

MEDICINA CRÍTICA

Vol. 32. Supl. 1, Abril-Junio 2009
pp S74-S76

Actualidades de fármacos vasopresores e inotrópicos en anestesia

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dr. Paul Leal-Gaxiola**

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

** Anestesiología-Terapia Intensiva.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 15 años diversos fármacos vasopresores e inotrópicos han sido introducidos a la práctica clínica, incrementándose el arsenal terapéutico para aquellos enfermos que presentan disfunción cardiovascular aguda o descompensada. El anestesiólogo con mayor frecuencia se enfrenta a escenarios clínicos donde se presenta inestabilidad hemodinámica aguda y debe estar familiarizado con los nuevos agentes terapéuticos que permiten un manejo integral en el preoperatorio, el transoperatorio y el postoperatorio.

El objetivo de esta revisión es dar a conocer las actualidades en el manejo de los fármacos vasopresores e inotrópicos en el contexto del enfermo que presenta falla cardiovascular y requiere de la administración de estos fármacos y que será sometido a un procedimiento anestésico-quirúrgico.

FÁRMACOS VASOPRESORES

Dopamina

La dopamina (3,4-dihidroxifeniletilamina) es una sustancia endógena y es precursor metabólico inmediato de norepinefrina y adrenalina. Clásicamente se han descrito sus efectos dependientes de la dosis, donde a una velocidad de infusión $\leq 2 \mu\text{g/kg/min}$, en base a peso ideal, produce vasodilatación renal por estimulación directa de los receptores post-sinápticos tipo 1 y pre-sinápticos tipo 2 en los lechos esplácnico y renal. A velocidades de infusión entre 2 y $5 \mu\text{g/kg/min}$ causan estimulación directa de los receptores β -adrenérgicos en el miocardio e inducen la liberación de norepinefrina de las neuronas simpáticas vasculares, resultando en incremento de la frecuencia cardíaca y gasto cardíaco. Las velocidades de infusión entre 5 y $15 \mu\text{g/kg/min}$ estimulan receptores β - y α -adre-

nérgicos, incrementando la frecuencia cardíaca y la vasoconstricción periférica⁽¹⁾.

La dopamina está indicada como tratamiento de primera línea en el choque séptico, o en cualquier estado donde se presente disminución de las resistencias vasculares periféricas⁽²⁾. La velocidad de infusión para conseguir estos efectos terapéuticos es entre 5 y $15 \mu\text{g/kg/min}$. Actualmente la dopamina no está recomendada a dosis bajas ($2 \mu\text{g/kg/min}$) como tratamiento para mejorar la función renal en los enfermos críticamente enfermos. En los enfermos con riesgo de falla renal aguda y administración de dopamina a dosis bajas comparadas con placebo no se ha demostrado mejoría en la función renal, estancia intrahospitalaria, necesidad de hemodiálisis y mortalidad⁽³⁾, mismos resultados que han arrojado dos grandes metaanálisis^(4,5).

Norepinefrina

Es un agonista potente de los receptores α -adrenérgicos, y tiene relativamente poca acción en los receptores β_2 -adrenérgicos. La norepinefrina incrementa las presiones sistólica y diastólica y, por lo general, la presión diferencial. El gasto cardíaco persiste sin cambios o está disminuido, y se incrementa la resistencia periférica sistémica. Se incrementa la resistencia vascular renal, esplácnica, hepática y del músculo estriado. Aumenta en grado importante el flujo coronario, sin embargo en enfermos con angina de Prinzmetal reduce el flujo coronario de manera significativa.

La norepinefrina está indicada, al igual que la dopamina, como agente de primera línea en el tratamiento del choque séptico y de los estados donde se presente disminución de las resistencias vasculares sistémicas⁽²⁾. A comparación de la dopamina, la norepinefrina disminuye los flujos esplácnico y hepático de manera significativa, sin embargo es más recomendada la infusión de norepinefrina sobre la dopami-

na en las variables graves de choque donde no se logra una estabilidad hemodinámica con la infusión de dopamina⁽⁶⁾.

La velocidad de infusión recomendada en casos de choque van desde 0.5 a 1.5 $\mu\text{g/kg/min}$ en infusión continua y titularse de acuerdo a la respuesta hemodinámica del enfermo.

Vasopresina

Es sintetizada en la neurohipófisis como pro-hormona en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. En condiciones fisiológicas la vasopresina es liberada en forma de pulsos dependiendo de estímulos osmóticos y no osmóticos. Los estados hiperosmolares son el principal estímulo para la liberación de vasopresina. Los estímulos no osmóticos comprenden los estados de hipotensión y disminución del volumen intravascular⁽⁷⁾.

La vasopresina actúa a través de tres diferentes receptores de proteína G denominados V_{1a} , V_{1b} y V_2 . El receptor V_{1a} se localiza en las células musculares lisas. Media la vasoconstricción a través de fosfolipasa C y liberación del calcio por la vía del fosoinositol. El receptor V_{1b} se localiza en hipófisis y media la producción de ACTH a través del sistema de proteína G e incremento del AMPc intracelular. El receptor V_2 se localiza en células del sistema colector tubular renal. Media la reabsorción de agua a través de adenilciclase e incremento del AMPc, lo que induce fosforilación de acuaporinas y formación de canales apicales de agua⁽⁸⁾.

En condiciones patológicas como es el caso del choque séptico, choque hipovolémico vasodilatado, parada cardíaca, choque postcirugía cardíaca, hipotensión refractaria en los enfermos bajo tratamiento con milrinona o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, se ha demostrado la deficiencia parcial o niveles inapropiados de vasopresina circulante. Bajo estas condiciones a pesar de las maniobras de reanimación como repleción de volumen, agentes vasopresores como la norepinefrina o inotrópicos como la dobutamina, no es posible revertir el estado de choque de los enfermos y se ha demostrado que la suplementación de vasopresina a través de infusiones intravenosas continuas mejora de manera significativa la evolución de los enfermos⁽⁹⁻¹¹⁾.

La dosis recomendada de vasopresina en los estados de choque son de 0.02 a 0.04 Unidades Internacionales/minuto en infusión continua. En los casos de parada cardíaca, la vasopresina está indicada como segundo agente terapéutico como opción diferente a la adrenalina.

Velocidades de infusión de vasopresina incrementa el riesgo de presentar efectos adversos relacionados con la potencia del fármaco como vasoconstrictor, dentro de estos efectos se encuentra la isquemia miocárdica, cutánea, esplácnica, insuficiencia hepática, hipertensión pulmonar y agregación plaquetaria⁽⁸⁾.

FÁRMACOS INOTRÓPICOS

Dobutamina

La dobutamina es un fármaco agonista β -adrenérgico que estimula a receptores β_1 y β_2 . A través de los receptores β_1 , activa la cascada de la guanina nucleótido a través de proteínas G. Produciéndose un incremento en la actividad de la adenilato ciclase y conversión del trifosfato de adenosina (ATP) a adenosina monofosfato cíclico (AMPc). El AMPc intracelular produce la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. El calcio es utilizado por las proteínas contráctiles incrementándose de esta manera el volumen latido. A nivel periférico la estimulación de los receptores β_2 causan vasodilatación y caída de la resistencia vascular periférica⁽¹⁾.

La velocidad de infusión para incrementar el gasto cardíaco es de 2.0 a 20 $\mu\text{g/kg/min}$. El inicio de acción es en los primeros dos minutos después de iniciada la infusión. Períodos de infusión mayores de 24 horas producen tolerancia farmacológica. Los efectos adversos de la administración de dobutamina incluyen taquicardia, especialmente en los enfermos con fibrilación auricular. Los enfermos bajo tratamiento concomitante de bloqueadores β -adrenérgicos no tienen respuesta farmacológica a la administración de dobutamina.

La dobutamina disminuye la presión de oclusión de la arteria pulmonar e incrementa el consumo miocárdico de oxígeno, efecto no deseado en aquellos enfermos que cursan con cardiopatía isquémica o que se encuentran en riesgo de desarrollarla⁽¹²⁾.

Milrinona

Pertenece al grupo de las biperidinas y actúa inhibiendo la fosfodiesterasa III. El AMPc producido a partir de la estimulación de los receptores β -adrenérgicos puede tener dos destinos: el que culmina con un incremento en la contractilidad cardíaca, y el otro consistente en la degradación del AMPc hacia 5-AMP, producida por la fosfodiesterasa III. La inhibición de esta enzima, protege el AMPc, favoreciendo su destino hacia el incremento en la contractilidad⁽¹³⁾.

Los efectos hemodinámicos de la milrinona, administrada en dosis de carga de 50 $\mu\text{g/kg}$, seguida de una infusión continua de 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$, consisten en reducciones significativas de la presión aórtica media y de las resistencias vasculares sistémicas en alrededor del 11%; la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se incrementa en alrededor de un 14%⁽¹³⁾.

Los estudios de investigación clínica han estado orientados al tratamiento del gasto bajo posterior a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea⁽¹⁴⁾.

Levosimendan

El levosimendan es un fármaco que tiene la propiedad de sensibilizar el calcio intracelular en el músculo cardíaco. La acción inotrópica positiva de este medicamento se debe a la unión, al dominio N-terminal de la troponina C cardíaca, estabilizándola y prolongando las propiedades contráctiles de esta molécula. El efecto inotrópico del levosimendan es más acentuado en condiciones donde existe incremento del calcio intracelular. Produce vasodilatación a través de la apertura de los canales ATP dependientes de potasio.

Diversos estudios han demostrado que el levosimendan en concentraciones altas inhibe selectivamente la fosfodiesterasa III y produce una acumulación del AMPc incrementando de esta manera las concentraciones de calcio intracelular y mayor efecto inotrópico positivo.

La vida media del levosimendan es de una hora. Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (97%) y es metabolizado por la microflora intestinal y por el hígado. Los productos metabólicos del levosimendan son el OR-1855 y el OR-1896, este último puede ser detectado en el plasma hasta 80 horas después de suspendida la infusión y tiene actividad farmacológica.

El levosimendan incrementa el gasto cardíaco y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. A comparación

de la dobutamina el levosimendan no incrementa el consumo de oxígeno miocárdico ni la presión de oclusión de la arteria pulmonar. El uso concomitante de bloqueadores β -adrenérgicos no interfiere con la farmacodinamia del levosimendan en comparación con dobutamina. El levosimendan incrementa el flujo sanguíneo coronario y tiene efectos cardioprotectores en los enfermos con infarto agudo al miocardio. En estudios recientes el levosimendan interfiere la acción de interleucinas pro-inflamatorias.

El levosimendan se administra en infusión continua a una velocidad de 0.1 a 0.2 $\mu\text{g/kg/min}$ para obtener los efectos terapéuticos deseados. En los estudios LIDO y SURVIVE donde se comparó la administración de levosimendan contra la dobutamina se obtuvieron mejores resultados en los enfermos del grupo de levosimendan para incrementar el gasto cardíaco, disminuir la presión de oclusión de la arteria pulmonar, aunque no se demostró de manera significativa una reducción de la mortalidad⁽¹⁵⁾.

El uso de fármacos vasopresores e inotrópicos en el período perioperatorio en aquellos enfermos con disfunción cardiovascular idealmente debe ser evaluado mediante herramientas diagnósticas invasivas o no invasivas, con el objetivo de medir de manera tangible las intervenciones terapéuticas que se realizan en este grupo de enfermos, que requieren de apoyo farmacológico y que serán sometidos a un procedimiento anestésico-quirúrgico.

REFERENCIAS

1. Bayram M, De Luca L, Massie B, Gheorghiadu M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:S47G-S58G.
2. Dellinger RP, Levy M, Carlet J, Bion J. Surviving sepsis campaign: International guidelines for the management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
3. Bellomo R, Chapman R, Finfer S. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 2000;356:2139-2143.
4. Friedrich J, Adhikari N, Herridge M, Beyene J. Meta-analysis: Low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005;142:510-524.
5. Kellum J, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001;29:1526-1531.
6. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is the best? *Crit Care Med* 2003;31:1659-1667.
7. Kam PC, Williams S, Yoong F. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anaesthesia* 2004;59:993-1001.
8. Carrillo ER, Carvajal RR. Vasopresina. Su aplicación en anestesiología. *Rev Mex Anest* 2004;27:157-166.
9. Argenziano M, Chen JM, Choudhri A. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:973-980.
10. Wenzel V, Ewy G, Linder K. Vasopressin and endothelin during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2000;28:233-235.
11. Morales D, Madigan J, Cullinane S. Reversal by vasopressin in the treatment of 50 patients with postcardiotomy vasodilatory shock. *Ann Thorac Surg* 2000;69:102-106.
12. Beanlands R, Bach D, Raylman R, Armstrong W, Wilson V. Acute effects of dobutamine on myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency measured using carbon-11 acetate kinetics in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1389-1398.
13. Pastelín HG. Farmacología de los agentes inotrópicos. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:S156-S162.
14. Pedemonte O. Nuevos inotropos. *Rev Col Anest* 1996;24:29-32.
15. Cavusoglu Y. The use of levosimendan in comparison and in combination with dobutamine in the treatment of decompensated heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:665-677.