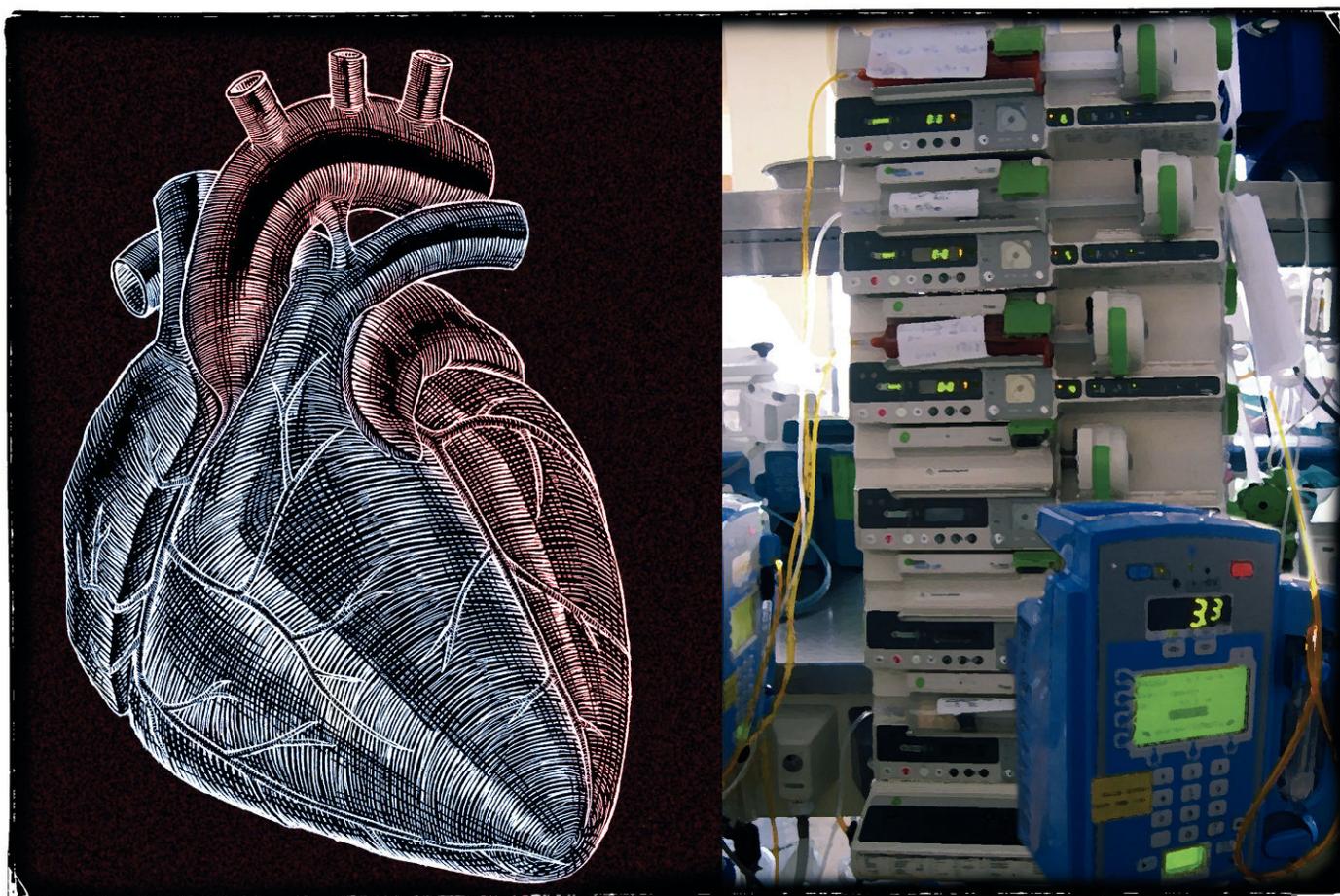


Fármacos inotrópicos y vasoactivos

JOAN BALCELLS

Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. España.
jbalcell@vhebron.net



Àxel Oliveres

Puntos clave

- El tratamiento del fracaso circulatorio puede dividirse en: optimización de la precarga cardíaca y soporte farmacológico de la circulación. Debe procederse de forma secuencial y corregir primero la precarga cardíaca para considerar después el empleo de fármacos de acción cardiovascular.
- Desde el punto de vista clínico no se ha conseguido evidenciar ningún beneficio del empleo de dopamina a dosis bajas ($\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) como profilaxis o tratamiento de la disfunción renal.
- La milrinona es útil en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca como profilaxis del síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio.
- El interés del empleo de la vasopresina en el shock séptico es debido a que, en esta situación, sus concentraciones plasmáticas están disminuidas y además existe una hipersensibilidad a sus efectos presores.
- El levosimendán ha demostrado ser útil para mejorar la hemodinámica, los síntomas y la supervivencia tanto de pacientes afectados de bajo gasto cardíaco de cualquier etiología como de pacientes afectados de infarto miocárdico agudo con clínica de insuficiencia cardíaca.

La obtención y el transporte de oxígeno a los tejidos es una de las funciones vitales de nuestro organismo. Los principales encargados de dicha función son los sistemas respiratorio, cardiovascular y hematopoyético (serie roja) (tabla 1). La disfunción del sistema cardiovascular, por su papel central en el transporte de oxígeno, con frecuencia implica una situación de riesgo vital, bien sea potencial o inminente. El enfoque terapéutico de la disfunción del sistema cardiovascular debe incluir la valoración de la función respiratoria, el contenido de hemoglobina de la sangre y el análisis de qué aspectos de la función cardiocirculatoria deben modificarse. El tratamiento específico del fracaso circulatorio puede dividirse en 2 apartados: optimización de la precarga cardíaca y soporte farmacológico de la circulación. Desde un punto de vista racional, debe procederse de forma secuencial y corregir primero la precarga cardíaca para considerar después el empleo de fármacos de acción cardiovascular; ahora bien, en múltiples ocasiones la gravedad del cuadro clínico obliga a intervenir simultáneamente sobre la precarga y sobre los otros determinantes de la función cardiocirculatoria. Sin embargo, el empleo de fármacos inotrópicos o vasoactivos sin atender al estado de la volemia puede llevar no sólo al fracaso terapéutico, sino generar iatrogenia potencialmente fatal. El abanico de fármacos de acción cardiovascular es amplísimo, y esta revisión se limitará a aquellos de uso intravenoso con indicación en cuadros agudos.

Simpaticomiméticos

Los fármacos simpaticomiméticos de acción cardiovascular se agrupan desde el punto de vista químico en: *a)* catecolaminas endógenas, como la dopamina, la adrenalina y la noradrenalina; *b)* catecolaminas sintéticas, como la isoprenalina y la dobutamina, y *c)* simpaticomiméticos no catecolamínicos, como la dopexamina. El tipo de receptor sobre el que actúan y el efecto farmacológico predominante quedan reflejados en la tabla 2. El rango de dosis queda recogido en la tabla 3. La dopamina es probablemente el inotrópico más empleado. Aunque desde el punto de vista farmacológico se distinguen distintas acciones según la dosificación empleada, desde el punto de vista clínico no se ha conseguido evidenciar ningún beneficio del empleo de dopamina a dosis bajas ($\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) como profilaxis o tratamiento de la disfunción renal¹. La dobutamina es un fármaco

fundamentalmente inotrópico especialmente indicado en situaciones que cursen con disfunción sistólica aislada. La adrenalina encuentra su aplicación principal en la reanimación cardiopulmonar, tanto en niños como en adultos. En niños, sin embargo, con frecuencia se emplea como inotrópico de segunda línea cuando la respuesta a la dopamina o la dobutamina se considera insuficiente. La isoprenalina, por su acción especialmente cronótropa, queda limitada al tratamiento farmacológico de la bradicardia que cursa con deterioro hemodinámico. La dopexamina es un nuevo simpaticomimético diseñado como inodilatador (inotrópico y vasodilatador), pero que ha despertado más interés como fármaco potencialmente capaz de mejorar la perfusión esplácnica en pacientes adultos sometidos a cirugía de alto riesgo o en pacientes críticos². En los primeros, parece tener un efecto positivo sobre la perfusión esplácnica y/o renal, pero no existen datos concluyentes para establecer recomendaciones para su uso clínico. En los segundos no se ha demostrado que la dopexamina tenga ningún efecto positivo sobre la perfusión esplácnica o renal. La experiencia en niños es escasa, sin estar establecidas sus indicaciones clínicas en pacientes pediátricos³⁻⁵.

Inhibidores de la fosfodiesterasa III

En los últimos años, varios inhibidores de la isoenzima III de la fosfodiesterasa (amrinona, milrinona, enoximona) se han incorporado al tratamiento del síndrome de bajo gasto cardíaco. Su acción está mediada por la inhibición de la degradación del adenosinmonofosfato cíclico intracelular. Sólo la milrinona ha con-

Tabla 1. Determinantes del transporte de oxígeno

Contenido arterial de oxígeno
Función respiratoria
Hemoglobina
Gasto cardíaco
Precarga
Contractilidad
Poscarga
Frecuencia cardíaca
Presión de perfusión tisular
Presión arterial

Tabla 2. Farmacodinámica de los simpaticomiméticos

Fármaco	Mecanismo	$\Delta \text{dp}/\text{dt}$	FC	VC	VD
Dopamina	$\text{DA}_1, \beta_1, \alpha_1, \alpha_2$	+++	+	++++	-
Dobutamina	β_1, β_2	+++	++	-	+
Dopexamina	β_2, DA_1	++	+	-	++
Adrenalina	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$	+++	++	+++	-
Noradrenalina	β_1, α_1	+	+	++++	-
Isoproterenol	β_1, β_2	+	+++	-	++

$\Delta \text{dp}/\text{dt}$: contractilidad miocárdica; FC: frecuencia cardíaca; VC: efecto vasoconstrictor; VD: efecto vasodilatador.

Tabla 3. Dosificación de los simpaticomiméticos

Fármaco	Dosis
Dopamina	2,5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Dobutamina	5-30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Dopexamina	0,5-6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Adrenalina	0,05-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Noradrenalina	0,05-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
Isoproterenol	0,05-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

solidado su posición, dado que, con efectos farmacológicos similares, es compatible con más fármacos en el punto de inyección y presenta menor incidencia de efectos adversos. Sus efectos hemodinámicos consisten en un aumento del gasto cardíaco, reducción de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, así como reducción de las presiones de llenado ventricular. También se le han atribuido propiedades beneficiosas respecto a la relajación ventricular (efecto lusotrópico). Recientemente se ha validado su uso en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca como profilaxis del síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio empleada a dosis de 0,75 µg/kg/min⁶.

Prostaglandinas

La prostaglandina E₁ es un fármaco imprescindible en el manejo de recién nacido afectado de cardiopatía congénita. Su empleo (a dosis de 10 a 100 ng/kg/min) para mantener el conducto arterioso permeable es crucial para la estabilización preoperatoria de los niños afectados de cardiopatías en las que la circulación sistémica o la pulmonar son dependientes de la permeabilidad del ductus. El epoprostenol en infusión continua y sus análogos (iloprost inhalado) son fármacos de referencia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria. Ambos fármacos han demostrado su eficacia en ensayos clínicos⁷⁻⁹ y son de elección en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria que no responde a los tests de vasodilatación.

Agonistas de la vasopresina

La vasopresina (hormona antidiurética) es un nonapéptido producido en el hipotálamo y secretado a la circulación sistémica desde la neurohipófisis. La vida media plasmática es de 5-15 min. Sus principales acciones fisiológicas son la retención de agua en el riñón y la contracción del músculo liso vascular. Cada una de estas acciones se realiza a través de la activación de receptores específicos (tabla 4): los receptores V1 están localizados en el músculo liso vascular y los receptores V2 se encuentran en la superficie basolateral de las células del túbulo contorneado distal y túbulo colector. El interés del empleo de la vasopresina en el shock séptico es debido a que, en esta si-

tuación, sus concentraciones plasmáticas están disminuidas y además existe una hipersensibilidad a sus efectos presores¹⁰. Así, en el shock séptico refractario a expansión de la volemia y catecolaminas, la vasopresina puede potenciar la vasoconstricción por una vía de activación celular alternativa. La terlipresina es un análogo sintético no selectivo de la vasopresina con una afinidad por los receptores V1 algo superior a la de la vasopresina. Su vida media es de unas 6 h, lo que permite su administración en bolo. Hasta ahora, los datos que existen sobre el empleo de vasopresina o sus análogos en el shock séptico deben considerarse preliminares pero esperanzadores. La terlipresina se ha ensayado a dosis de 0,02 mg/kg en pacientes pediátricos con shock séptico, con resultados positivos desde el punto de vista de respuesta cardiovascular¹¹.

Sensibilizadores al calcio

El levosimendán es un nuevo fármaco que pertenece a la familia de los sensibilizadores al calcio. Su actividad inotropa positiva está mediada por un cambio conformacional de la troponina C que la hace más sensible a los cambios en la concentración intracelular de calcio (tabla 5). De este modo, dado que no incrementa la concentración intracelular de calcio, sino la sensibilidad de la troponina C a él, es capaz de inducir un incremento de la contractilidad miocárdica sin aumentar el consumo miocárdico de oxígeno. No interfiere, sin embargo, con la función diastólica, ya que la afinidad del levosimendán por la troponina C es dependiente de las concentraciones de calcio intracelular, las cuales disminuyen durante la diástole. El levosimendán es además vasodilatador por su efecto sobre los canales K⁺ dependientes de la ATPasa. El efecto neto es un incremento del volumen del latido y del índice cardíaco sin incremento del consumo miocárdico de oxígeno ni interferencia con la función diastólica¹². La vida media de levosimendán es de 1 h, pero se metaboliza a un compuesto activo (OR-1896) que tiene una vida media de 70-80 h y posee la misma actividad que el levosimendán. Así, cabe esperar un efecto prolongado del fármaco una vez terminada su infusión¹³. El levosimendán ha demostrado ser útil para mejorar la hemodinámica, los síntomas y la supervivencia tanto de pacientes afectados de bajo gasto cardíaco de cualquier etiología¹⁴ como de pacientes afectados de infarto miocárdico agudo con clínica de insuficiencia cardíaca¹⁵. El rango de dosis empleado en pacientes

Tabla 4. Receptores de la vasopresina

Receptores	Localización y función
Receptores V1	Localizados en el músculo liso vascular Movilización del Ca ⁺⁺ intracelular Vasoconstricción
Receptores V2	Localizados en el túbulo contorneado distal y túbulo colector Reclutamiento de acuaporina 2 Reabsorción de agua
Receptores V3	Localizados en la adenohipófisis e islotes pancreáticos Generación de NO y GMPc Molulación de la secreción de ACTH

Ca⁺⁺: calcio; NO: óxido nítrico; GMPc: guanosinmonofosfato cíclico; ACTH: corticotropina.

Tabla 5. Sensibilizadores al calcio: acciones del levosimendán

Estabiliza el cambio conformacional de la troponina C unida al calcio
Acción dependiente de la concentración de calcio
Actúa durante la sístole ventricular
No incrementa el calcio intracelular
No hay sobrecarga celular de calcio durante la diástole
Apertura de canales de potasio dependientes de la adenosin trifosfato
Vasodilatación

Ca⁺⁺: calcio. K⁺: potasio. ATP: adenosin-monofosfato.

adultos oscila entre dosis de carga de 6-24 µg/kg e infusiones de 0,1-0,4 µg/kg/min. En pediatría existen escasos datos que indican que el perfil farmacocinético en niños es similar al de los adultos, pero es posible que sea más apropiado ajustar la dosificación en niños en relación con la superficie corporal en lugar del peso¹⁶.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

1. ●● Marik PE. Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2002;28:877-83.
2. Renton MC, Snowden CP. Dopexamine and its role in the protection of hepato-placental-renal perfusion in high-risk surgical and critically ill patients. *Br J Anaesth.* 2005;94(4):459-67.
3. Booker PD, Pozzi M. A placebo-controlled study of the effects of dopexamine on gastric mucosal perfusion in infants undergoing hypothermic cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2000;84:23-7.
4. Habre W, Beghetti M, Roduit C, Girardin E, Vallotton M, Friedli B, et al. Haemodynamic and renal effects of dopexamine after cardiac surgery in children. *Anaesth Intens Care.* 1996;24:435-9.
5. Kawczynki P, Piotrowski A. Circulatory and diuretic effects of dopexamine infusion in low-birth-weight infants with respiratory failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:65-70.
6. ●● Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation.* 2003;107:996-1002.
7. ● Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostaglandin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:296-302.
8. Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation.* 1997;95:1479-86.
9. ● Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LF, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322-9.
10. Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30:1276-91.
11. Rodríguez-Núñez A, Fernández-Sanmartín M, Martín-Torres F, González-Alonso N, Martín-Sánchez JM. Terlipressin for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med.* 2004;30:477-80.
12. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Circulation.* 2000;102:2222-7.
13. Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation.* 2003;107:81-6.
14. ● Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002;360:196-202.
15. Moiseyev VS, Polder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002;23:1422-32.
16. Turanlahti M, Boldt T, Palkama T, Antila S, Lehtonen L, Pesonen E. Pharmacokinetics of levosimendan in pediatric patients evaluated for cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:457-62.

Bibliografía recomendada

Marik PE. Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2002;28:877-83.

El autor realiza una revisión sistemática de la evidencia existente en relación con el empleo de dopamina a dosis bajas como prevención y/o tratamiento de la disfunción renal aguda. Sus conclusiones son relevantes para la práctica clínica dada la gran difusión que dicha indicación ha tenido y aún tiene en algunas unidades de críticos.

Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation.* 2003;107:996-1002.

Éste es uno de los escasos ensayos clínicos que existen sobre el uso de fármacos vasoactivos en pacientes pediátricos. Se estudia el empleo de milrinona de forma profiláctica en 238 niños sometidos a cirugía cardíaca y se demuestra su utilidad en la prevención del síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio.

Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30:1276-91.

Amplia revisión de la fisiología de la vasopresina, de la fisiopatología del shock séptico en relación con la vasopresina, de la evidencia clínica de su utilidad en dicha situación y de las posibles precauciones o contraindicaciones para su empleo.

Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002;360:196-202.

Ensayo clínico en pacientes adultos que compara el empleo de levosimendán frente a dobutamina en el tratamiento del síndrome de bajo gasto cardíaco. Incluye a 203 pacientes y demuestra que las ventajas teóricas del levosimendán tienen su traducción en la aplicación clínica de dicho fármaco.