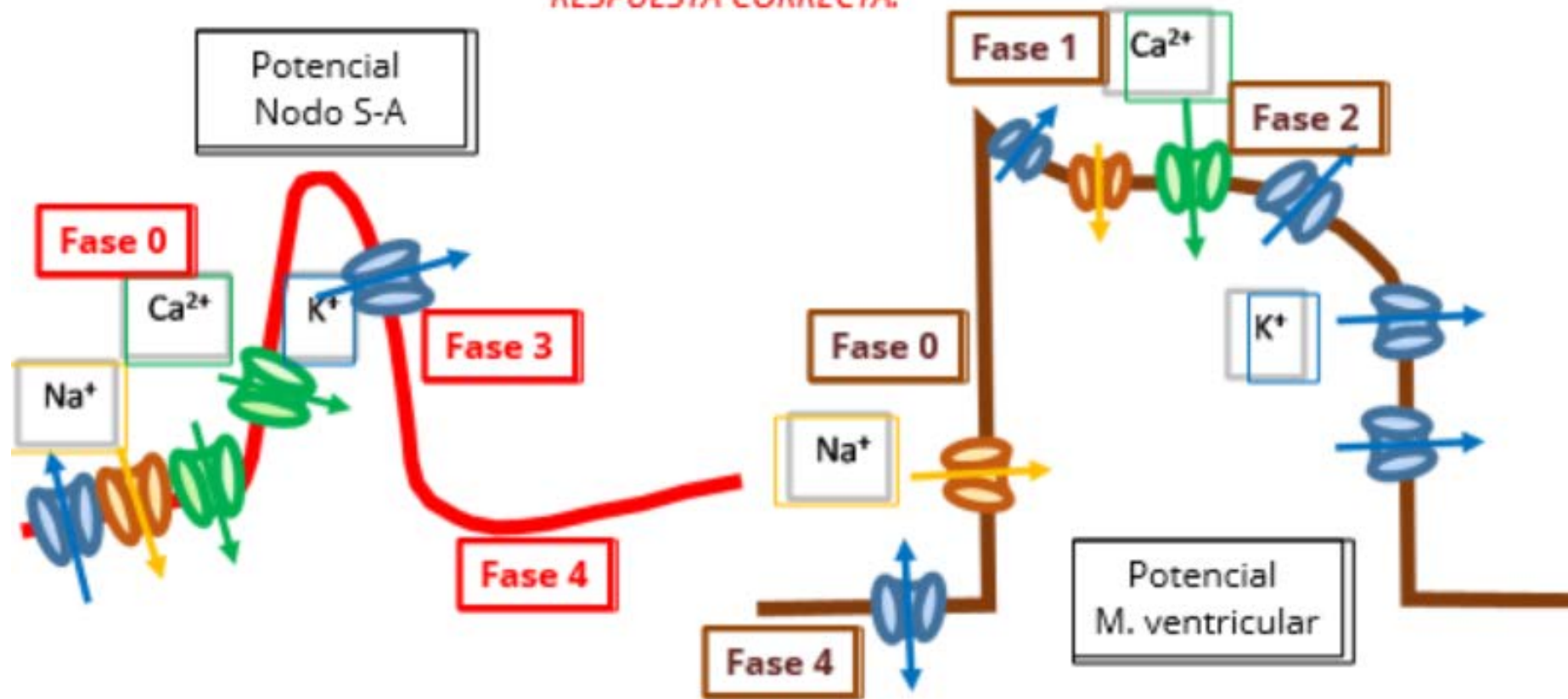
*OPCIÓN CORRECTA: La cinética de canales de  $\text{Na}^+$  es rápida, en tanto que el  $\text{Ca}^{2+}$  entra a través de los canales lentos tipo L de  $\text{Ca}^{2+}$ .*

- La duración del potencial de acción es mayor en las células musculares del ventrículo que en las células musculares de la aurícula.

*OPCIÓN CORRECTA: El PA de los miocitos cardíacos dura mucho más que el PA de los nervios o músculo esquelético. El PA de los miocitos ventriculares dura casi medio segundo asegurando el tiempo adecuado para contraerse antes del inicio del siguiente potencial de acción. El PA de los miocitos auriculares es más corto que aquel de los miocitos ventriculares, lo cual tiene importancia en la acción de algunos fármacos (se verá más adelante)*

Arrastra las etiquetas al sitio adecuado:

*RESPUESTA CORRECTA:*



Sitúa correctamente las características de cada fase del PA de células del nodo sinoauricular.

Fase 4: Despolarización lenta

Corriente de entrada de  $I_f$   
(principalmente de iones de  $Na^+$ )

Fase 0: Ascenso del potencial de acción

Corriente de entrada de calcio por canales de calcio dependientes del voltaje ( $I_{Ca}$ )

Fase 3: Repolarización

Corriente de salida de  $K^+$  a través de canales de potasio ( $I_K$ )

Sitúa correctamente las características de cada fase del PA de células del nodo sinoauricular.

Fase 4: Despolarización lenta

Corriente de entrada de  $I_f$   
(principalmente de iones de  $Na^+$ )

Las células nodales son despolarizadas lentamente por la corriente marcapasos ( $I_f$ ) que consiste en entrada de  $Na^+$  (en gran parte) y de calcio. En esta fase también participa una corriente rectificadora de entrada y salida de  $K^+$ .

Fase 0: Ascenso del potencial de acción

Corriente de entrada de calcio por canales de calcio dependientes del voltaje ( $I_{Ca}$ )

La fase 0 consiste en una despolarización mediada por canales de  $Ca^{2+}$  activados por voltaje

Fase 3: Repolarización

Corriente de salida de  $K^+$  a través de canales de potasio ( $I_K$ )

Los canales de  $Ca^{2+}$  se cierran despacio y los canales de  $K^+$  se abren, lo que causa la repolarización de la membrana. Cuando se repolariza a casi  $-60$  mV, acaba la fase 3 y comienza nuevamente la fase 4 donde la corriente marcapasos comienza un nuevo ciclo.

# Sitúa correctamente las características de cada fase del PA de células del miocito ventricular.

Fase 4: Potencial de membrana de reposo

Las corrientes de entrada y de salida son iguales

Fase 0: Despolarización rápida

Corriente de entrada de  $\text{Na}^+$  a través de canales de sodio ( $I_{\text{Na}}$ )

Fase 1: Fase temprana de repolarización

Descenso de la corriente de entrada de  $\text{Na}^+$  y salida de  $\text{K}^+$  ( $I_{\text{to}}$ )

Fase 2: Meseta

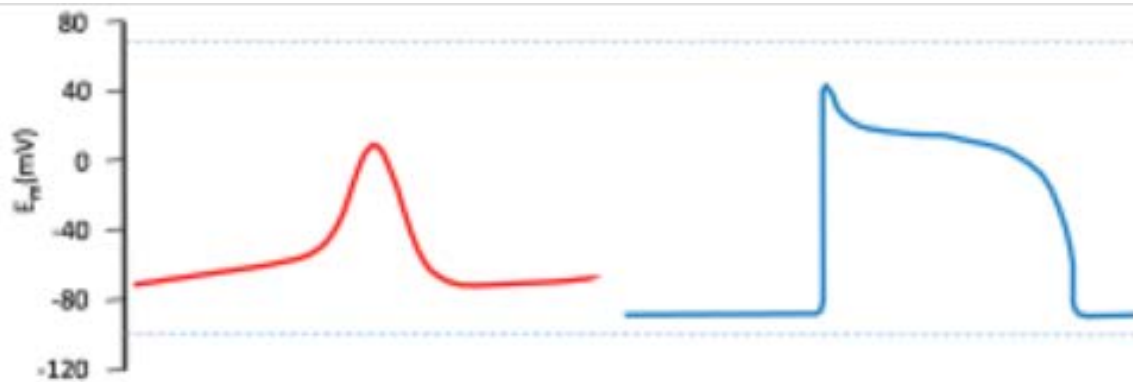
Equilibrio entre corriente de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  ( $I_{\text{Ca}}$ ) y corriente de salida de  $\text{K}^+$  ( $I_{\text{K}}$ ,  $I_{\text{Kr}}$ ,  $I_{\text{K1}}$ )

Fase 3: Fase tardía de la repolarización rápida

Descenso de la corriente de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  y gran aumento de la corriente de salida de  $\text{K}^+$ .

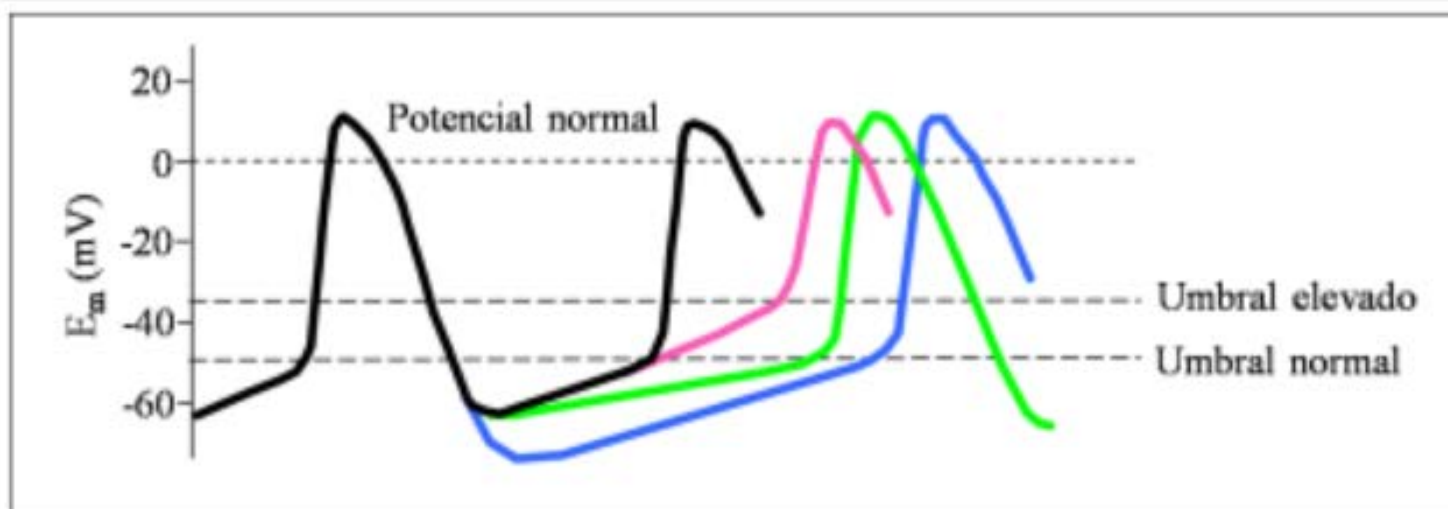
Fases del PA ventricular	Corrientes principales
Fase 4	$I_{K1}$ = Corriente rectificadora de entrada y salida de $K^+$ $I_{Na/Ca}$ = Corrientes de entrada de $Na^+$ y $Ca^{2+}$
Fase 0	$I_{Na}$ = Corriente rápida de entrada de $Na^+$
Fase 1	$I_{to}$ = Corriente transitoria de salida de $K^+$
Fase 2	$I_{Ca}$ = Corriente entrante de $Ca^{2+}$ $I_K$ = Corriente rectificadora tardía de salida de $K^+$ $I_{K1}$ = Corriente rectificadora de entrada y de salida de $K^+$ $I_{to}$ = Corriente transitoria de salida de $K^+$
Fase 3	$I_K$ = Corriente rectificadora tardía de salida de $K^+$

Durante la fase 4 la activación de corrientes de  $K^+$  impulsan al potencial de membrana a valores de  $-85$  mV, cerca del potencial de equilibrio de  $K^+$ .



Respecto de la diferencia entre potenciales de acción dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  (Nodos S-A y A-V) y los PA dependientes de  $\text{Na}^+$  (Miocitos auriculares o ventriculares), señala únicamente las afirmaciones verdaderas:

- Debido a una corriente de  $\text{K}^+$ , el potencial de reposo es más negativo en los PA de miocitos que en los PA de los nodos S-A y A-V.
- La fase 4 de los PA de los nodos presenta una despolarización lenta y espontánea causada por una corriente marcapasos que le confiere automaticidad a estos nodos.
- Los miocitos también presentan automaticidad aunque es más lenta que en los nodos.
- La velocidad de ascenso de la fase 0 es mayor en los PA de los nodos porque la cinética de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  es mayor que la de los canales de  $\text{Na}^+$ .
- Sólo en condiciones patológicas los miocitos pueden adquirir automaticidad.



La automaticidad de las células marcapasos depende de la fase 4. Los fármacos pueden modificarla ( y con ella la frecuencia cardíaca) de diferentes formas. En el caso de la figura la frecuencia disminuye, identifica la explicación correcta para cada modificación en la automaticidad.

PA verde

Despolarización espontánea de la fase 4 más lenta

PA rosa

Potencial umbral menos negativo

PA azul

Potencial diastólico máximo más negativo

PA negro

Potencial normal



### **PA verde: Despolarización espontánea de la fase 4 más lenta.**

La actividad simpática (por ej. ejercicio) aumenta las catecolaminas y la estimulación de receptores  $\beta_1$  que abre más canales marcapasos y, por tanto, la fase 4 se despolariza más rápido. La administración de bloqueantes  $\beta$  tendrá un efecto contrario reduciendo la frecuencia cardíaca.

### **PA Rosa: Potencial umbral menos negativo**

Potencial umbral es el potencial mínimo necesario para disparar un potencial umbral. Fisiológicamente, la actividad simpática a través de la estimulación de receptores  $\beta_1$  abre más canales de calcio y esto puede cambiar el umbral a potenciales más negativos. Esto provocaría un aumento de la frecuencia cardíaca. La administración de bloqueantes  $\beta$  tendrá un efecto contrario reduciendo la frecuencia cardíaca.

### **PA Azul: Potencial diastólico máximo más negativo**

Cuando la fase 4 comienza desde niveles más negativos tarda más tiempo en alcanzar el umbral y se reduce la frecuencia cardíaca.

La liberación de ACh (vagal) provoca: 1) reduce la corriente marcapasos, 2) El umbral cambia a niveles más positivos por reducir la apertura de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y 3) potencial diastólico máximo más negativo al aumentar la apertura de canales de  $\text{K}^+$ .

Asocia correctamente los eventos enunciados con la modificación de la frecuencia cardíaca que provocan y su modificación del potencial de acción.

Liberación de catecolaminas en una situación estresante.

Taquicardia. Por estímulo  $\beta$ , aumenta la pendiente de la fase 4 y potencial umbral más negativo.

Administración de bloqueantes beta-adrenérgicos

Bradicardia. Menos actividad simpática. Fase 4 más lenta. Potencial umbral menos negativo.

Bloqueantes de canal de sodio que reduzcan la corriente marcapasos.

Bradicardia. Pendiente de la fase 4 más lenta.

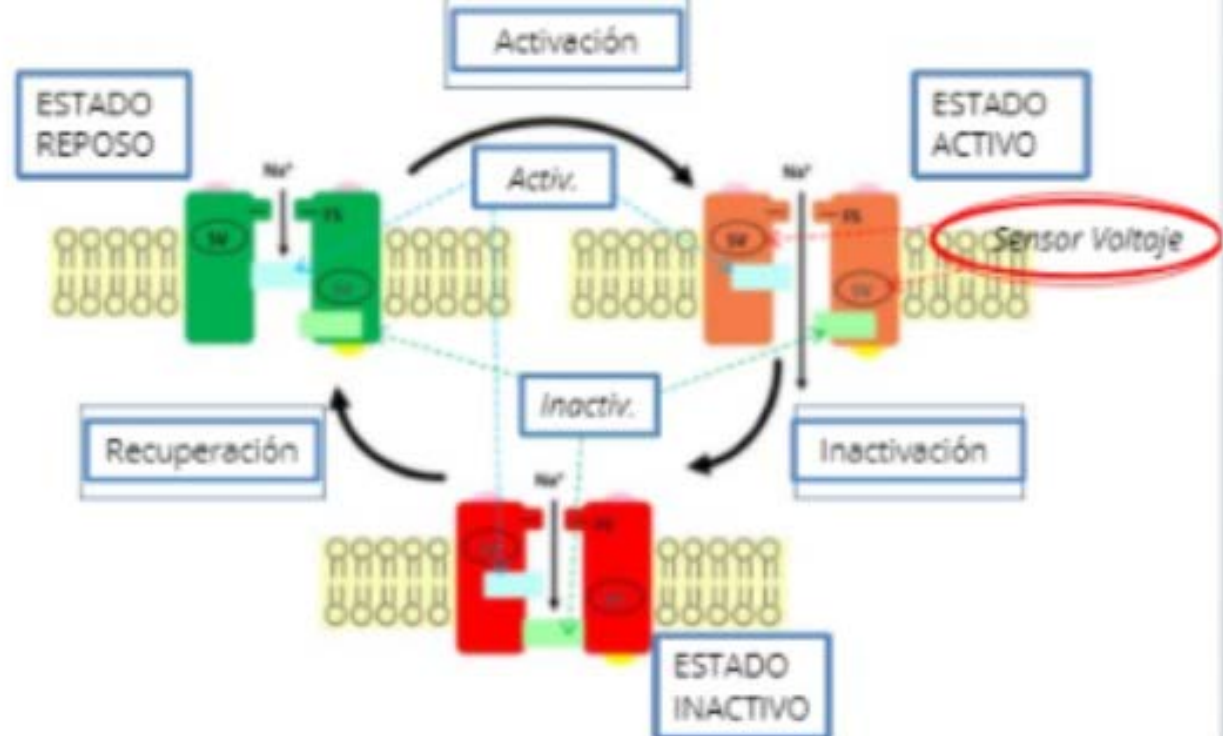
Maniobra vagal con liberación de acetilcolina (ACh)

Potencial diastólico más negativo por apertura de canales de  $K^+$ . Bradicardia.

Anticolinérgicos.

Potencial diastólico menos negativo.  
Taquicardia

## RESPUESTA CORRECTA:



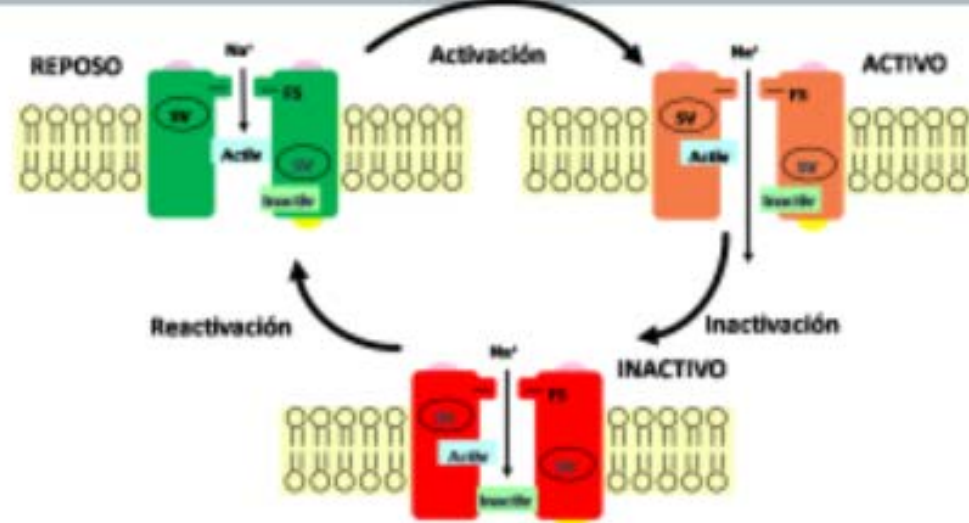
### LOS CANALES DE SODIO:

- Pueden presentar tres estados:

- **REPOSO**, con la compuerta de activación cerrada y la compuerta de inactivación cerrada, en estas condiciones el sensor de voltaje (SV) puede activar el canal cuando detecte un voltaje que pase al canal al estado:
- **ACTIVO**, la compuerta de activación se abre y el Na<sup>+</sup> entra a la célula. El canal **se inactivará por tiempo (30 mseg) o por voltaje** (se inactiva a potenciales menos negativos de -50 mV).
- **INACTIVO**, se cierra la compuerta de inactivación, la compuerta de activación todavía permanecera abierta.

Para pasar nuevamente al estado de **REPOSO** el canal se ha de recuperar donde nuevamente la compuerta de activación estará cerrada y la de inactivación permanecerá abierta.

El canal de  $\text{Na}^+$  sufre tres cambios de estado (reposo-activo-inactivo). Señala todas las afirmaciones verdaderas:



- El canal se inactiva por tiempo (30 mseg) o por voltaje (potenciales más positivos de  $-50$  o  $-60$  mV).
- El canal de  $\text{Na}^+$  se abre en la fase 0
- El canal de  $\text{Na}^+$  permanece inactivo hasta que se repolariza la membrana a lo largo de la fase 3 del PA.
- En algunos casos el canal de  $\text{Na}^+$  se puede abrir desde el estado inactivo sin pasar por el estado de reposo.
- El canal de  $\text{Na}^+$  permanecerá más tiempo inactivo en los miocitos auriculares que en los ventriculares, ya que en la aurícula el PA durá más que en el ventrículo

El canal de  $\text{Na}^+$  sufre tres cambios de estado (reposo-activo-inactivo). Señala todas las afirmaciones verdaderas:

- El canal se inactiva por tiempo (30 mseg) o por voltaje (potenciales más positivos de  $-50$  o  $-60$  mV).

*OPCIÓN VERDADERA*

- El canal de  $\text{Na}^+$  se abre en la fase 0

*OPCIÓN VERDADERA. También puede participar en corriente marcapasos.*

- El canal de  $\text{Na}^+$  permanece inactivo hasta que se repolariza la membrana a lo largo de la fase 3 del PA.

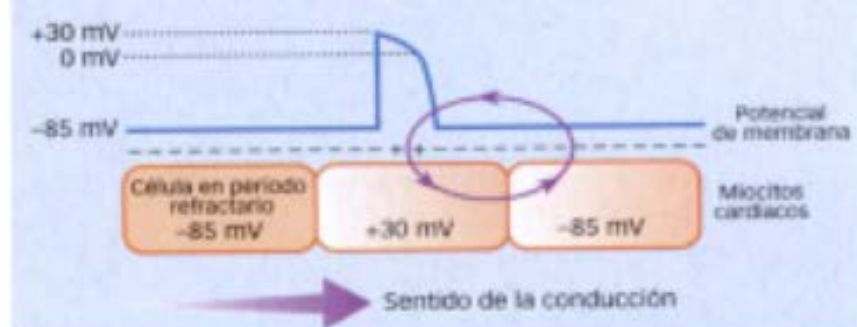
*OPCIÓN VERDADERA. Cuando progresivamente se repolarice la célula a potenciales de membrana más negativos de  $-50$  mV, progresivamente se recuperarán los canales de sodio. A potenciales menos negativos el canal permanecerá INACTIVO.*

- En algunos casos el canal de  $\text{Na}^+$  se puede abrir desde el estado inactivo sin pasar por el estado de reposo.

*OPCIÓN FALSA*

- El canal de  $\text{Na}^+$  permanecerá más tiempo inactivo en los miocitos auriculares que en los ventriculares, ya que en la aurícula el PA durá más que en el ventrículo

*OPCIÓN FALSA. Es justo al contrario, el PA durá más en miocitos ventriculares.*



La propagación del impulso eléctrico por el miocardio se produce por contigüidad de los miocitos. Cuando una célula se despolariza, su interior se carga positivamente, este cambio eléctrico puede desencadenar la apertura de canales iónicos dependientes del voltaje de las células vecinas provocando su propia despolarización, y así sucesivamente. De las siguientes opciones señala la afirmación falsa:

- Cuanto mayor es la intensidad de la fase 0, mayor seguridad de que se produzca la conducción.
- El impulso no puede retroceder porque las células despolarizadas entran en periodo refractario.
- En células parcialmente despolarizadas ya sea por isquemia, fármacos o porque no se ha completado la repolarización, la conducción es más lenta e incluso pueden aparecer bloqueos.
- El bloqueo del canal de sodio aumentará la velocidad de conducción

## La respuesta correcta era señalar la opción falsa:

- Cuanto mayor es la intensidad de la fase 0, mayor seguridad de que se produzca la conducción.

*A mayor intensidad de la fase 0, mayor es el cambio de voltaje y más fácil resulta que la célula vecina por medio de su sensor de voltaje induzca su propia despolarización*

- El impulso no puede retroceder porque las células despolarizadas entran en periodo refractario.

*Cuando el canal de Na<sup>+</sup> pasa de estado ACTIVO a INACTIVO, no puede volver a activarse hasta que no se recupere y pase de nuevo al estado de REPOSO. El tiempo que el canal permanece en estado INACTIVO es un periodo refractario, en el que la célula no puede volver a despolarizarse por entrada de sodio.*

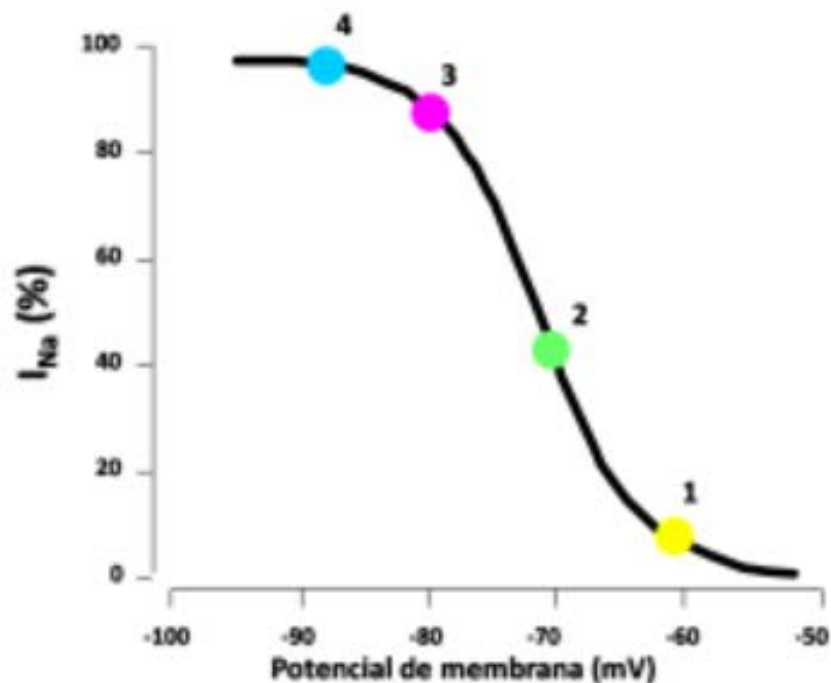
- En células parcialmente despolarizadas ya sea por isquemia, fármacos o porque no se ha completado la repolarización, la conducción es más lenta e incluso pueden aparecer bloqueos.

*En celulas parcialmente despolarizadas la intensidad de la fase 0 disminuye mucho y la propagación del impulso puede interrumpirse.*

- El bloqueo del canal de sodio aumentará la velocidad de conducción

*Esta es la OPCIÓN FALSA. Los fármacos que bloquean el canal de sodio reducen la velocidad y la intensidad de la fase 0, reduciendo la velocidad de conducción.*

La figura representa la curva de inactivación de la corriente de sodio en función del potencial de membrana. ¿Cuál es la opción que NO interpreta correctamente los datos representados:



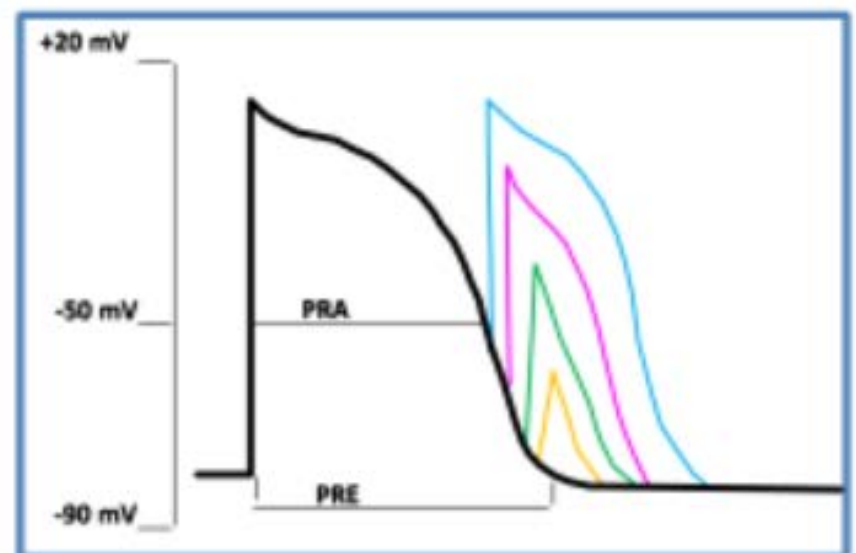
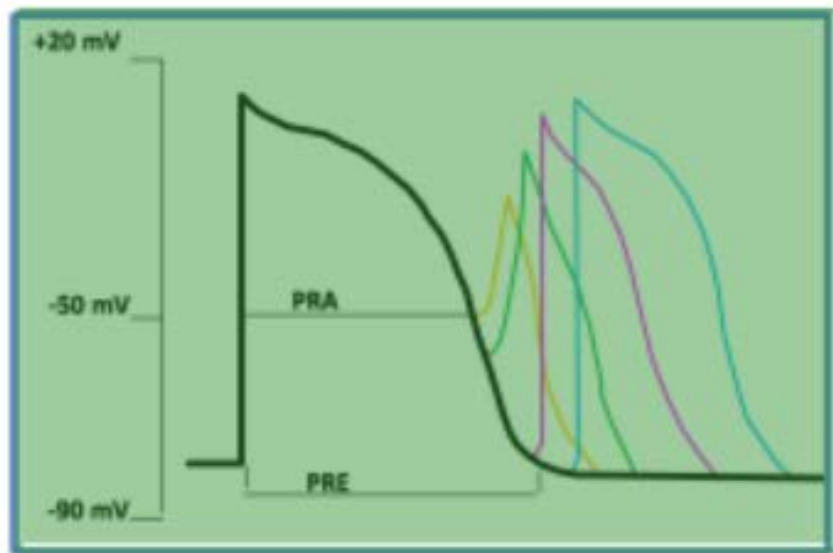
**SOLUCIÓN:**

- La Corriente de entrada de sodio se reduce en proporción a la despolarización de la célula.
- Con un potencial de membrana de  $-50$  mV prácticamente la corriente de entrada de  $Na^+$  ( $I_{Na}$ ) es prácticamente nula.
- Con un potencial de membrana de  $-90$  mV están operativos prácticamente todos los canales de sodio.
- La reducción de la corriente de sodio produce una despolarización de la célula

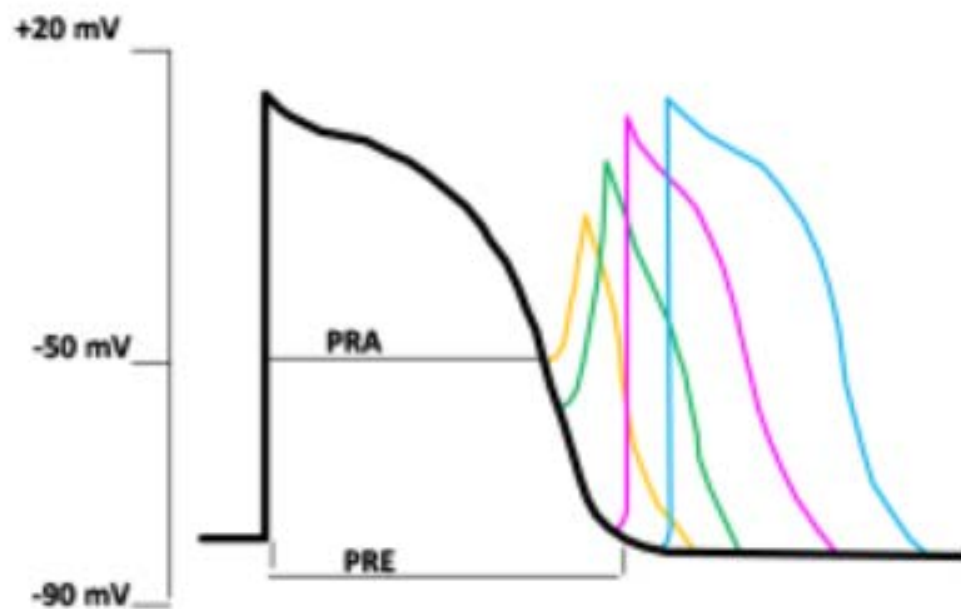
*Esta interpretación es errónea. El incremento en la corriente de  $Na^+$  es la que produce despolarización celular.*



Teniendo en cuenta que la proporción de canales de  $\text{Na}^+$  que se pueden activar es menor cuanto más positivo es el potencial de acción, y que la intensidad de la fase 0 de un potencial depende del número de canales de  $\text{Na}^+$  que se abren, Pulsa sobre la figura que te parece que representa adecuadamente este fenómeno.



La figura correcta es:



El tiempo durante el cual el potencial es menos negativo de  $-50$  mV no se puede producir un nuevo potencial de acción, es el PERIODO REFRACTARIO ABSOLUTO, ya que la practica totalidad de canales de  $Na^+$  están inactivos. El tiempo en que se repolariza la célula hasta su potencial diastólico de reposo es el PERIODO REFRACTARIO RELATIVO o EFECTIVO, en el cual la intensidad de un PA aumentará con el número de canales de  $Na$  en reposo, y éste aumentara conforme el potencial sea más negativo.

# RITMO CARDÍACO - FISIOPATOLOGÍA

## MECANISMOS ARRITMÓGENOS

- **ALTERACIONES DEL AUTOMATISMO**
  - **Automatismo normal**
  - **Automatismo anormal**
  - **Actividad desencadenada**
  
- **ALTERACIONES EN LA CONDUCCIÓN:  
REENTRADA**

## Ordena correctamente la clasificación de los antiarrítmicos:

Grupo I

Bloqueantes del canal de Na<sup>+</sup>

Grupo II

Bloqueantes de los receptores Beta-adrenérgicos

Grupo III

Fármacos que prolongan la duración del potencial de acción

Grupo IV

Bloqueantes de los canales de Ca<sup>2+</sup> tipo L

## ARRITMIAS POR ALTERACIÓN DEL AUTOMATISMO NORMAL

El nodo SA actúa de marcapasos porque genera Potenciales de acción (PA) a mayor frecuencia que los marcapasos subsidiarios (nodo AV y S. His-Purikinje) que son excitados antes de generar su propio PA (supresión por sobremarcha).  
¿En que situaciones un marcapasos subsidiario puede asumir el papel de marcapasos del corazón?

- Cuando disminuye mucho la frecuencia de disparo del nodo SA (bradicardia).
- Cuando se bloquea la conducción del impulso generado en el nodo SA (por ej.: bloqueo del nodo AV).
- Cuando aumenta la frecuencia de un marcapasos subsidiario por encima de la del nodo SA (por ej.: intoxicación digitálica o isquemia).
- Todas son ciertas

El nodo SA actúa de marcapasos porque genera PA a mayor frecuencia que los marcapasos subsidiarios (nodo AV y S. His-Purikinje) que son excitados antes de generar su propio PA (supresión por sobremarcha). ¿En que situaciones un marcapasos subsidiario puede asumir el papel de marcapasos del corazón?

- Cuando disminuye la frecuencia de disparo del nodo SA (bradicardia).
- Cuando se bloquea la conducción del impulso generado en el nodo SA (por ej.: bloqueo del nodo AV).
- Cuando aumenta la frecuencia de un marcapasos subsidiario por encima de la del nodo SA (por ej.: intoxicación digitálica o isquemia).
- Todas son ciertas

*La frecuencia de disparo de una célula automática depende de la inclinación de la fase 4 (velocidad de despolarización espontánea). Esta puede aumentar por hipopotasemia, acidosis, distensión de la pared cardiaca, tono simpático elevado y fármacos como digitálicos, inhibidores de fosfodiesterasa, catecolaminas, agonistas beta-adrenérgicos y antagonistas muscarínicos.*

*Por otra parte, la isquemia y la hiperpotasemia pueden despolarizar el potencial diastólico máximo, acercándolo al potencial umbral, por lo que también aumentaría la frecuencia.*

## ARRITMIAS POR AUTOMATISMO ANORMAL

Si el potencial de membrana en reposo se vuelve lo bastante positivo (más positivo de  $-60$  mV) las células no marcapasos pueden comenzar a despolarizarse de forma espontánea. A este respecto, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- La despolarización se debe a la entrada de calcio porque con potenciales de membrana más positivos de  $-60/-55$  mV, los canales de sodio están inactivos.
- La aparición de automatismo anormal se ve favorecida por catecolaminas.
- La isquemia, fibrosis, hiperpotasemia y miocardiopatías pueden ser la causa de un automatismo anormal (aparición de foco ectópico)
- El hecho de que los impulsos se generen por entrada de calcio explica que se conduzcan lentamente.
- El tratamiento más adecuado es el bloqueo del canal de sodio.



Si el potencial de membrana en reposo se vuelve lo bastante positivo (más positivo de  $-60$  mV) las células no marcapasos pueden comenzar a despolarizarse de forma espontánea. A este respecto, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

- La despolarización se debe a la entrada de calcio porque con potenciales de membrana más positivos de  $-60/-55$  mV, los canales de sodio están inactivos.
- La aparición de automatismo anormal se ve favorecida por catecolaminas.
- La isquemia, fibrosis, hiperpotasemia y miocardiopatías pueden ser la causa de un automatismo anormal (aparición de foco ectópico)
- El hecho de que los impulsos se generen por entrada de calcio explica que se conduzcan lentamente.
- El tratamiento más adecuado es el bloqueo del canal de sodio.

*Esta opción es FALSA, porque los bloqueantes del canal de sodio son ineficaces, ya que los potenciales generados se deben a la entrada de calcio, y los canales de sodio están inactivos*

## ACTIVIDAD DESENCADENADA O DISPARADA

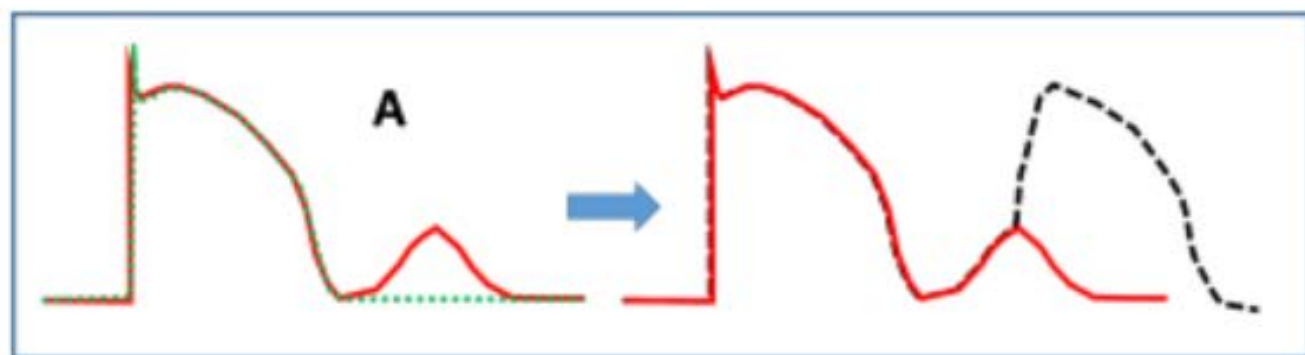
Es un término que engloba un conjunto de arritmias llamadas pospotenciales de las que hay dos tipos pospotenciales tempranos y pospotenciales tardíos. Señala la opción que consideres correcta.

- Los pospotenciales ocurren cuando un potencial de acción normal dispara despolarizaciones anormales extra.
- Se llama pospotencial temprano cuando la posdespolarización ocurre durante el potencial de acción incitador.
- Se llama pospotencial tardío cuando la posdespolarización ocurre poco después de que se complete la repolarización del potencial de acción incitador.
- Todas las opciones son correctas

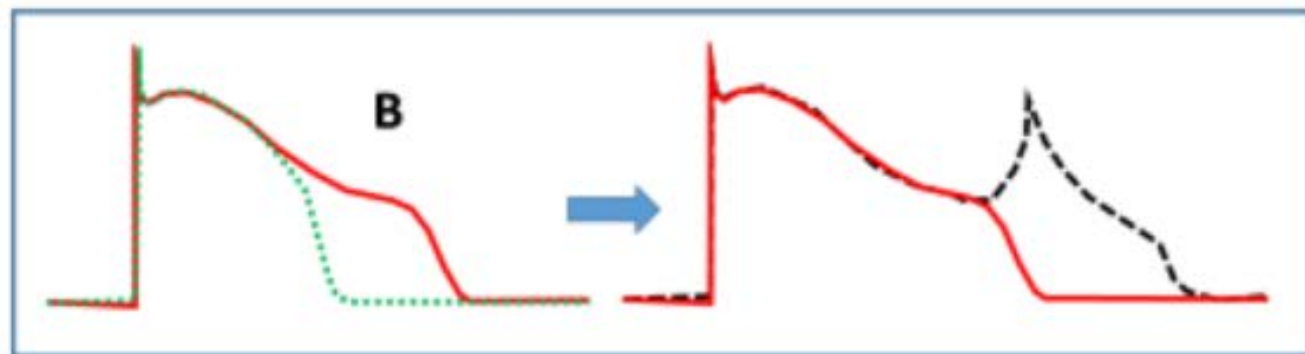
En la figura adjunta se han representado dos tipos de pospotenciales. En ambos casos se representa un PA normal en verde (línea de puntos) sobre el que se han representado las modificaciones del PA que pueden inducir la aparición de pospotenciales (línea roja). A la derecha se representa el pospotencial ya desarrollado (línea de trazos negra).

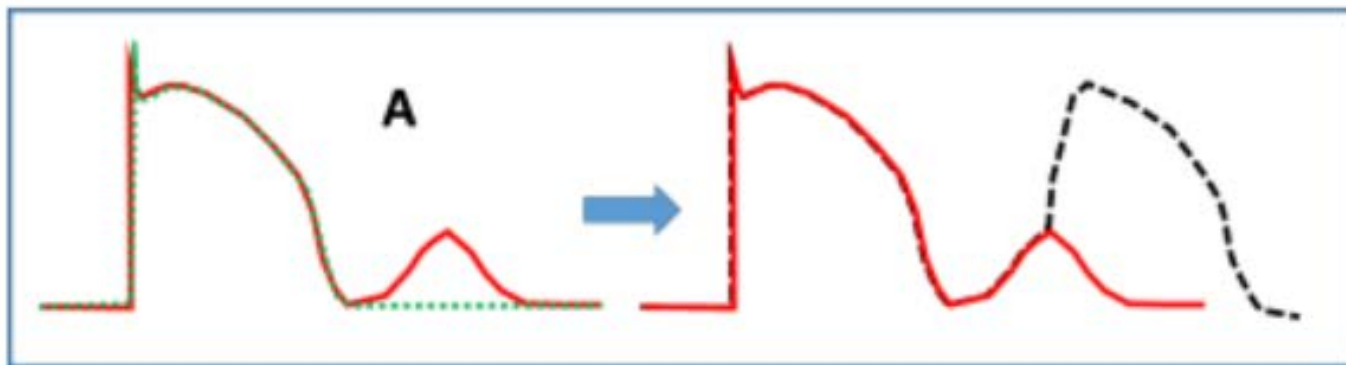
¿Cuál de las dos figuras representa un pospotencial tardío?

A



B





La figura representa un **pospotencial tardío**.

Se caracteriza por producirse cuando el potencial incitador (rojo) ha finalizado y se produce por oscilaciones en el potencial de membrana de reposo. Estas oscilaciones se producen en situaciones de sobrecarga intracelular de calcio (hiperactividad simpática, hipercalcemia, isquemia o intoxicación digitálica). Pequeñas descargas de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico activarían el intercambio  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  que podrían generar despolarizaciones transitorias e inducir el pospotencial tardío. Se producen por entrada de  $\text{Na}^+$ .

Se suprimen con antiarrítmicos del grupo I que desplazan el potencial umbral a valores menos negativos o del grupo IV que reducen el calcio intracelular.

Los pospotenciales tempranos ocurren en situaciones en las que se prolonga la duración del PA. Pueden producirse a lo largo de la fase 2 o fase 3 del potencial incitador. De las siguientes afirmaciones señala la opción incorrecta.

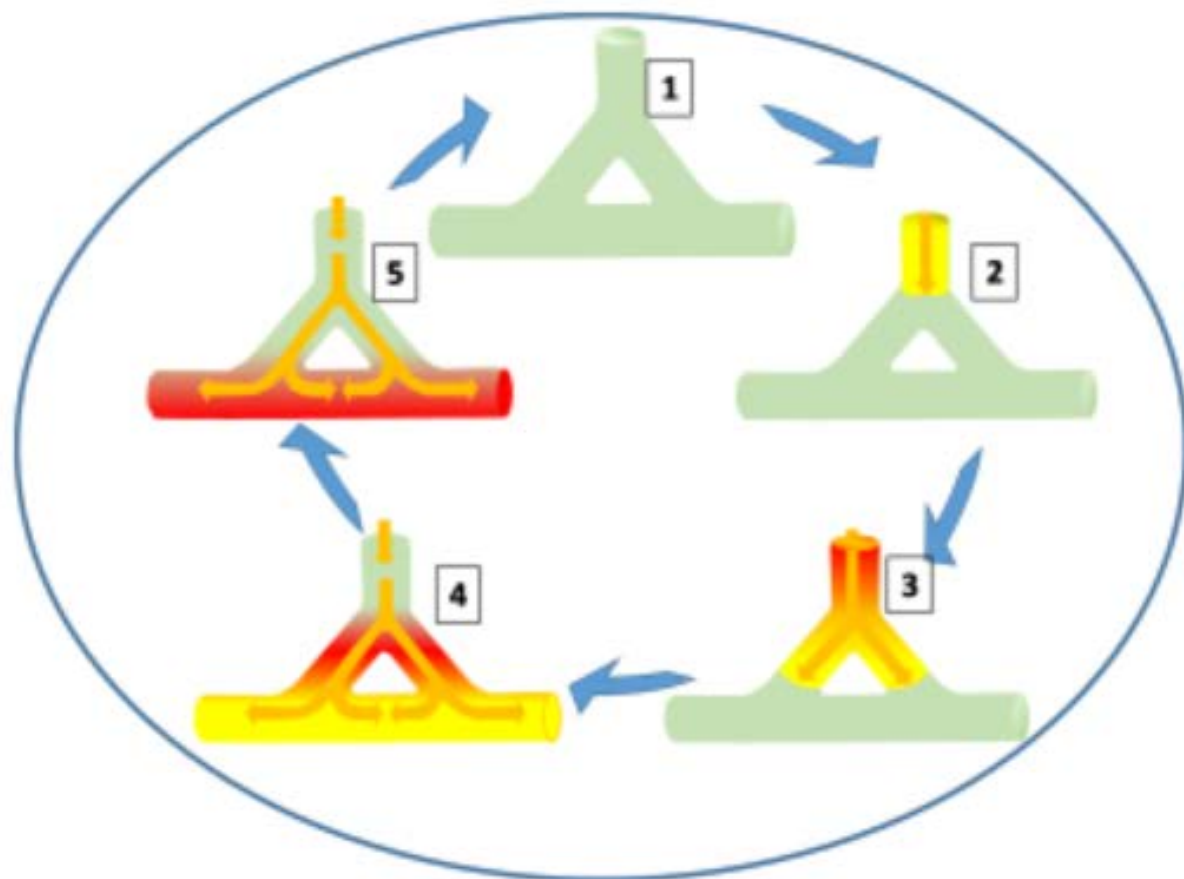
- Se pueden desencadenar durante la fase 2 produciéndose por entrada de Ca<sup>2+</sup>
- Se pueden desencadenar durante la fase 3 produciéndose por entrada de Na<sup>+</sup>
- Pueden desencadenar una arritmia grave llamada "torsade de pointes".
- Todas las situaciones que prolongan el potencial de acción pueden facilitar la aparición de este tipo de pospotencial.
- Son más frecuentes cuando existe taquicardia.

Los postpotenciales tempranos ocurren en situaciones en las que se prolonga la duración del PA. Pueden producirse a lo largo de la fase 2 o fase 3 del potencial incitador. De las siguientes afirmaciones señala la opción incorrecta.

- Se pueden desencadenar durante la fase 2 produciéndose por entrada de Ca<sup>2+</sup>  
*Durante esta fase los canales de Na<sup>+</sup> están inactivos. Los generados en esta fase responden bien a antiarrítmicos de los grupos II o IV*
- Se pueden desencadenar durante la fase 3 produciéndose por entrada de Na<sup>+</sup>  
*Durante la fase los canales de Na<sup>+</sup> se van activando progresivamente. Los generados en esta fase responden bien a antiarrítmicos del grupo I*
- Pueden desencadenar una arritmia grave llamada "torsade de pointes"  
*Significa "torcedura de puntas" y también se llama taquicardia ventricular polimorfa. Es una arritmia potencialmente mortal.*
- Todas las situaciones que prolongan el potencial de acción pueden facilitar la aparición de este tipo de postpotencial.  
*Prolongan la duración del potencial de acción: bradicardia, hipopotasemia, mutaciones de los canales de K<sup>+</sup> (síndrome del QT largo congénito), y la administración de fármacos que bloquean los canales de K<sup>+</sup> cardíacos.*
- Son más frecuentes cuando existe taquicardia.  
*Esta es la **OPCIÓN INCORRECTA**. Durante la taquicardia se acorta la duración del PA.*

## ALTERACIONES EN LA CONDUCCIÓN DE LOS IMPULSOS

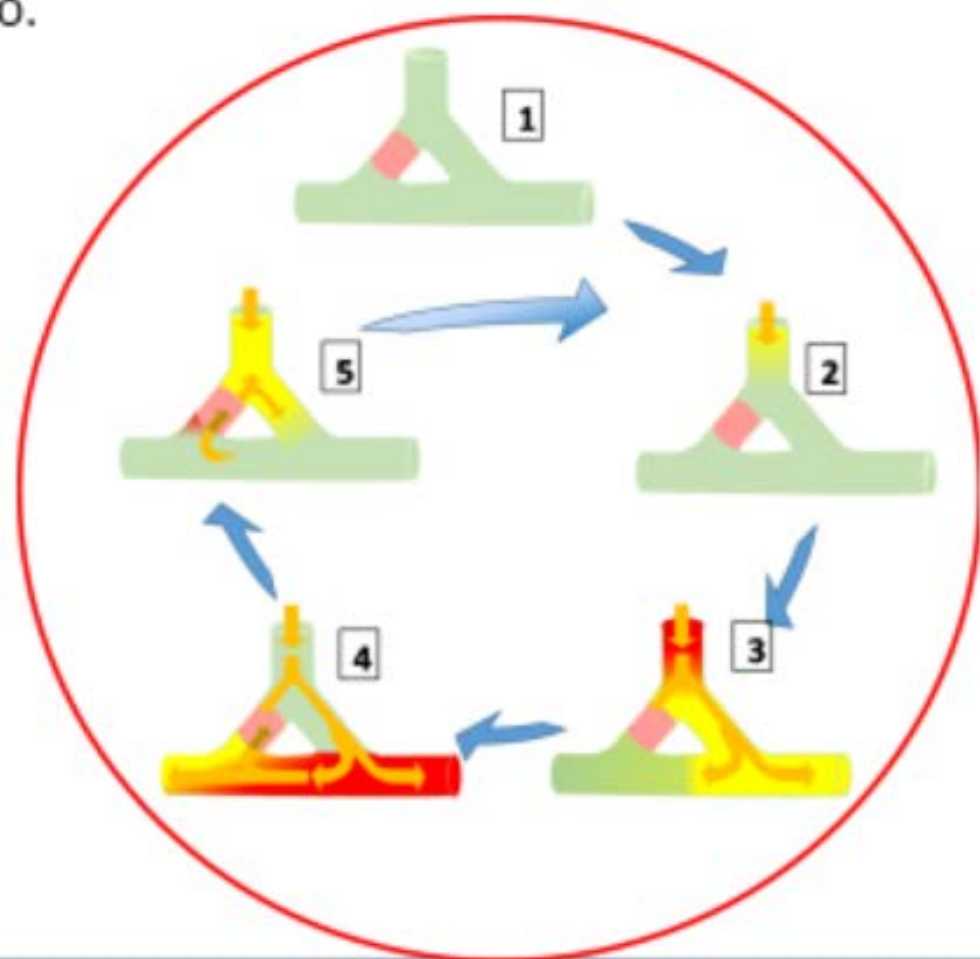
En la conducción normal, el impulso que desciende por una via (1) llega a un punto en que puede descender por dos vías alternas (2). En condiciones normales los impulsos continúan despolarizando el ventrículo de forma ordenada (3,4,5). Note que el impulso no puede retroceder porque deja tras de sí una zona refractaria (roja) hasta que se recupera (verde).



## ALTERACIONES EN LA CONDUCCIÓN DE LOS IMPULSOS: REENTRADA

Si en las vías de conducción del impulso se desarrolla una zona de bloqueo *unidireccional* (1,2) (bloquea el impulso que desciende de forma anterograda, pero permite continuas al impulso si la conducción es retrograda). En la figura 3 vemos que el impulso desciende normalmente por una vía pero se extingue por la zona de bloqueo.

El impulso se propaga por todo el ventrículo llegando al punto del bloqueo aunque en sentido retrogrado (4), logrando su paso hacia la zona proximal. Si durante el tiempo que transcurre en conducir el impulso, la zona proximal se ha recuperado y es nuevamente excitable, se puede producir una reentrada del estímulo (5) despolarizando nuevamente al ventrículo





Existen dos situaciones que podrían suprimir la reentrada: 1) que la zona de bloqueo unidireccional pasara a ser de bloqueo bidireccional, y 2) que la zona proximal aún estuviera en periodo refractario cuando el impulso intenta reentrar. Asocia cada una de las figuras al mecanismo de supresión de la reentrada y a los fármacos que lo pudieran facilitar.

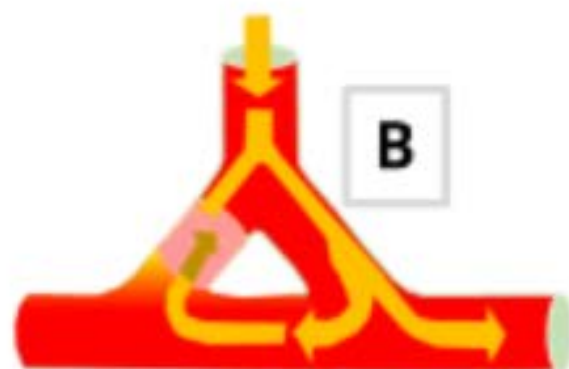
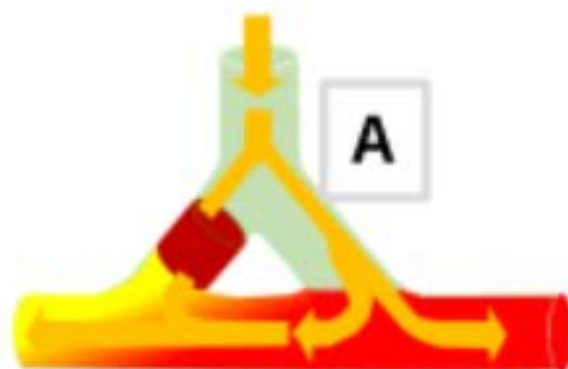


Figura A

El bloqueo se ha convertido en bidireccional impidiendo la recirculación del impulso. Antiarrítmicos del grupo I y IV, dependiendo de que el impulso estuviera conducido por PA dependientes del Na<sup>+</sup> o del Ca<sup>2+</sup>, respectivamente

Figura B

Si se prolonga la duración del PA con antiarrítmicos del grupo IA y III se incrementa la duración del período refractario, y cuando el impulso intenta reentrar la zona proximal aún está inexcitable.

# RITMO CARDÍACO - ANTIARRÍTMICOS

# CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIARRÍTMICOS

GRUPO I

BLOQUEANTES DE CANALES DE SODIO

IA

Procainamida, Quinidina

IB

Lidocaína

IC

Flecainida, Propafenona

GRUPO II

BLOQUEANTES BETA-ADRENÉRGICOS:  
Propranolol, esmolol

GRUPO III

INHIBIDORES DE LA REPOLARIZACIÓN:  
Amiodarona, sotalol, ibutilida

GRUPO IV

BLOQUEANTES DEL CANAL DE CALCIO:  
Verapamil, diltiazem.

OTROS ANTIARRÍTMICOS

Adenosina, ranolazina, ivabradina

## Mecanismos generales de acción de los antiarrítmicos

El efecto específico de los antiarrítmicos deriva directamente de la función que modifica. Así, cuando se trata de un bloqueador de un canal, su efecto será consecuencia de la modificación de la función que la corriente conducida por dicho canal ejerce en el potencial de acción.

Basándote en esto y en los conocimientos adquiridos hasta ahora, trata de asociar en las siguientes diapositivas las modificaciones en los potenciales de acción con los fármacos que las provocan.

El PA normal (negro) ha sido modificado por la acción de un antiarrítmico (PA en color). ¿En que figura/s se ve las modificaciones en el PA que puede provocar un bloqueante de los canales de sodio?

A

B

C

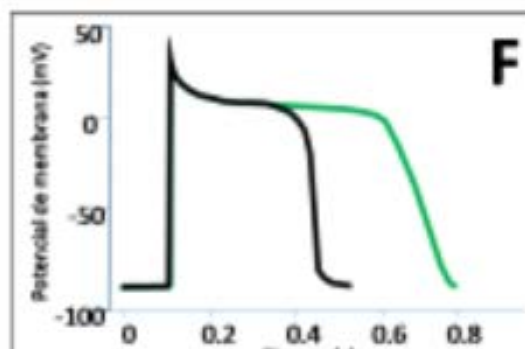
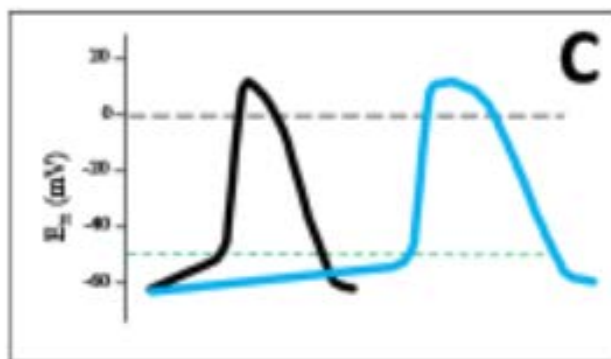
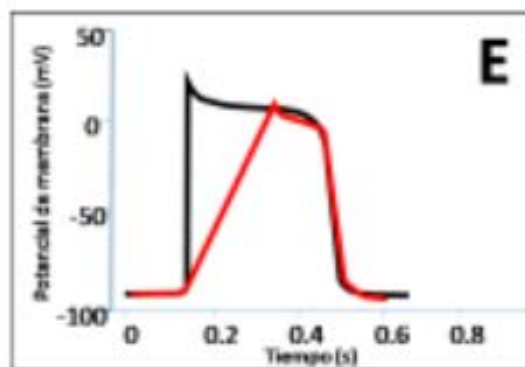
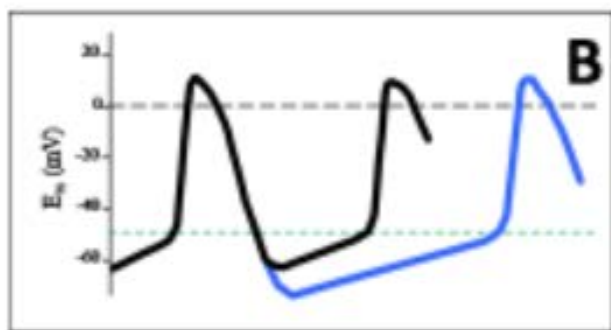
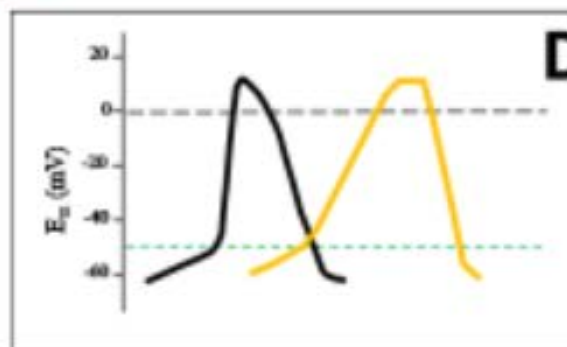
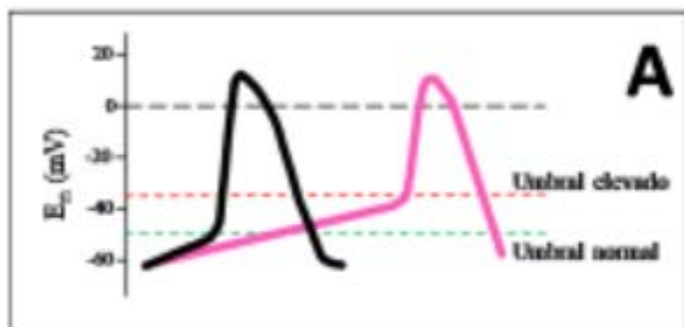
D

E

F

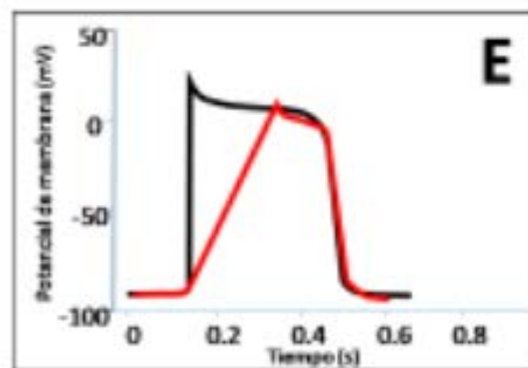
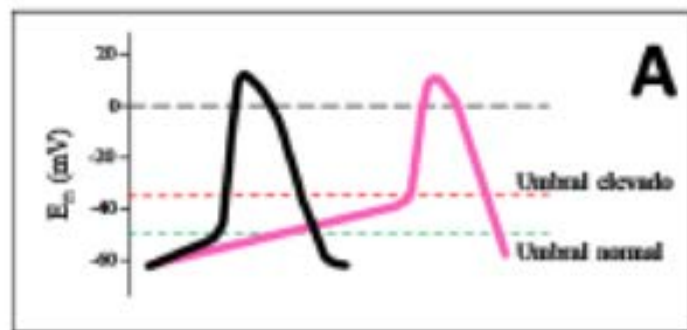
A y E

Todas



El PA normal (negro) ha sido modificado por la acción de un antiarrítmico (PA en color). ¿En que figura/s se ve las modificaciones en el PA que puede provocar un bloqueante de los canales de sodio?

**SOLUCIÓN: FIGURAS A y E**



Los bloqueadores del canal de  $Na^+$  reducen la automaticidad del nodo SA:  
1) por cambiar el umbral a potenciales más positivos (el bloqueo del canal de  $Na^+$  reduce la posibilidad de que se abran en respuesta a una despolarización de la membrana), y  
2) reducir la pendiente de la despolarización de la fase 4 (bloqueo de canales de  $Na^+$  que participan en la corriente marcapasos).

Los bloqueadores del canal de  $Na^+$  disminuyen la velocidad de la carrera ascendente de la fase 0. Esto tiene como consecuencia que se reduce la velocidad de conducción.

El PA normal (negro) ha sido modificado por la acción de un antiarrítmico (PA en color). ¿Que PA puede provocar un bloqueante de los canales de calcio?

A

B

C

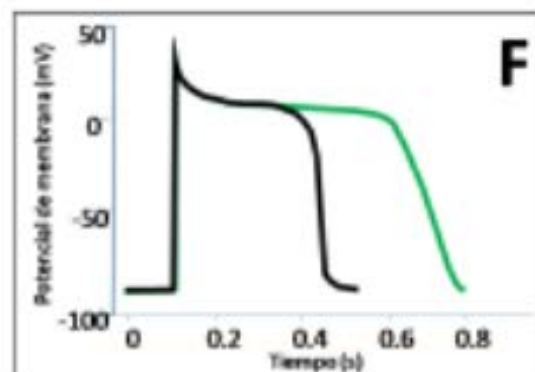
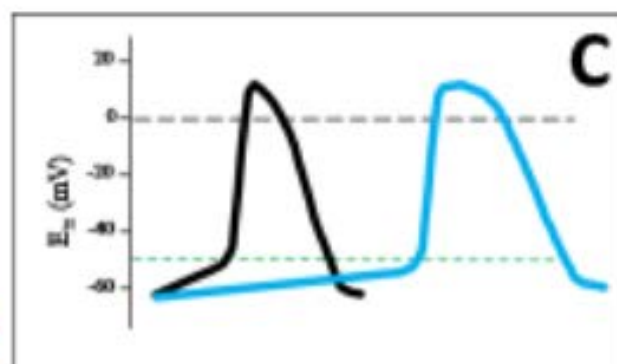
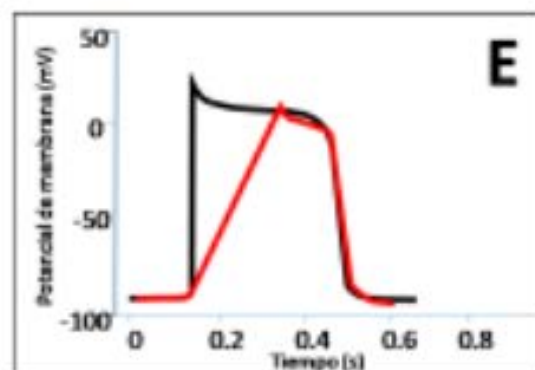
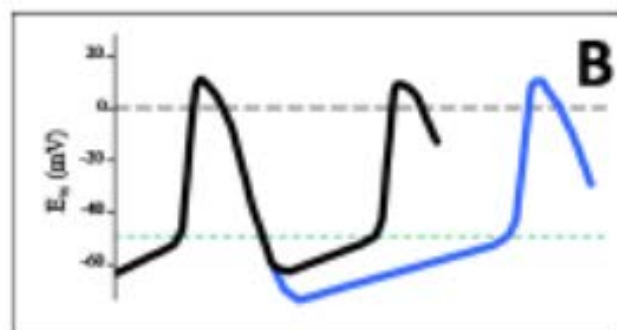
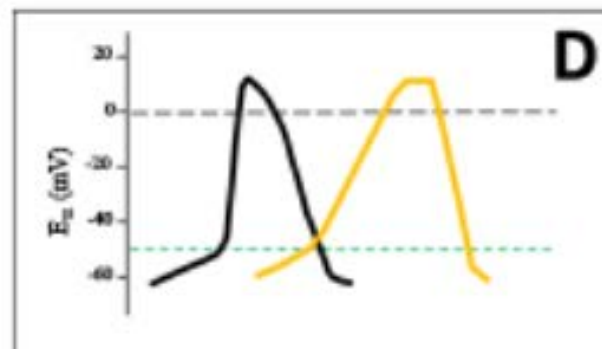
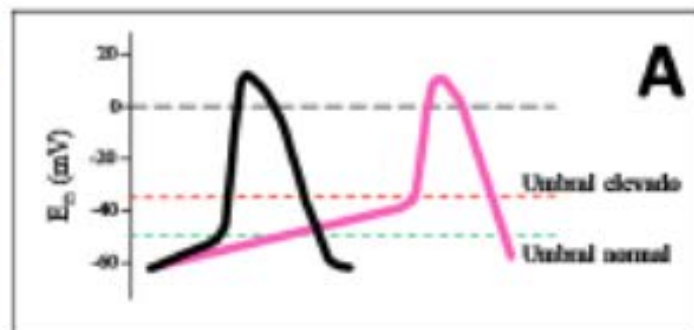
D

E

F

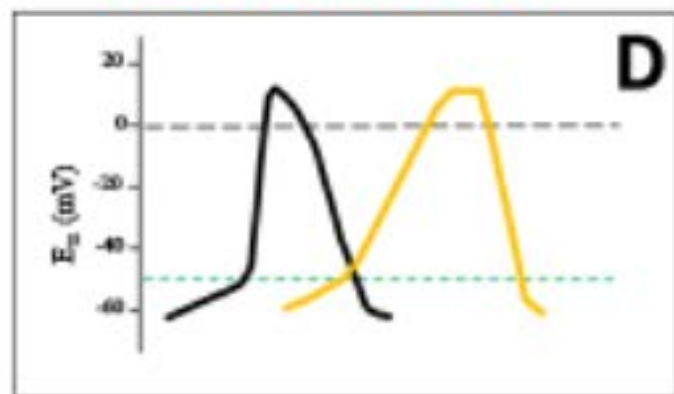
A y E

Todas



El PA normal (negro) ha sido modificado por la acción de un antiarrítmico (PA en color). ¿Que PA puede provocar un bloqueante de los canales de calcio?

*SOLUCIÓN: FIGURA D*

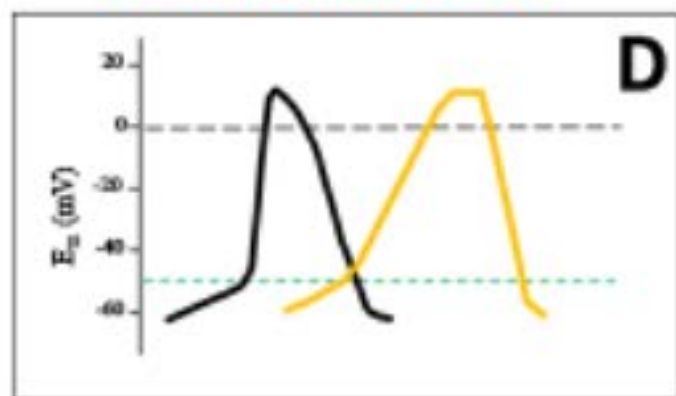


*Los bloqueadores del canal de  $Ca^{2+}$  reducen la velocidad ascendente de la fase 0 del potencial de acción de los nodos SA y nodo AV. Reducen la excitabilidad del nodo SA y prolongan la conducción del nodo AV, llegando incluso a poder causar bloqueos de conducción.*



El PA normal (negro) ha sido modificado por la acción de un antiarrítmico (PA en color). ¿Que PA puede provocar un bloqueante de los canales de calcio?

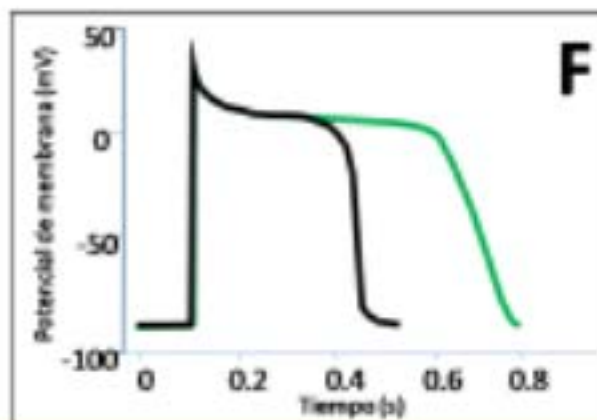
*SOLUCIÓN: FIGURA D*



*Los bloqueadores del canal de  $Ca^{2+}$  reducen la velocidad ascendente de la fase 0 del potencial de acción de los nodos SA y nodo AV. Reducen la excitabilidad del nodo SA y prolongan la conducción del nodo AV, llegando incluso a poder causar bloqueos de conducción.*

El PA normal (negro) ha sido modificado por la acción de un antiarrítmico (PA en color). ¿Que PA puede provocar un bloqueante de los canales de potasio?

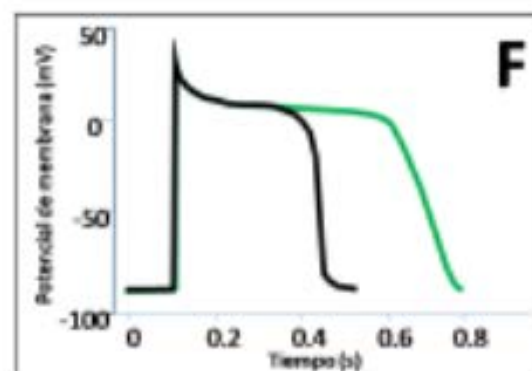
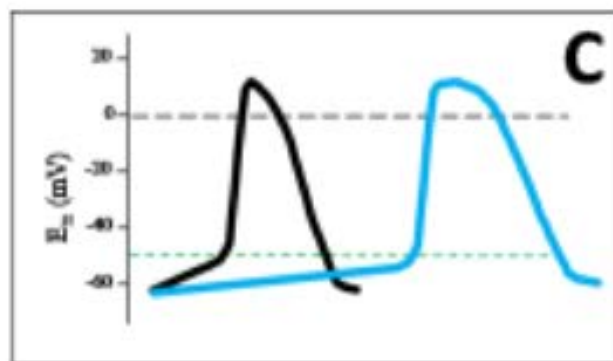
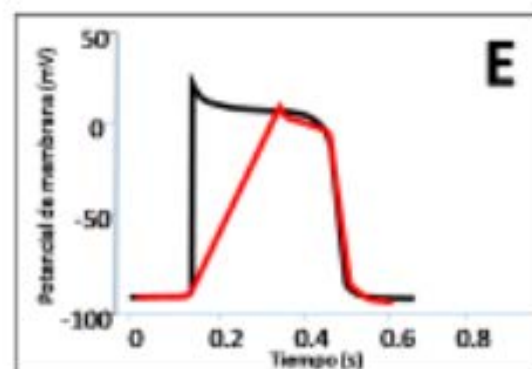
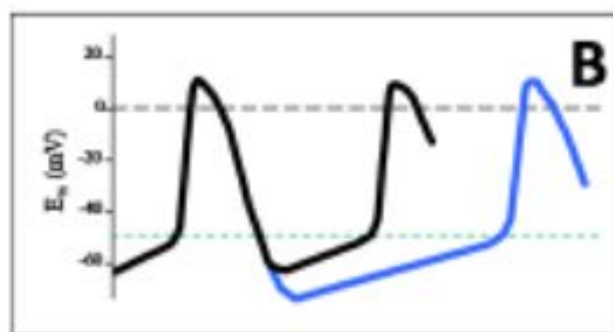
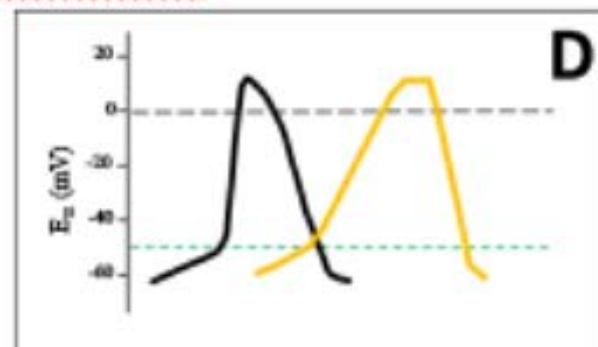
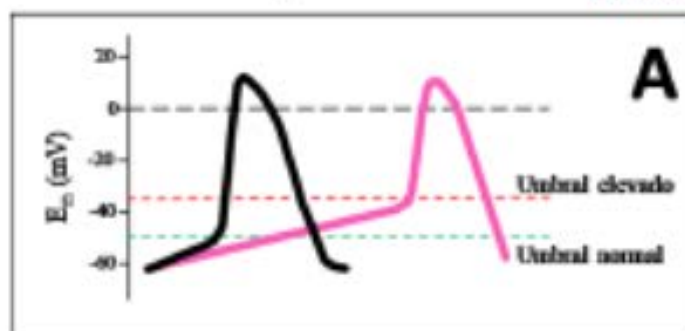
*SOLUCIÓN: FIGURA F*



*Los bloqueadores del canal de  $K^+$  reducen la magnitud de las corrientes de  $K^+$  repolarizantes y, en consecuencia, prolongan la duración del potencial de acción.*

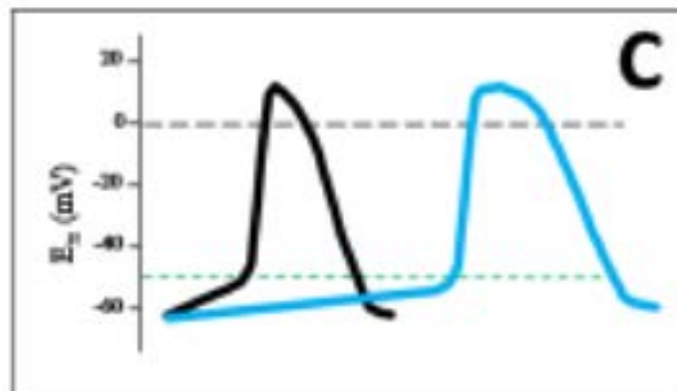
El PA normal (negro) ha sido modificado por la acción de un antiarrítmico (PA en color). ¿Que PA puede provocar un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos?

- A
- B
- C
- D
- E
- F
- A y E
- Todas



El PA normal (negro) ha sido modificado por la acción de un antiarrítmico (PA en color). ¿Que PA puede provocar un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos?

*SOLUCIÓN: FIGURA C*

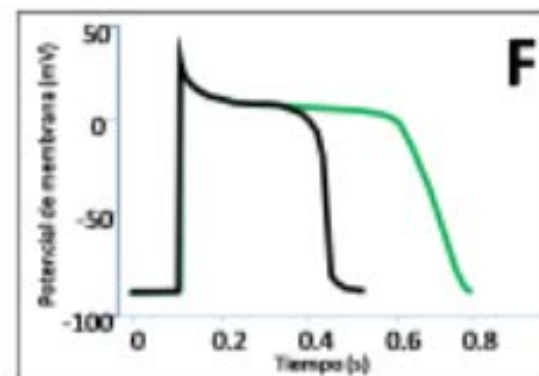
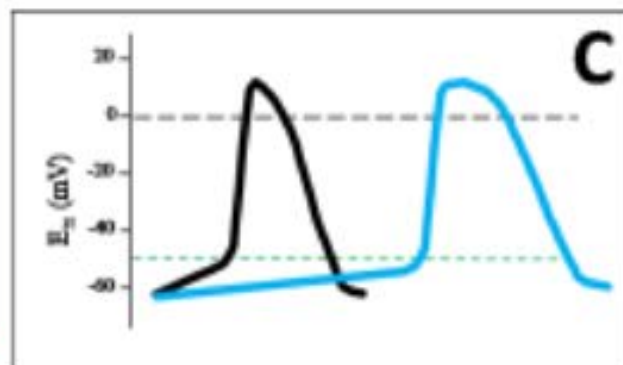
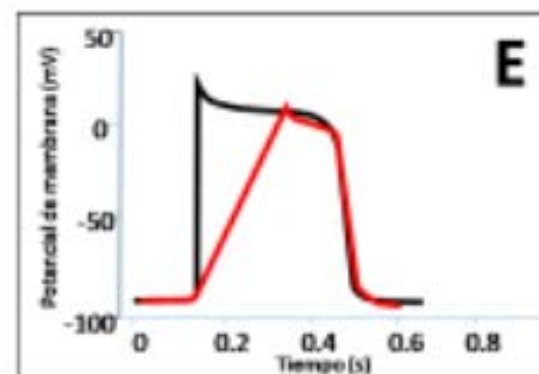
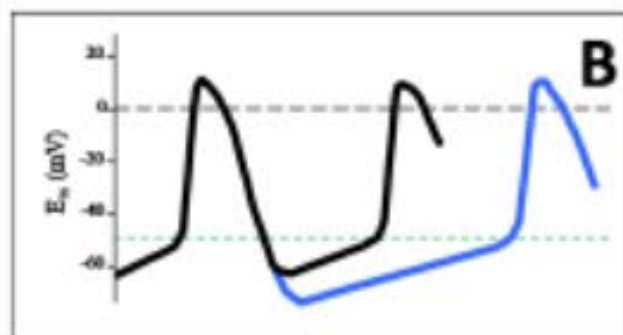
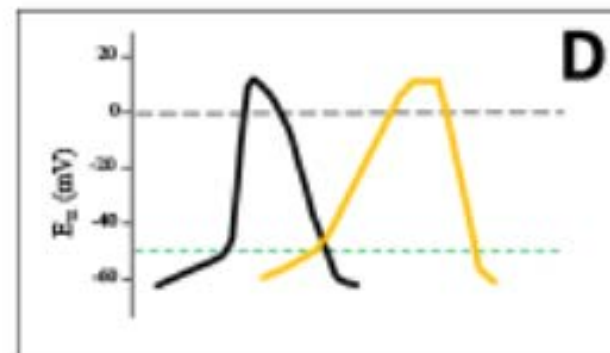
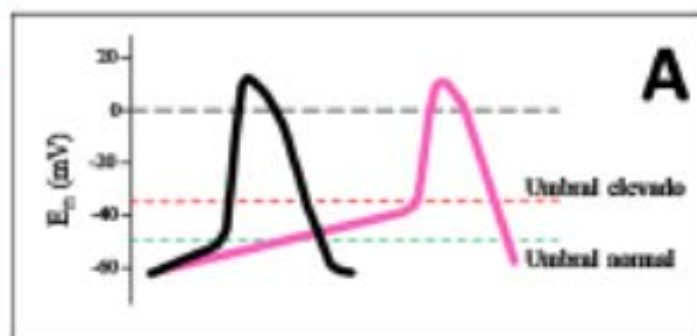


*Los antiarrítmicos de clase II (bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos) revierten los efectos de la estimulación simpática.*

*Sobre los nodos SA y AV, reducen la pendiente de despolarización de la fase 4 (importante en el nodo SA) y prolongan la repolarización (importante en el nodo AV).*

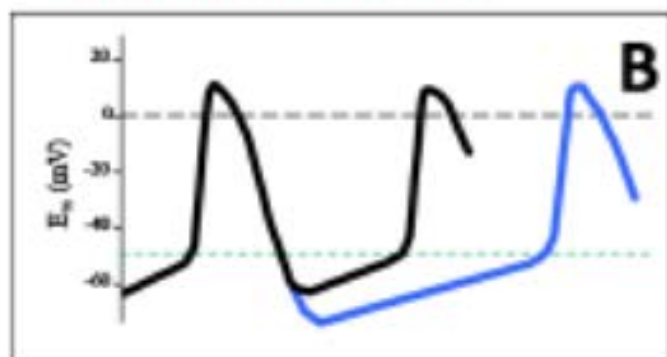
El PA normal (negro) ha sido modificado por la acción de un antiarrítmico (PA en color). ¿Que PA puede provocar acetilcolina o adenosina?

- A
- B
- C
- D
- E
- F
- A y E
- Todas



El PA normal (negro) ha sido modificado por la acción de un antiarrítmico (PA en color). ¿Que PA puede provocar acetilcolina o adenosina?

*SOLUCIÓN: FIGURA B*

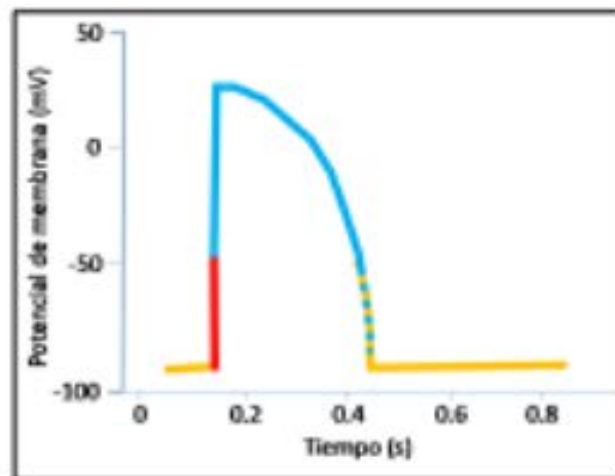


*Tanto Acetilcolina como adenosina hacen más lenta la tasa de disparo del nodo SA (reducen la frecuencia cardíaca) al abrir canales de  $K^+$  que hiperpolarizan la célula y disminuyen la pendiente de la fase 4.*

El canal de sodio puede cambiar entre tres estados:

Reposo  $\rightarrow$  Activo  $\rightarrow$  Inactivo.

En la figura cada color representa un estado del canal distinto. Identifica los diferentes colores con el estado del canal correcto.



NARANJA

ROJO

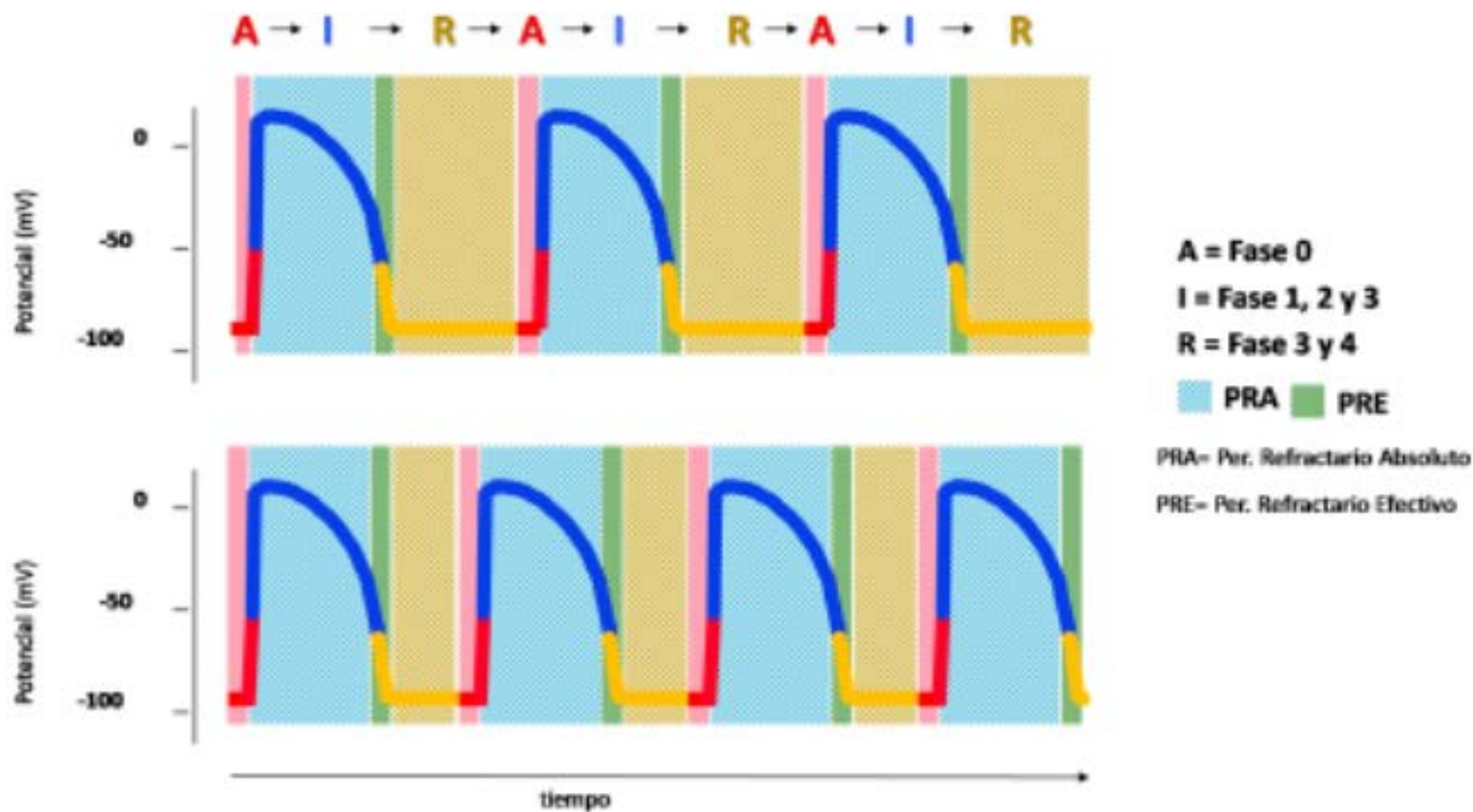
AZUL

REPOSO

ACTIVO

INACTIVO

Los bloqueantes de sodio tienen mayor afinidad por el estado activo y/o inactivo del canal que por el estado de reposo. Observando ambos trazados de la figura, ¿crees que el aumento en la frecuencia cardíaca influirá en el efecto del fármaco?



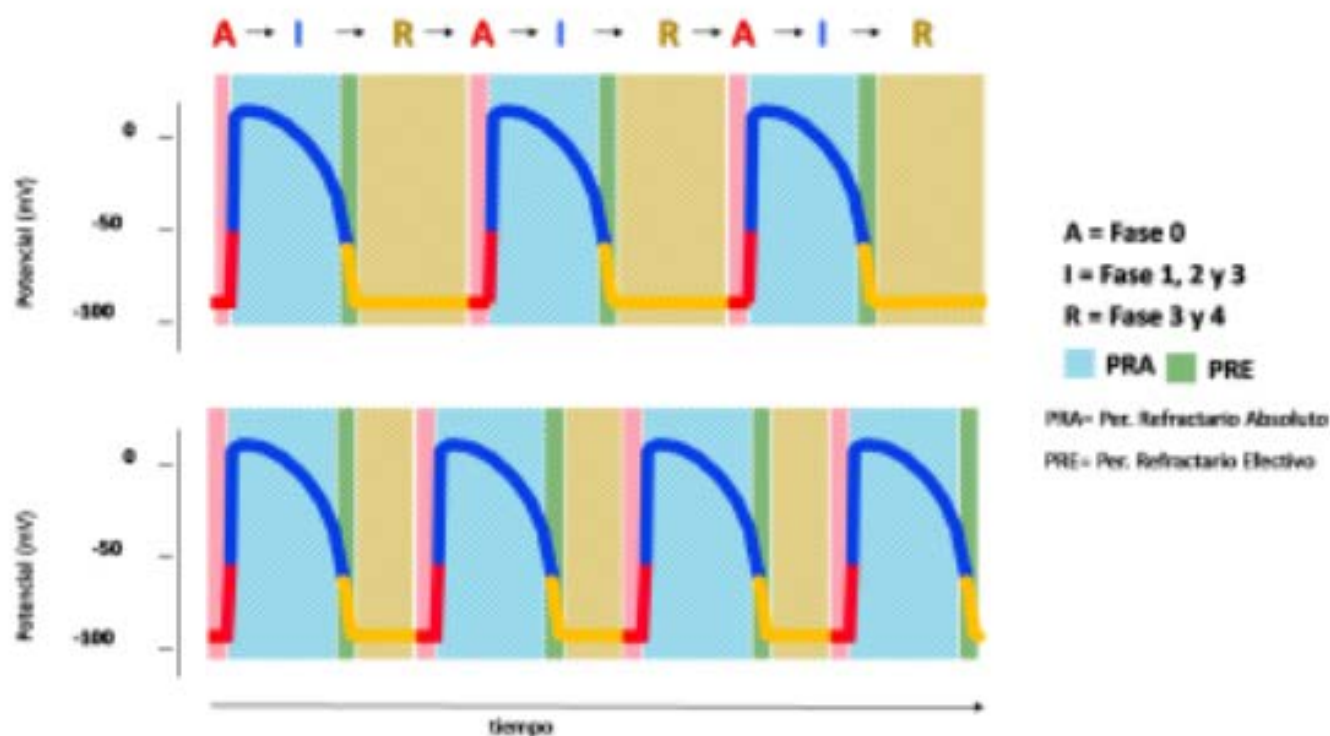
Sí

No

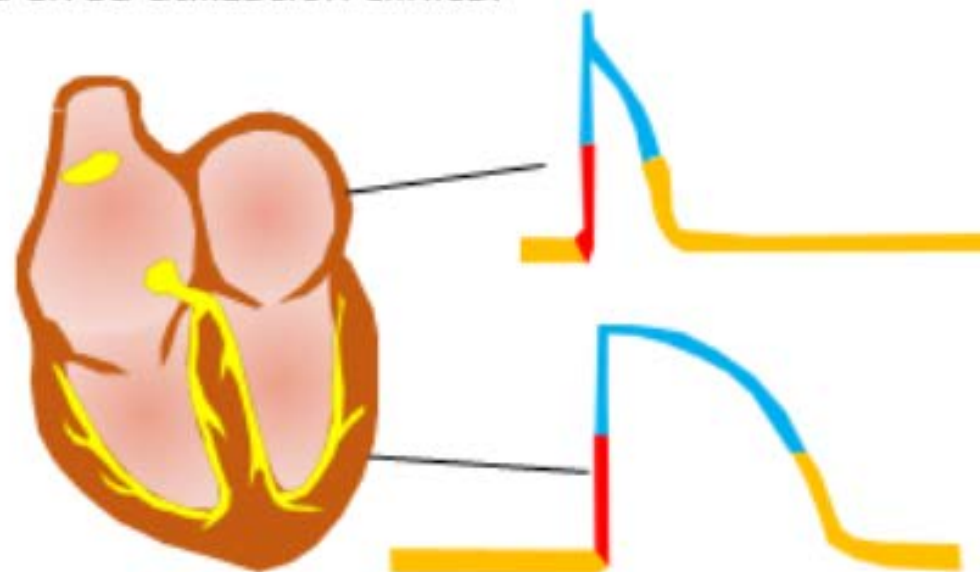


Efectivamente, el aumento de la frecuencia cardíaca aumentara el efecto de los fármacos antiarrítmicos que tengan mayor afinidad para unirse a los canales en estados activo y/o inactivos.

Observa la figura: si el tiempo que transcurre en los dos trazados de la figura es el mismo, podemos constatar que en el caso del trazado de abajo con 4 PA, tanto los fármacos que se unen al canal en estado activo, como aquellos que lo hacen al estado inactivo tienen 4 oportunidades de unirse a los canales, frente al trazado de arriba donde los fármacos sólo tienen 3 oportunidades para unirse a los canales. Así pues, a mayor frecuencia mayor efecto de estos antiarrítmicos. A esto se le ha llamado "Uso dependencia" o "frecuencia dependencia".



Observando las diferencias de los PA de miocitos auriculares con los ventriculares, ¿crees que la distinta afinidad de los antiarrítmicos del grupo I por los distintos estados del canal ha de tenerse en cuenta en su utilización clínica?



No. el bloqueo de los canales de sodio influye de la misma forma en todos los miocitos, ya que todos tienen un funcionamiento similar.

Los antiarrítmicos que tienen afinidad por el estado activo del canal actúan igual en aurícula que en el ventrículo; sin embargo, los que tienen afinidad por el estado inactivo del canal actúan más en arritmias ventriculares, ya que la duración del PA en el ventrículo es mayor y los canales están más tiempo en estado inactivo.

En las zonas isquémicas la duración del potencial de acción de los miocitos es más larga y los canales de Na<sup>+</sup> están más tiempo en estado de inactivación. Señala la opción correcta:

- Los bloqueadores del canal de Na<sup>+</sup> actúan preferentemente en el tejido isquémico.
- Los antiarrítmicos disminuyen el automatismo de los marcapasos ectópicos en mayor grado que el automatismo del nodo SA.
- Los antiarrítmicos prolongan el periodo refractario en mayor medida en el tejido despolarizado que en el tejido normal.
- Cuando el potencial de membrana en reposo es más positivo de -60 mV, las células no marcapasos pueden comenzar a despolarizarse de modo espontáneo.
- Todas las afirmaciones anteriores son verdaderas cuando los antiarrítmicos tienen preferencia por unirse a los canales en estado activo y/o inactivo.

Otro aspecto a tener en cuenta en el manejo de los antiarrítmicos es el **tiempo de recuperación del bloqueo** ( $\tau_{\text{recuperación}}$ ). Aunque es variable, se han clasificado los bloqueantes del canal de  $\text{Na}^+$ :

Clase IB:  $\tau_{\text{recuperación}} < 1 \text{ s}$ ;

Por ejemplo, **Lidocaína**. La recuperación del bloqueo es muy rápida y el bloqueo importante sólo ocurre a frecuencias rápidas y en tejidos **isquémicos**.



Clase IC:  $\tau_{\text{recuperación}} > 10 \text{ s}$ .

Fármacos como la **Flecainida** en general bloquean el mismo número de canales durante la sístole y la diástole, provocando una desaceleración de la conducción en tejidos normales a ritmos normales.



Clase IA:  $\tau_{\text{recuperación}} 1-10 \text{ s}$ ;

Trata de identificar los efectos de los antiarrítmicos clase IA, IB y IC (en rojo) sobre el potencial de acción ventricular normal (negro). Asocia correctamente cada figura a cada clase de bloqueante del canal de Na<sup>+</sup>.

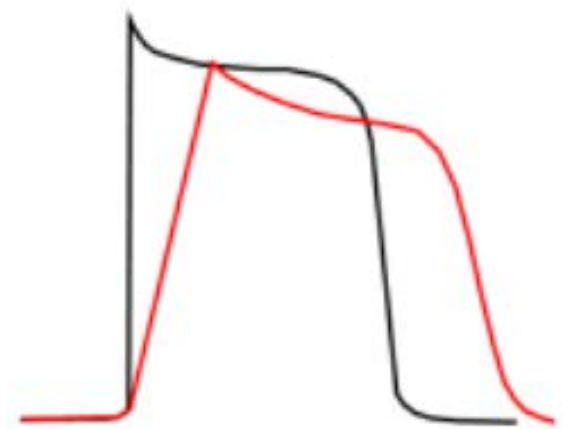
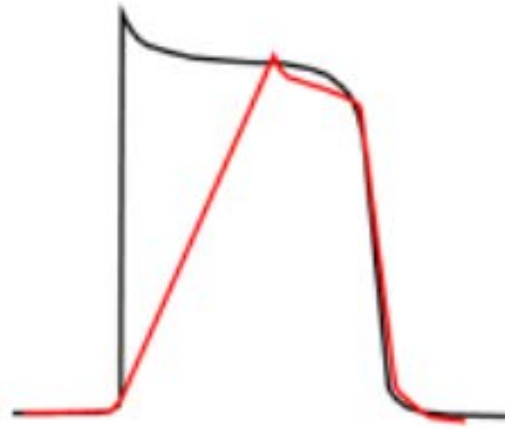
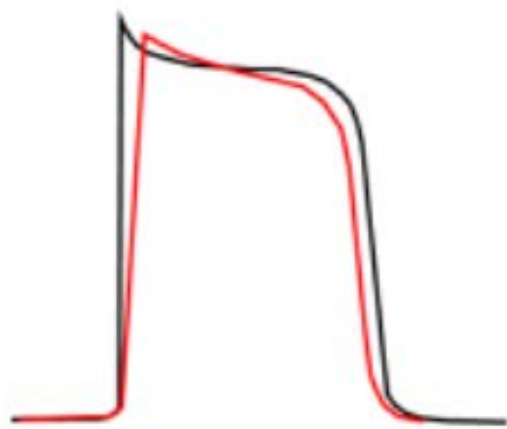


Figura 1

CLASE IB

Figura 2

CLASE IC

Figura 3

CLASE IA



Los antiarrítmicos del grupo IA (quinidina, procainamida...) prolongan la repolarización y aumentan el periodo refractario efectivo de las células. ¿A qué se debe este efecto sobre la repolarización?

- Debido al bloqueo de los canales de Na<sup>+</sup>.
- La causa es el efecto anticolinérgico de algunos de estos fármacos como quinidina.
- La prolongación de la repolarización se debe a un bloqueo de los canales de K<sup>+</sup>.
- Ninguna de las otras respuestas es correcta, en realidad hoy en día se ignora cual es la causa de esta prolongación del potencial de acción.

Los antiarrítmicos del grupo IA (quinidina, procainamida...) prolongan la repolarización y aumentan el periodo refractario efectivo de las células. ¿A qué se debe este efecto sobre la repolarización?

- Debido al bloqueo de los canales de  $\text{Na}^+$ .
- La causa es el efecto anticolinérgico de algunos de estos fármacos como quinidina.
- La prolongación de la repolarización se debe a un bloqueo de los canales de  $\text{K}^+$ .

*La corriente de salida del  $\text{K}^+$  es la responsable de la repolarización del PA. Es importante tener en cuenta que muchos antiarrítmicos no son enteramente selectivos para canales de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  o  $\text{Ca}^{2+}$ . Muchos de estos fármacos bloquean más de un tipo de canal.*

- Ninguna de las otras respuestas es correcta, en realidad hoy en día se ignora cual es la causa de esta prolongación del potencial de acción.



Señala todas las afirmaciones que sean correctas respecto de la quinidina (clase IA):

- Tienen mayor afinidad por los canales de Na<sup>+</sup> en estado activo (abierto).
- Al bloquear canales de K<sup>+</sup> prolongan la duración del PA y esto puede aumentar el riesgo de torsade de pointes en pacientes con QT largo o que toman medicamentos que prolongan el QT.
- La quinidina tiene efecto anticolinérgico que puede aumentar la velocidad de conducción en el nodo AV.
- La quinidina puede aumentar los niveles plasmáticos de digoxina.
- la quinidina acorta el periodo refractario efectivo.
- La quinidina aumenta la velocidad de conducción del nodo AV al aumentar la liberación de catecolaminas.
- Cada vez se utilizan más los antiarrítmicos de clase IA como quinidina.

Señala todas las afirmaciones que sean correctas respecto de la quinidina (clase IA):

I

*LAS OPCIONES CORRECTAS SON:*

- Tienen mayor afinidad por los canales de Na<sup>+</sup> en estado activo (abierto).

*Presentan un efecto similar en arritmias supraventriculares y ventriculares.*

- Al bloquear canales de K<sup>+</sup> prolongan la duración del PA y esto puede aumentar el riesgo de torsade de pointes en pacientes con QT largo o que toman medicamentos que prolongan el QT.

- La quinidina tiene efecto anticolinérgico que puede aumentar la velocidad de conducción en el nodo AV.

- La quinidina puede aumentar los niveles plasmáticos de digoxina.

*Probablemente al competir con enzimas del citocromo P450 responsables del metabolismo de digoxina. Otras interacciones: la hipopotasemia, reduce el efecto de quinidina, aumenta la prolongación del QT y predispone a torsade de pointes.*

*Cada vez se utiliza menos, el uso de este fármaco está siendo sustituido por agentes de clase III.*

## Respecto de la lidocaína (clase IB) señala las afirmaciones que sean correctas:

- La lidocaína puede acortar la duración del potencial de acción al bloquear los canales de  $\text{Na}^+$  que se inactivan tarde durante el PA.
- La lidocaína puede acortar la duración del potencial de acción al actuar abriendo los canales de  $\text{K}^+$ .
- La lidocaína tiene afinidad por el estado de reposo del canal de  $\text{Na}^+$  por lo que presenta un bloqueo uso dependiente y también por tejidos isquémicos.
- La lidocaína tiene afinidad por el estado inactivo del canal de  $\text{Na}^+$  por lo que presenta un bloqueo uso dependiente y también por tejidos isquémicos.
- La lidocaína se disocia rápidamente del canal de  $\text{Na}^+$  por lo que presentan menos efecto a frecuencias normales.
- La lidocaína se disocia rápidamente del canal de  $\text{Na}^+$  por lo que presentan mayor efecto a frecuencias normales.

La flecainida es el fármaco prototipo de clase IC.  
Señala la opción correcta:

- Reduce mucho la velocidad de ascenso de la fase 0 en el PA de miocitos y no modifica la duración del PA.
- Puede causar arritmias en pacientes con enfermedad isquémica o con alteración cardíaca estructural.
- Se utiliza en la fibrilación auricular.
- Son de cinética lenta de desaparición de bloqueo.
- Todas las afirmaciones son ciertas

La flecainida es el fármaco prototipo de clase IC.  
Señala la opción correcta:

- Reduce mucho la velocidad de ascenso de la fase 0 en el PA de miocitos y no modifica la duración del PA.
- Puede causar arritmias en pacientes con enfermedad isquémica o con alteración cardíaca estructural.
- Se utiliza en la fibrilación auricular.
- Son de cinética lenta de desaparición de bloqueo.
- Todas las afirmaciones son ciertas

## Los antiarrítmicos clase II (bloqueantes beta-adrenérgicos):

- El efecto antiarrítmico no tiene relación con su efecto bloqueante simpático
- El nodo AV es más sensible que el nodo SA a los efectos de los beta-antagonistas.
- El propranolol puede prolongar la repolarización del tejido ventricular.
- Están indicados en bloqueos cardíacos inducidos por antagonistas del calcio.

## Los antiarrítmicos clase II (bloqueantes beta-adrenérgicos):

- El efecto antiarrítmico no tiene relación con su efecto bloqueante simpático

*FALSO: La activación de los receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos en el nodo SA dispara la corriente marcapasos (despolarización espontánea de la fase 4) aumentando la frecuencia de disparo. En el nodo AV aumenta la velocidad de conducción y reduce el periodo refractario. Los antagonistas  $\beta_1$ -adrenérgicos se usan en el tratamiento de arritmias ventriculares y supraventriculares desencadenadas por estimulación simpática.*

- El nodo AV es más sensible que el nodo SA a los efectos de los beta-antagonistas.

*VERDADERO: Los antagonistas  $\beta_1$ -adrenérgicos bloquean la estimulación simpática en el nodo SA y nodo AV. El nodo AV es más sensible que el nodo SA a estos efectos.*

- El propranolol puede prolongar la repolarización del tejido ventricular.

*FALSO: Los antagonistas  $\beta_1$ -adrenérgicos pueden prolongar la fase de repolarización en los nodos SA y AV aumentando su periodo refractario. Pero no prolongan el periodo de repolarización en el tejido ventricular, por lo que pueden usarse en pacientes con QT largo.*

- Están indicados en bloqueos cardíacos inducidos por antagonistas del calcio.

*FALSO: Los antagonistas  $\beta_1$ -adrenérgicos reducen la conducción en el nodo AV y administrados con antagonistas del calcio pueden desencadenar bloqueos de conducción.*

Respecto de los antiarrítmicos de clase III: inhibidores de la repolarización, señala las afirmaciones correctas:

- Bloquean los canales de  $K^+$  prolongando la repolarización.
- Bloquean canales de  $Ca^{2+}$  prolongando el potencial de acción.
- La prolongación del PA conlleva un aumento del periodo refractario y un riesgo que se desencadenen posdespolarizaciones tempranas y torsade de pointes.
- Estos fármacos actúan más cuanto mayor es la frecuencia cardíaca.
- Presentan una "dependencia de uso inversa" prolongando el PA más a frecuencias bajas y menos cuando la frecuencia es alta.
- Los bloqueantes de canales de  $K^+$  no influyen en la velocidad de la fase 0, ni en la velocidad de conducción del impulso.



## La amiodarona:

- Es un antiarrítmico de clase III, que inhibe los canales de  $K^+$  prolongando el potencial de acción.
- Bloquea los canales de  $Na^+$ , de forma uso dependiente, reduciendo la tasa de disparo de las células marcapasos.
- Antagoniza de forma no competitiva los receptores beta y alfa adrenérgicos.
- Bloquea los canales de  $Ca^{2+}$  pudiendo causar un bloqueo de conducción del nodo AV y también bradicardia.
- Todas las anteriores son ciertas.

¿Cual de los siguientes efectos adversos puede provocar la amiodarona?

- Bradicardia, bloqueos, disminucion de la contractilidad e hipotensión.
- Fibrosis pulmonar.
- Hipertiroidismo o hipotiroidismo.
- Alteraciones hepáticas.
- Alteraciones neurológicas: neuropatia periférica, cefalea, ataxia, temblores.
- Microdepósitos corneales, disfunción testicular, decoloración cutánea.
- Todas las descritas en las otras opciones.

Respecto de los antiarrítmicos de clase III, empareja correctamente las siguientes opciones:

IBUTILIDA

Inhibe canales de K<sup>+</sup> y potencia la lenta entrada de Na<sup>+</sup> que prolonga aún más la repolarización.

SOTALOL

Bloquea los receptores beta-adrenérgicos y bloquea los canales de K<sup>+</sup>

DRONEDARONA

Similar a la amiodarona, es menos lipófilo y tiene menos toxicidad tiroidea.

Respecto de los antiarrítmicos clase IV: Bloqueadores del canal de Ca<sup>2+</sup>, señala la opción falsa:

- Actúan preferentemente en los nodos SA y AV.
- Tienen poco efecto en los tejidos con PA dependiente del Na<sup>+</sup>, fibras de Purkinje, miocitos auriculares y ventriculares.
- Aumentan la frecuencia cardíaca
- Reducen la velocidad de conducción a través del nodo AV, pudiendo llegar a producir bloqueos.
- Verapamil y Diltiazem son más selectivos de los tejidos cardíacos que las dihidropiridinas.

## Asocia correctamente las diferentes opciones:

El mecanismo de acción de Adenosina es

abrir los canales de  $K^+$  inhibiendo la conducción nodal SA, auricular y nodal AV

La indicación terapéutica de Adenosina es

convertir una taquicardia supraventricular paroxística a ritmo sinusal normal

El mecanismo de acción de Ranolazina es

antagonizar la corriente tardía de  $Na^+$  y la corriente de  $K^+$  rectificadora tardía

La indicación terapéutica de Ranolazina es

como antianginoso con propiedades antiarrítmicas.

El mecanismo de acción de Ivabradina es

Inhibe la corriente marcapasos en las células del nodo SA.

La indicación terapéutica de Ivabradina es

en la angina estable crónica y en la taquicardia sinusal inapropiada

# TONO VASCULAR – ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta respecto de los antagonistas del calcio:

- Producen mayor vasodilatación venosa que arterial.
- Actúan en células musculares vasculares reduciendo la resistencia periférica y la presión arterial.
- Bloquean la entrada de calcio por canales tipo L activados por voltaje
- No modifican significativamente la fuerza de contracción del músculo esquelético
- Pueden actuar en miocitos cardíacos y sobre el nodo sinusal y aurículo ventricular (AV)

Asocia los distintos bloqueadores del canal del calcio con su grupo químico:

DIHIDROPIRIDINAS

nifedipina, anlodipina, felodipina

BENZOTIAZEPINAS

diltiazem

FENILALQUILAMINAS

verapamil



¿Cuál de los siguientes efectos no es propio de los bloqueantes del canal de calcio tipo L?

- Son vasodilatadores arteriales
- Relajan el miocardio
- Algunos modifican la velocidad de conducción AV
- Algunos reducen la frecuencia cardíaca
- Son potentes venodilatadores

Señala los antagonistas del calcio cuya acción es más cardioselectiva:

- Verapamil
- Nifedipina
- Amlodipino
- Diltiazem
- Flunarizina

¿Cuál de estos fármacos presenta mayor efecto frecuencia-dependiente?

- Verapamil
- Nifedipina en preparados de liberación sostenida
- Nifedipina
- Amlodipino
- Flunarizina

¿Cuál de estos fármacos presenta mayor taquicardia refleja?



- verapamil
- nifedipina en preparados de liberación sostenida
- nifedipina
- amlodipino
- diltiazem

Verapamil y diltiazem son más cardioselectivos que las dihidropiridinas. Respecto a los mecanismos responsables de sus efectos clínicos, señala la opción correcta:

- Reducen la contractilidad del miocardio y con ello las necesidades de oxígeno de la capa muscular.
- La disminución de la frecuencia cardíaca reduce las necesidades de oxígeno del miocardio.
- La reducción en la conducción aurículo-ventricular puede ser útil para tratar algunas taquicardias supraventriculares.
- Presentan un antagonismo simpático inespecífico que puede contribuir a la vasodilatación periférica y evitar la taquicardia refleja, con efectos positivos en la isquemia cardíaca.
- Todas las opciones son correctas

Arrastra los valores correctos a su casilla correspondiente:

Efectos cardiovasculares de los bloqueadores de canales de Ca <sup>2+</sup>				
GRUPO QUÍMICO	Vasodilatación	↓ Contractilidad cardíaca	↓ Automatismo (nodo SA)	↓ Conducción (nodo AV)
<i>Fenilalquilamina</i> <b>VERAPAMIL</b>	4	4	5	5
<i>Benzotiazepina</i> <b>DILTIAZEM</b>	3	2	5	4
<i>Dihidropiridina</i> <b>NIFEDIPINA</b>	5	1	1	0

Los efectos relativos se ordenan desde efecto nulo (0) hasta prominente (5)

Los bloqueadores del canal de calcio tienen en común algunas propiedades farmacocinéticas, empareja correctamente las distintas características con sus consecuencias:

Sufren un significativo metabolismo de primer paso

La biodisponibilidad es reducida (10-30%)

Tienen un rápido comienzo de acción, por ej.: nifedipina.

Pueden originar una rápida caída de la presión arterial y taquicardia refleja.

Su vida media de eliminación es corta (2 a 10 horas)

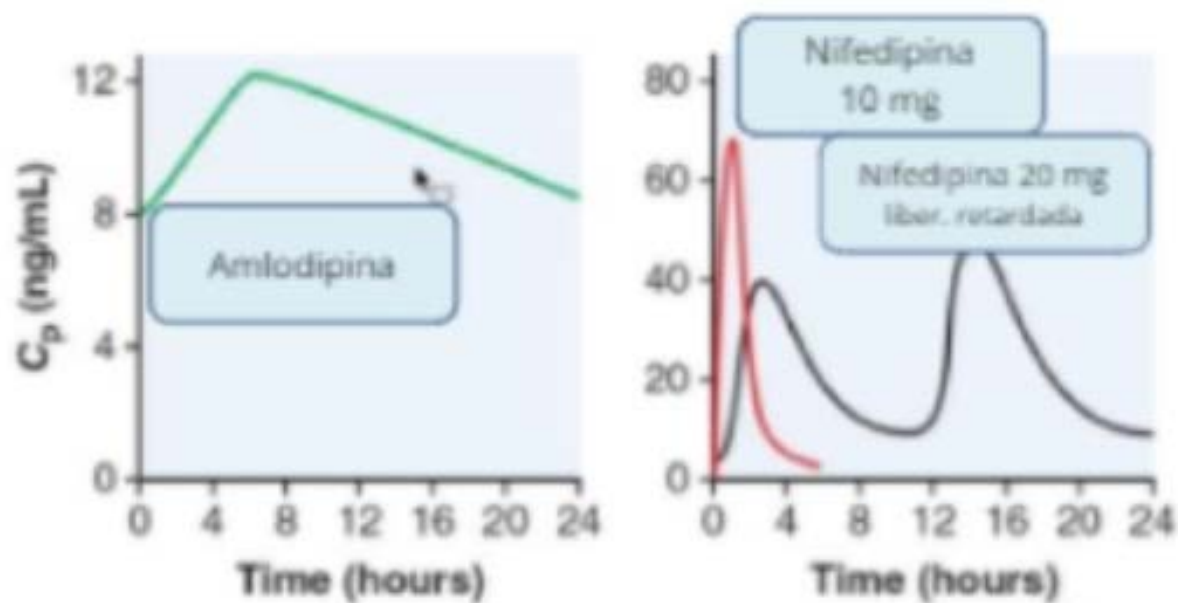
Se necesitan intervalos de dosificación cortos o preparados de liberación retardada.

Los bloqueadores del canal de calcio se metabolizan en el hígado

Sufren un significativo metabolismo de primer paso

La Amlodipina se desarrolla para mejorar las propiedades farmacocinéticas de la nifedipina. Su biodisponibilidad es del 60%, tiempo de inicio de 6 horas y vida media de eliminación de 40 horas. En la siguiente gráfica debes identificar correctamente cada curva con el rótulo adecuado.

*LA SOLUCIÓN CORRECTA ES:*





Los bloqueantes del canal de calcio presentan efectos adversos comunes con otros fármacos vasodilatadores. Señala el efecto adverso que no es producido por vasodilatación.

- Cefalea
- Rubor
- mareo
- edemas periférico (por ej. edemas maleolares)
- Estreñimiento

La contracción de la mayor parte de fibras de músculo liso dependen de la entrada de calcio a través de la membrana, y los antagonistas del calcio han demostrado que son capaces de relajar estas fibras de músculo liso. ¿Cuál de los siguientes tipos de músculo liso es el más sensible a la acción de los antagonistas del calcio?

- Músculo liso bronquiolar
- Músculo liso vascular
- Músculo liso gastrointestinal
- Músculo liso uterino

Las diferencias en la selectividad de las dihidropiridinas frente a las no-dihidropiridinas (verapamil y diltiazem) se reflejan en sus efectos adversos e interacciones. Entre las siguientes posibilidades, una de ellas correspondería probablemente a dihidropiridinas de acción rápida como nifedipina ¿de cuál se trata?

- Pueden causar bradicardia y bloqueo AV.
- En concentraciones altas pueden causar insuficiencia cardíaca.
- Su administración con betabloqueantes puede agudizar los efectos depresores sobre el corazón.
- Elevan el riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Elevan el riesgo de isquemia miocárdica.

La asociación de verapamil o diltiazem con beta-bloqueantes puede producir problemas por:

- Los efectos cronotrópicos negativos de todos estos fármacos pueden inducir bradicardia excesiva.
- Los efectos sobre la conducción en el nodo AV de todos estos fármacos pueden inducir bloqueo AV.
- Los efectos inotrópicos negativos de todos estos fármacos pueden inducir insuficiencia cardíaca.
- Todas las respuestas son ciertas
- Ninguna de estas respuestas es cierta

# TONO VASCULAR – NITRATOS ORGÁNICOS

Completa la tabla correctamente:

### Comparación de preparados dadores de óxido nítrico (NO)

<i>PREPARADOS:</i>	<b>Nitratos orgánicos:</b> Nitroglicerina, Dinitrato de isosorbide, Mononitrato de isosorbide	<b>Nitroprusiato sódico</b>	<b>NO gaseoso inhalado</b>
<i>DONDE ACTÚAN:</i>	<i>En tejidos vasculares específicos</i>	<i>En venas y arterias. Se usa en urgencias.</i>	<i>En vasos pulmonares</i>
<i>COMO SE LIBERA EL ÓXIDO NÍTRICO:</i>	<i>Requieren enzimas celulares específicos</i>	<i>Espontáneamente, sin enzimas</i>	<i>Se administra NO directamente</i>
<i>DONDE SE LIBERA EL ÓXIDO NÍTRICO:</i>	<i>En vasos con enzimas específicos</i>	<i>No presenta especificidad tisular</i>	<i>En circ. pulmonar, no en circ. sistémica</i>

Ordena correctamente la secuencia de eventos en el mecanismo de acción de los nitratos orgánicos:

Se libera óxido nítrico (NO) ▼

El NO activa a la sGC ▼

Se sintetiza cGMP ▼

El cGMP activa a la PKG ▼

La PKG activa a la MLC fosfatasa ▼

Se inhibe el ciclo miosina-actina ▼

Vasodilatación vascular ▼

## Respecto al efecto antianginoso de los nitratos.

A DOSIS TERAPÉUTICAS

Predomina la dilatación venosa,

con lo cual

aumenta la capacitancia venosa,

y esto se traduce en

una reducción del retorno sanguíneo

con lo que disminuyen

el volumen y la presión telediastólica.

Así, por una parte

se reduce la precarga y la demanda miocárdica de O<sub>2</sub>

y durante la diastole

mejora la perfusión subendocárdica

A DOSIS MÁS ALTAS

producen valodilatación arterial

que se traduce en

se reduce la poscarga y mejora el flujo sanguíneo en las arterias coronarias



Los nitratos producen a concentraciones bajas venodilatación y a concentraciones más altas dilatan las arterias. A nivel cardíaco dilatan las coronarias epicárdicas con mínimos efectos sobre los vasos de resistencia coronarios. Señala todas las opciones que consideres correctas:

- Los vasodilatadores que afectan principalmente a las pequeñas arteriolas pueden inducir el "robo" del flujo hacia las zonas sin arterioesclerosis.
- La dilatación de vasos epicárdicos sin afectar a arteriolas minimiza el desvío del flujo a zonas bien irrigadas.
- La efectividad como antianginosos de estos fármacos se debe principalmente a la dilatación arterial y al descenso de la poscarga
- La combinación de vasodilatación de vasos grandes y arteriolas resultaría más beneficiosa.
- el principal efecto antianginoso se debe a la reducción de la demanda de O<sub>2</sub> por la venodilatación
- La vasodilatación arterial puede llegar a aumentar el consumo de O<sub>2</sub> miocárdico

Respecto al efecto de los nitratos señala la respuesta incorrecta:

- Pueden aliviar el dolor torácico producido por espasmo esofágico.
- El aumento de cGMP producido por nitratos tiene efectos antiagregantes que son de utilidad en la angina de reposo o inestable.
- Los nitratos pueden relajar el músculo liso bronquial, biliar, intestinal, genitourinario y uterino.
- La administración de nitroglicerina sublingual puede producir bradicardia e hipotensión.
- La aparición de cefalea debe considerarse positiva porque indica que el fármaco está resultando efectivo.

## FARMACOCINÉTICA DE LOS NITRATOS ÓRGANICOS y NITROPRUSIATO

<u>PREPAR.</u>	<u>Biodis. oral</u>	<u>Vía admin.</u>	<u>Inicio</u>	<u>t<sub>1/2</sub></u>
Nitroglicerina	<1%	<u>subling.</u>	4-5 <u>min</u>	1-3 <u>min</u>
<u>Dinitrato de isosorbide</u>	58%	<u>subl./oral</u>	6 <u>min (subl)</u>	45 <u>min</u>
<u>Mononitrato isosorbide</u>	100%	oral	20 <u>min</u>	5 horas
Ungüento nitroglicerina	-	dérmica	30-60 <u>min</u>	4-6 h
<u>Nitroprusiato</u>	-	<u>Infus. i.v.</u>	30 <u>seg</u>	1-2 <u>min</u>

Elige el preparado adecuado para cada indicación clínica:

Alivio rápido de crisis de angina

Nitroglicerina sublingual

Tratamiento de la angina crónica

Mononitrato de isosorbida 1-2 / día

Control de la angina nocturna

Nitroglicerina parche dérmico

Urgencia hipertensiva

Nitroprusiato sódico

La exposición repetida a dosis altas de nitratos atenúa notablemente su eficacia clínica. Entre las siguientes afirmaciones sobre esta tolerancia farmacológica selecciona la que consideres falsa:

Un posible mecanismo celular es que la tolerancia deriva del agotamiento de grupos sulfhidrilo involucrados en la formación de NO

Un posible mecanismo celular es que la tolerancia deriva de la formación de peroxinitrito, derivado del NO, que inhibe la sGC.

Es posible minimizar el desarrollo de tolerancia incluyendo "intervalos libres de nitrato diarios"

En casos graves, la interrupción del tratamiento por unas horas puede provocar la recurrencia de la angina en periodos libres de nitratos.

El mononitrato de isosorbide oral, 2 veces al día, alterna concentraciones altas con concentraciones bajas (no de cero), parece equilibrar la tolerancia al nitrato y la recurrencia de la angina.

La tolerancia no se presenta en tratamientos continuados de nitroglicerina transdérmica.

Respecto de la toxicidad y contraindicaciones de los nitratos, señala la opción falsa:

- Están contraindicados en caso de hipertensión craneal.
- Pueden inducir hipotensión ortostática, taquicardia y cefalea pulsátil.
- Los parches transdérmicos de nitroglicerina se pueden incendiar con el uso de un desfibrilador eléctrico.
- Pueden agravar la situación hemodinámica de pacientes con miocardiopatía obstructiva y en pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica.
- En casos de disfunción eréctil severa se pueden asociar con inhibidores de la fosfodiesterasa V

# TONO VASCULAR – OTROS VASODILATADORES

## El nicorandil:

- Es un vasodilatador que abre los canales de  $K^+_{ATP}$  originando hiperpolarización y evitando la apertura de canales de  $Ca^{2+}$ .
- Como los nitratos parte de su efecto depende del cGMP y su efecto se ve potenciado por inhibidores de PDE5
- Es un vasodilatador arterial y venoso por lo que disminuye la poscarga y la precarga cardíacas.
- Sus RAM incluyen cefaleas, rubor, edemas periféricos y pueden desencadenar actividad simpática por la vasodilatación.
- Todas las respuestas son ciertas.

## La hidralazina:

- Vasodilatador utilizado como anihipertensor y combinado con dinitrato de isosorbide en la insuficiencia cardíaca.
- Actúa abriendo canales de  $K^+_{ATP}$  originando hiperpolarización e incrementando la expresión de la bomba de  $Ca^{2+}$  que transporta el  $Ca^{2+}$  citoplasmático al retículo sarcoplásmico.
- Utilizada como tratamiento único en la hipertensión desarrolla taquifilaxia.
- Sufre un metabolismo hepático por acetilación, teniendo baja biodisponibilidad debido a un fenómeno de primer paso importante.
- Puede desencadenar un síndrome reversible parecido al Lupus eritematoso.
- Todas las respuestas son ciertas.



Señala cuál de los siguientes fármacos no modifica la concentración intracelular de cGMP, y por tanto, la afirmación es falsa:

- Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V (PDE5) como sildenafil, verdenafil, tadalafil y avanafil, aumentan el cGMP al impedir que se degrade.
- Riociguat, es un estimulador directo de la sGC, aumentando el cGMP de forma independiente del NO
- Nesiritida (forma recombinante del péptido natriurético tipo B) estimula un receptor unido a la guanilato ciclasa, incrementando la producción de cGMP
- Iloprost, es un análogo de la prostaciclina, y al igual que ésta, produce una relajación dependiente del cGMP.

Respecto de los inhibidores de la PDE5, señala la respuesta falsa:

- Sus indicaciones clínicas principales son la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar
- Producen cefalea y rubor por vasodilatación pero habitualmente modifican poco la presión arterial
- Administrados conjuntamente con nitratos pueden desencadenar una hipotensión muy grave.
- Se han descrito casos de pérdida de audición y pérdida de visión con inhibidores de PDE5.
- La administración con riociguat es segura

¿Cuál de los siguientes grupos de fármacos no se emplea en la hipertensión pulmonar?

- Inhibidores de la PDE5 como Sildenafil
- Estimuladores de la sGC como el Riociguat
- Análogos de la prostaciclina como Epoprostenol, Treprostinil e Iloprost.
- Antagonistas de la endotelina como Bosentán, Ambrisentán y Macitentan.
- Antagonistas alfa-1 adrenérgicos como el Prazosin

Señala los fármacos que no tienen efecto vasodilatador:

- Antagonistas alfa-1 adrenérgicos como Prazosina.
- Inhibidores del Enzima Convertidor de la Angiotensina, como Captopril.
- Antagonistas del receptor de angiotensina II como Telmisartán.
- Antagonistas beta-adrenergicos no selectivos, como Propranolol.

# MODULACIÓN FARMACOLÓGICA DEL VOLUMEN EXTRACELULAR

La principal función del sistema cardiovascular es la irrigación de los tejidos. ¿Cuáles de los siguientes factores crees que influyen en la perfusión tisular?

- La volemia o volumen intravascular
- El tono vascular
- El ritmo cardíaco
- La contractilidad cardíaca
- Todos los factores influyen en la perfusión tisular

Señala cuales serían posibles consecuencias de una falta de regulación del volumen intravascular que derivara en un exceso de volemia (marca todas las que consideres correctas)

- Edemas en los tobillos
- Aumento de la presión arterial
- Insuficiencia cardíaca
- Disnea
- Crepitantes pulmonares

El organismo presenta unos sensores de volumen vascular. Cuando el volumen intravascular está disminuido los sensores situados en aurículas, vasos pulmonares, y barorreceptores del arco aórtico, seno carotídeo y aparato yuxtaglomerular producen un aumento de la secreción de hormona antidiurética (ADH) o vasopresina y de la secreción de renina, activándose el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Verdadero

Falso



El organismo presenta unos sensores de volumen vascular. Cuando el volumen intravascular está aumentado, células de las aurículas producen y secretan péptido natriurético que promueve la vasodilatación y la natriuresis.

Verdadero

Falso

La respuesta neurohumoral al cambio de estado del volumen está controlada por cuatro sistemas principales:

Sistema Renina-angiotensina  
aldosterona

Aumenta el volumen intravascular

Hormona antidiurética (vasopresina)

Aumenta el volumen intravascular

Péptidos natriuréticos

Disminuye el volumen intravascular

Nervios simpáticos renales

Aumenta el volumen intravascular

## Ordena correctamente la secuencia del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

1. La Renina se secreta en el aparato yuxtaglomerular
2. La renina transforma Angiotensinógeno en Angiotensina I
3. El ECA convierte Angiotensina I en Angiotensina II
4. La Angiotensina II estimula la secreción de Aldosterona
5. La Aldosterona aumenta la reabsorción renal de Na<sup>+</sup>

## Señala las respuestas verdaderas respecto de la Angiotensina II

- La aldosterona incrementa la secreción de angiotensina II
- Produce vasodilatación de la arteria renal para mantener el filtrado glomerular
- Es menos vasoconstrictor que la angiotensina I
- Produce vasoconstricción de la arteriola eferente del glomerulo
- Promueve la remodelación cardiovascular
- Aumenta la tensión arterial

## Selecciona la opción FALSA respecto al Aliskireno:

- Se podría administrar en un paciente hipertenso con insuficiencia renal.
- Está contraindicado en embarazadas.
- En caso de no conseguir normalizar los niveles de TA, se le podría asociar un IECA como el captopril para conseguir un efecto sinérgico.
- Como efectos adversos podríamos encontrar hiperpotasemia, hipotensión y/o disminución de la función renal.

Respecto a los efectos del Aliskireno, señala la opción CORRECTA:

I

- Encontraríamos niveles de angiotensina I elevados, pero de Angiotensina II disminuidos.
- Al actuar directamente sobre la renina, provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática al igual que los IECA o los ARA II.
- Sería necesario monitorizar los niveles de K<sup>+</sup> en los pacientes por riesgo de hiperpotasemia.
- Es un fármaco totalmente seguro, por lo que se podría dar sin problema en la mayoría de los pacientes.

¿En cuál de los siguientes casos estaría indicado un inhibidor de la renina como el Aliskireno?

- Gestante de 26 semanas con una media de TA de 145/93 mmHg tras dos tomas medidas con una separación de 6 horas entre cada una de las tomas.
- Varón de 74 años con insuficiencia renal leve e hipertensión arterial.
- Mujer de 58 años en tratamiento con betabloqueantes que no consigue normalizar sus niveles de TA tras 3 semanas del inicio del tratamiento
- Varón diagnosticado de hipertensión arterial que acude a la consulta por tos seca persistente y que nos cuenta que hace una semana empezó tratamiento con captopril.

Señala la opción CORRECTA en relación a los efectos de los IECA:



- Vasoconstricción de la arteriola eferente glomerular.
- Contracción del músculo liso vascular por aumento de los niveles de bradicinina.
- Disminución de los niveles de Na<sup>+</sup> plasmáticos.
- Disminución de los niveles de K<sup>+</sup> plasmáticos.



Señala cuál de los siguientes fármacos se podría combinar con un IECA:



- Valsartán
- Espironolactona
- Hidroclorotiazida
- Aliskireno

Señala cuál de los siguientes fármacos no se podría combinar con un IECA:

- Aliskireno
- Espironolactona
- Otro IECA
- Ninguno de los anteriores podría utilizarse en combinación con un IECA

Si decidimos administrar un IECA a una paciente de 38 años diagnosticada de hipertensión, realizaremos todo lo siguiente EXCEPTO:

- Le informaremos de que uno de los posibles efectos adversos es la hipotensión arterial.
- Nos aseguraremos de que no esté embarazada.
- Le informaremos de que a algunos pacientes les pueden dar ataques de tos seca, en cuyo caso se le administrará otro IECA para ver si lo tolera mejor.
- Se llevará a cabo una monitorización de los niveles de K<sup>+</sup> por riesgo de hiperpotasemia.

## Señala la opción FALSA en relación a los IECA:

- Están indicados en pacientes con IC al aumentar el volumen minuto.
- Provocan un aumento de la precarga, lo cual permite que pueda llegar más sangre al corazón y que ésta pueda ser bombeada con mayor facilidad.
- Han demostrado disminuir la supervivencia en pacientes con IAM previo.
- Reducen la hiperfiltración glomerular, siendo útiles en pacientes con nefropatía diabética.

Hombre de 85 años con antecedentes personales de infarto de miocardio hace 6 meses, con fracción de eyección de ventrículo izquierdo del 30%, diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal (Creatinina basal de 1.7 mg/dl). Su tratamiento habitual incluye enalapril, furosemida, bisoprolol y eplerenona. Acude a urgencias por malestar general y diarrea. Al examen físico presenta PA 90/40 mmHg, frecuencia cardiaca de 45 ppm, con ausencia de onda p en el ECG y QRS ancho. ¿Cuál de las siguientes alteraciones hidroelectrolíticas esperarías encontrar?

- Hipercalcemia
- Hipernatremia
- Hiperpotasemia
- Hipermagnesemia

Mujer de 70 años con antecedentes de hipertensión e insuficiencia cardiaca moderada que acude a la consulta por presentar tos persistente y seca que se inicia como una sensación de picor en la garganta. En la analítica se observa hiperpotasemia. ¿Cuál es el fármaco sospechoso de causar la clínica y la alteración analítica de la paciente?

- Hidroclorotiazida
- Bisoprolol
- Furosemida
- Enalapril

Mujer de 45 años que presenta hipertensión arterial (190/120 mmHg) acompañada de K 2,5 mEq/l. Se realiza ecografía abdominal que muestra estenosis de ambas arterias renales. Indique qué tratamiento está contraindicado:

- Enalapril
- Propanolol
- Amiloride
- Amlodipino

Un paciente de 80 años con historia de hipertensión y en tratamiento con enalapril y espironolactona acude al hospital por astenia y debilidad muscular severa. La presión arterial es de 110/70 mmHg. En el ECG destacan ondas T picudas y elevadas, extrasístoles ventriculares y QT corto. ¿Cuál es el diagnóstico más probable?

- Hipercalcemia
- Hipocalcemia
- Hiperpotasemia
- Hipopotasemia



Los inhibidores de la convertasa son fármacos de primera línea para el tratamiento de:

- La insuficiencia cardiaca
- Las arritmias ventriculares
- Los bloqueos AV de 2º y 3er grados.
- La valvulopatía aórtica degenerativa

Señala la opción FALSA respecto a los ARA II:



- Actúan disminuyendo los niveles de angiotensina II, disminuyendo así los niveles de TA.
- Se recomienda su uso cuando el paciente tolera mal el tratamiento con IECA.
- Los efectos farmacológicos son muy similares a los IECA.
- La Insuficiencia renal crónica es una de sus indicaciones.

Señala la opción FALSA respecto al péptido  
natriurético tipo B (BNP):

- Uno de sus efectos adversos a tener en cuenta es la hipotensión.
- Nesiritida se puede utilizar en ICC incrementando la excreción de sodio y mejorando la hemodinámica.
- Produce mayor excreción de sodio que de agua.
- No se puede administrar por vía oral, por lo que la vía de elección es la intravenosa.

REGULACIÓN DEL  
VOLUMEN 2:  
DIURÉTICOS

Asocia cada fármaco con su grupo farmacológico.

- Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Acetazolamida

- Diuréticos osmóticos

Manitol

- Diuréticos de asa

Furosemida

- Diuréticos tiazídicos

Hidroclorotiazida

- Diuréticos ahorradores de potasio

Espironolactona, Amiloride

¿Cuáles de los siguientes fármacos son diuréticos de asa?

Acetazolamida

Furosemida

Amiloride

Torasemida

Ácido Etacrínico

Hidroclorotiazida

Clortalidona

Indapamida

Bumetanida

Eplerenona

¿Cuáles de los siguientes fármacos son diuréticos osmóticos?

Acetazolamida

Furosemida

Amiloride

Torasemida

Manitol

Hidroclorotiazida

Clortalidona

Indapamida

Bumetanida

Eplerenona

¿Cuáles de los siguientes fármacos son diuréticos ahorradores de potasio?

- Acetazolamida
- Triamtereno
- Amiloride
- Torasemida
- Manitol
- Hidroclorotiazida
- Clortalidona
- Espironolactona
- Bumetanida
- eplerenona



¿Cuáles de los siguientes son inhibidores de la anhidrasa carbónica?

- Acetazolamida
- furosemida
- Amiloride
- Torasemida
- Ácido Etacrínico
- Hidroclorotiazida
- Clortalidona
- Indapamida
- Espironolactona
- eplerenona

¿Cuáles de los siguientes fármacos son diuréticos tiazídicos?

Acetazolamida

furosemida

Amiloride

Torasemida

Ácido Etacrínico

Hidroclorotiazida

Clortalidona

Indapamida

Bumetanida

eplerenona

Teniendo en cuenta su sitio de acción en la nefrona, coloca el símbolo de cada diurético al lado de su leyenda correcta:



AHORRADORES DE POTASIO



DIURÉTICOS DE ASA



DIURÉTICOS OSMÓTICOS



DIURÉTICOS TIAZÍDICOS



IHIB. ANHIDRASA CARBÓNICA



# Asocia cada diurético con su mecanismo de acción:

Inhibición de la anhidrasa carbónica

Acetazolamida

Inhibición del cotransporte  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$

Diuréticos de Asa

Inhibición del cotransporte  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^{++}$

Diuréticos tiazídicos

Antagonismo de la aldosterona

Espironolactona, eplerenona

Bloqueo del canal de  $\text{Na}^+$ , impidiendo su intercambio por  $\text{K}^+$

Amiloride, Triamtereno

Inhiben la reabsorción de agua por efecto osmótico

Manitol

Asocia cada efecto adverso con el diurético que lo puede provocar:

Acidosis metabólica hiperclorémica  
por disminución de  $\text{HCO}_3^-$

Inhibidores de la Anhidrasa carbonica

Alcalosis metabólica hipopotasémica  
con eliminación aumentada de  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$

Diuréticos de Asa

Alcalosis metabólica hipopotasémica  
con eliminación aumentada de  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$

Diuréticos tiazídicos

Acidosis metabólica hiperclorémica  
por inhibir la secreción de  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$

Diuréticos ahorradores de potasio

¿Cuáles de los siguientes diuréticos pueden producir hiperuricemia?

Furosemida

hidroclorotiazida

Clortalidona

Espironolactona

Amiloride

¿Cuál de los siguientes fármacos aumenta la reabsorción de calcio?

- Furosemida
- Hidroclorotiazida
- Ácido etacrínico
- Acetazolamida
- Manitol

¿Cuáles de los siguientes fármacos reducen la excreción de potasio?

- Manitol
- Acetazolamida
- Hidroclorotiazida
- Clortalidona
- Furosemida
- Espironolactona
- Amiloride
- Triamtereno
- Eplerenona



Completa la siguiente tabla con las opciones en :

Cambios en los perfiles de electrolitos en orina y pH corporal en reacción a diuréticos ((Katzung y cols. Farmacología básica y clínica. 13ª ed)

	Electrolitos en orina			
Grupo	NaCl	NaHCO <sub>3</sub>	K <sup>+</sup>	pH cuerpo
Inhib. Anh. Carbónica	+	+++	+	↓
D. de Asa	++++	0	+	↑
Tiazídicos	++	+	+	↑
Ahorradores de K <sup>+</sup>	+	+	-	↓