

## Estudio comparativo con dosis bajas de dobutamina y dopamina en el manejo de la insuficiencia renal en el paciente crítico

Dra. Bernarda María Lara Gracia,\* Dr. Arturo Rosas Gómez,† Dr. Pedro Cervantes Ochoa‡

### RESUMEN

**Objetivo.** Comparar los cambios de la función renal durante infusiones de dosis bajas de dobutamina y dopamina en pacientes con sepsis abdominal y disfunción renal.

**Diseño.** Serie de casos, estudio prospectivo.

**Sitio.** UCI de un hospital general de Tijuana, México.

**Pacientes y métodos.** Veinticinco pacientes (edad media  $47 \pm 9$  años) con sepsis abdominal.

**Intervenciones.** Se administró secuencialmente infusiones de dobutamina y dopamina ( $3.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) por 72 horas en dos etapas.

**Mediciones y principales resultados.** Se midieron las variables hemodinámicas, diuresis horaria y depuración de creatinina de 24 horas (Dcr) durante las últimas 24 horas de cada infusión. La dobutamina incrementó la Dcr de  $54 \pm 12$  (valor basal) a  $60 \pm 11$  mL/min (primera etapa) y a  $66 \pm 11$  mL/min (segunda etapa);  $p < 0.001$ . La dopamina produjo una diuresis de  $80 \pm 15$  mL/h en la primera etapa y  $84 \pm 12$  mL/min en la segunda, comparada con los valores basales ( $37 \pm 7$  mL/min);  $p < 0.001$ . La dobutamina no modificó el volumen urinario en las dos etapas.

**Conclusión.** La dobutamina puede ser útil en el manejo de la disfunción renal de los pacientes críticos con sepsis abdominal.

**Palabras clave.** Dopamina, dobutamina, falla renal, pacientes críticos.

### SUMMARY

**Objective.** To compare the changes in renal function during infusions of low-dose dobutamine/dopamine in abdominal sepsis patients with kidney dysfunction.

**Design.** Case series, prospective study.

**Setting.** ICU of a general hospital of Tijuana, Mexico.

**Patients and methods.** Twenty five patients (mean age  $47 \pm 9$  years) with abdominal sepsis.

**Interventions.** Dobutamine and dopamine infusions ( $3.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) were sequentially administered over 72 hours in two stages.

**Measurements and main results.** Hemodynamic values, hourly diuresis and 24-hour creatinine clearance (Ccr) were measured during the last 24 hours of each infusion. Dobutamine increased Ccr from  $54 \pm 12$  (baseline value) to  $60 \pm 11$  mL/min (first stage) and  $66 \pm 11$  mL/min (second stage);  $p < 0.001$ . Dopamine produced a diuresis of  $80 \pm 15$  mL/h at the first stage and  $84 \pm 12$  mL/min at the second stage, compared with baseline value ( $37 \pm 7$  mL/min);  $p < 0.001$ . Dobutamine does not modified urine output at the two stages.

**Conclusion.** Dobutamine may be useful in the management of renal dysfunction in ICU patients with abdominal sepsis.

**Key words.** Dopamine, dobutamine, renal failure, ICU patients.

El paciente crítico tiene alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda<sup>1</sup> y la hipoxia puede jugar un papel muy importante en su patogénesis.<sup>2-4</sup> La búsqueda de nuevas técnicas para el tra-

tamiento de la insuficiencia renal en esta clase de enfermos ha favorecido el desarrollo de la investigación sobre la microcirculación del riñón y de la fisiopatología de la falla renal aguda.<sup>1-4</sup> El manejo de este problema requiere de estrategias que optimicen el flujo sanguíneo renal.<sup>3,5,6</sup> Se han realizado estudios experimentales con dosis bajas de inotrópicos como la dopamina, para prevenir y tratar la falla renal aguda.<sup>1</sup> Este fármaco tiene receptores específicos con propiedades agonistas dopaminérgicas a concentraciones plasmáticas bajas.<sup>7-9</sup> Desafortunadamente en más de 30 años de expe-

\* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital del Prado, Tijuana, Baja California Norte.

† Departamento de Informática del Hospital del Prado, Tijuana, Baja California Norte.

‡ Departamento de Cirugía del Hospital del Prado, Tijuana, Baja California Norte.

riencia con el uso de dopamina a dosis bajas, ningún estudio ha demostrado su eficacia en la mejora de la función renal.<sup>10,11</sup>

En un intento de obtener datos clínicos que puedan probar los efectos benéficos de esta sustancia realizamos el presente estudio, para evaluar los efectos sobre la función renal de la dopamina y otro fármaco que recientemente se ha utilizado en el tratamiento de la disfunción renal del paciente crítico: la dobutamina.

El objetivo de este trabajo es comparar los cambios en la función renal, así como los cambios hemodinámicos concomitantes, durante la infusión de estos inotrópicos en un grupo de pacientes críticos con sepsis abdominal.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, abierto y comparativo de 25 pacientes admitidos a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital del Prado de diciembre de 1995 hasta agosto de 1997.

El Comité Ético de nuestro hospital aprobó este estudio y se obtuvo el consentimiento del paciente y/o de su familiar responsable.

### Criterios de inclusión

1. Pacientes postoperados de laparotomía exploradora con sepsis abdominal comprobada por cultivo y que tenían factores de riesgo para el desarrollo de falla renal.
2. Catéter de flotación de Swan-Ganz y línea arterial sistémica instalados.
3. Depuración de creatinina basal > 30 mL/min.
4. Flujos urinarios mayores a 0.5 mL/kg/hora.

### Criterios de exclusión

1. Inestabilidad respiratoria y/o cardiovascular.
2. Oliguria (flujos urinarios < 0.5 mL/kg/hora)
3. Depuración de creatinina < 30 mL/kg/hora
4. Incremento de las variables hemodinámicas como gasto cardíaco (GC), índice cardíaco (IC) con el uso de los inotrópicos.

Las infusiones fueron administradas como medicamentos únicos a través del catéter de flotación (tipo Baxter) mediante bombas de infusión (Abbot Life Care Pump, modelo No. 4). El GC se determinó por termodilución y por triplicado con una computadora marca Baxter modelo Edwards.

Las determinaciones de las variables hemodinámicas calculadas se realizaron de acuerdo a parámetros establecidos internacionalmente. La creatinina se de-

terminó por el método de Jaffé y la depuración se calculó con la fórmula estándar utilizando las concentraciones de creatinina sérica y de orina colectada en las últimas 24 horas de la infusión del inotrópico en turno.

Después que se tomaron los parámetros basales se instaló la dobutamina por 72 horas; en las últimas 24 horas de la infusión se calculó la depuración de creatinina y se determinaron parámetros hemodinámicos (GC, IC, RVS) y trabajo por latido derecho e izquierdo. Posteriormente, se suspendió la infusión de dobutamina y se instaló la dopamina por 72 horas, efectuando en las últimas 24 horas la determinación de los mismos parámetros.

A continuación se reinstaló la dobutamina en una segunda fase por 72 horas previa suspensión de la dopamina, y se calcularon nuevamente las variables antes mencionadas. Al término de la segunda fase se administró otra vez la dopamina (suspendiendo una vez más la dobutamina) durante 72 horas y se midieron las variables en las últimas 24 horas de la infusión de esta sustancia de manera similar a como se hizo en las otras fases.

La comparación estadística se realizó con análisis de varianza en una computadora Pentium con Microsoft Excel 1996. Se consideró que había significancia estadística si  $p$  fuese < 0.01. Los valores se expresan en media  $\pm$  desviación estándar (DE), a menos que se indique lo contrario.

## RESULTADOS

Los datos demográficos se representan en el *cuadro I*. La mayoría de los pacientes era del sexo masculino, la edad promedio del grupo fue de  $47 \pm 9$  años,

**Cuadro I. Resultados demográficos (media  $\pm$  DE)**

Sexo	5 Mujeres 20 varones.
Edad, en años	47 $\pm$ 9
Escala de APACHE II, puntos	20 $\pm$ 5
Días de estancia	9 $\pm$ 4.8
Creatinina sérica, mg/dL	2.15 $\pm$ 0.42

Abreviaturas: APACHE = Evaluación Aguda Fisiológica y Crónica de Salud.

El grupo de pacientes estudiados tenía elevación de la creatinina sérica compatible con disfunción renal. Hubo predominio del sexo masculino, la edad media fue mayor a 40 años y la escala de APACHE mayor a 15 puntos.

escala de APACHE II  $20 \pm 5$ , estancia hospitalaria  $9 \pm 4.8$  días y creatinina sérica de  $2.15 \pm 0.42$  mg/dL. La mortalidad fue del 0 %. Una vez completada la investigación, se egresaron los pacientes de la UCI y se les hizo seguimiento posterior en hospitalización, donde continuaron con la infusión de dobutamina a  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ; el 50% de los pacientes recuperó su función renal *ad integrum*, comprobándose esto mediante la determinación de la depuración de creatinina en orina de 24 horas.

Las modalidades terapéuticas utilizadas están en el *cuadro II*. La dosis promedio de dopamina y dobutamina fue de  $3.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . No hubo cambios en

**Cuadro II. Modalidades terapéuticas**

Tratamiento	Número
Ventilación mecánica	15
Inotrópicos (digoxina)	7
Uso de aminoglucósidos (rangos terapéuticos)	12

La mayoría de los pacientes requirió soporte ventilatorio y siete pacientes fueron tratados con digoxina (nivel sérico 0.9-2 ng/dL). Los aminoglucósidos también se mantuvieron en rangos terapéuticos: amikacina 25-35  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , gentamicina 5-8  $\mu\text{g}/\text{dL}$  y kanamicina 8-25  $\mu\text{g}/\text{dL}$ .

los electrolitos, glucosa y/o en el estado del equilibrio ácido base. No se observaron modificaciones en la frecuencia cardíaca, índice cardíaco, resistencias vasculares sistémicas y en el trabajo por latido del ventrículo izquierdo (*cuadro III*). Ninguno de los pacientes mostró deterioro de la función renal. El índice de incremento de la depuración de creatinina con dobutamina fue de  $54 \pm 12$  mL/min a  $60$  mL/min en la primera fase ( $p < 0.001$ ) y de  $54 \pm 11$  mL/min a  $66 \pm 11$  en la segunda fase ( $p < 0.001$ ). Con la administración de dopamina se observó incremento de la diuresis de  $37 \pm 7$  a  $80 \pm 5$  mL/hora en la primera fase ( $p < 0.001$ ) y de  $37 \pm 10$  mL/hora a  $84 \pm 12$  mL/hora ( $p < 0.001$ ), en la segunda fase.

Se esquematiza en el *cuadro IV* la depuración de creatinina en 24 horas y los flujos urinarios en el *cuadro V*. No observamos efectos colaterales de la dopamina y dobutamina a las dosis empleadas en este trabajo.

## DISCUSIÓN

Un grupo de 25 pacientes con sepsis abdominal y disfunción renal, fue tratado con dobutamina y dopamina a dosis bajas, con el objeto de optimizar la función renal. Se observó que a pesar de que la dopamina produjo un aumento notable del volumen urinario, no incrementó la depuración de creatinina, una prueba que de manera práctica se ha utilizado desde hace muchos años en la evaluación de la función renal del paciente en estado crítico.<sup>4,6,7,13,14</sup> Por otra parte, la dobu-

**Cuadro III. Variables hemodinámicas con periodos de 72 horas (media  $\pm$  DE).**

Basal	Dobutamina (primera fase)	Dopamina	Dobutamina (segunda fase)	Dopamina	Valor de p
FC (latidos/min.)	$88 \pm 17$	$87 \pm 17$	$87 \pm 17$	$85 \pm 16$	$85 \pm 16$ NS
IC (L/min.)	$2.16 \pm 0.42$	$2.18 \pm 0.42$	$2.14 \pm 0.42$	$2.15 \pm 0.42$	$2.16 \pm 0.42$ NS
RVS (din/s/cm <sup>5</sup> )	$1224 \pm 239$	$1252 \pm 245$	$1150 \pm 225$	$1244 \pm 247$	$1234 \pm 241$ NS
TLVI (g/m <sup>2</sup> )	$76 \pm 14.96$	$77 \pm 15$	$78 \pm 15$	$78 \pm 15$	$79 \pm 15$ NS

Abreviaturas: FC = frecuencia cardíaca, IC = índice cardíaco, RVS = resistencias vasculares sistémicas, TLVI = trabajo por latido del ventrículo izquierdo.

Ninguna de las variables hemodinámicas se modificó con el uso de dobutamina y dopamina en las dos fases de este estudio.

**Cuadro IV. Depuración de creatinina en orina de 24 horas (mL/min). Media  $\pm$  DE.**

Basal	Dobutamina (primera fase)	Dopamina	Dobutamina (segunda fase)	Dopamina	Valor de p
54 $\pm$ 12	60 $\pm$ 11	54 $\pm$ 11	66 $\pm$ 11	54 $\pm$ 9	< 0.001 <sup>a</sup> , NS <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Basal vs. dobutamina<sup>b</sup> Basal vs. dopamina

La dobutamina a dosis promedio de 3.1  $\mu$ g/kg/min incrementó notablemente la depuración de creatinina, pero la dopamina no modificó este parámetro.

**Cuadro V. Diuresis mL/horas (media  $\pm$  DE).**

Basal	Dobutamina (primera fase)	Dopamina	Dobutamina (segunda fase)	Dopamina	Valor de p
37 $\pm$ 7	38 $\pm$ 7	80 $\pm$ 15	38 $\pm$ 7	84 $\pm$ 12	NS <sup>a</sup> , < 0.001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Basal vs. dobutamina<sup>b</sup> Basal vs. dopamina

La dopamina a dosis dopa produjo un aumento considerable de la diuresis; la dobutamina no tuvo influencia sobre el gasto urinario.

tamina aumentó significativamente la depuración de creatinina y no modificó la diuresis.

Los pacientes en estado crítico tienen a menudo alteraciones de la función renal de grado variable<sup>4-8</sup> y la dopamina a dosis bajas, por muchos años ha sido aceptada sin reservas como un medicamento útil en el manejo de este problema.<sup>1,3,7,8</sup> Se ha señalado que a dosis bajas, la dopamina produce vasodilatación renal, y a través de este mecanismo mejoría de la función renal.<sup>1,7,8</sup> Sin embargo, este probable efecto benéfico de la dopamina, se ha cuestionado últimamente debido a que no hay evidencias firmes que lo apoyen.<sup>13</sup> Al analizar los artículos que aseveran que la dopamina dilata los vasos del riñón y mejora la función renal, se han encontrado fallas metodológicas muy importantes (estudios retrospectivos, no controlados y abiertos, o monitoreo inadecuado de los efectos hemodinámicos sistémicos, etc.).<sup>13</sup> En este trabajo, de manera prospectiva se estableció una comparación entre un fármaco vasoactivo dopaminérgico (dopamina) y otro con propiedades agonistas  $\beta$ . Los pacientes incluidos tenían disfunción renal evidenciada a través de depuraciones de creatinina inferiores a 70 mL/min y creatinina sérica mayor 1.7 mg/dL. El incremento de la filtración glomerular (expresada a

través de la depuración de creatinina), cualquiera que sea el procedimiento para lograrlo, se justifica porque se acompaña de mejoría de las funciones tubulares y permite un manejo más liberal de los líquidos, electrolitos y componentes de la nutrición artificial.<sup>14,15</sup> Además los pacientes críticos con sepsis abdominal son muy susceptibles al desarrollo de falla renal aguda debido a que tienen múltiples factores de riesgo tales como el empleo de ventilación mecánica, inestabilidad cardiocirculatoria, edad avanzada, uso de fármacos y/o substancias potencialmente nefrotóxicas.<sup>2,4-8,15</sup> Considerando que el incremento de la depuración de creatinina con el empleo de dopamina a dosis bajas es controversial en la actualidad, en el presente trabajo se decidió el empleo de otro fármaco cuyo efecto inotrópico positivo ha sido bien probado y que recientemente se ha descrito como útil para el aumento de la depuración de creatinina en pacientes con riesgo de falla renal.<sup>13</sup>

Observamos un incremento importante de la diuresis con el empleo de dopamina (37 a 84 mL/min en promedio como ha sido descrito previamente),<sup>3,7,8,13</sup> pero no en la depuración de creatinina. Por otra parte la dobutamina aumentó de manera notable la depuración de creatinina en nuestro grupo de

pacientes (54 a 66 mL/min en promedio), comparable a lo descrito previamente por Duke (79 a 97 mL/min), sin que hubiera cambios hemodinámicos importantes. Esta mejoría de la función renal que no estuvo influenciada por cambios en el gasto cardiaco (no se modificó durante las diferentes fases de este estudio) es un indicio indirecto que la dobutamina puede tener un efecto propio sobre la circulación renal, probablemente a través de la vasodilatación de la médula renal como ya ha sido propuesto por otros autores,<sup>12</sup> si bien es cierto que otros investigadores han encontrado que la mejoría del filtrado glomerular coincide con un incremento del gasto cardiaco y de la presión arterial pulmonar.<sup>13</sup> Por otra parte, consideramos que los resultados de nuestro estudio no son definitivos y deben tomarse con cautela, debido a que el diseño del trabajo fue abierto y el número de pacientes es inferior a lo mínimo que ha sido propuesto por Duke (50 casos) para darle cierta validez.<sup>13</sup> Además sería conveniente que los efectos de la dobutamina se estudiaran en otras situaciones clínicas además de la sepsis abdominal y homogeneizar la muestra en edad, sexo, escala de APACHE e índice de intervenciones terapéuticas, debido que el paciente en estado crítico tiene múltiples variables que hacen difícil su evaluación, y debería establecerse una comparación con controles cuya función renal sea normal.

Concluimos que este estudio sugiere que la infusión de dobutamina a dosis bajas puede favorecer el incremento de la filtración glomerular (estimada a través de la depuración de creatinina endógena), en pacientes críticos con sepsis abdominal y disfunción renal, pero que se requiere efectuar estudios controlados con un número mayor de pacientes para validarlo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chatterjee K. Pharmacology of acute renal failure. En: Chatterjee K, editor. 1a. ed. *Dobutamine. A ten-year review*. New York: NCM Publishers 1989; 50-67.
2. Ratcliffe PJ, Endre ZH, Tange JD et al. Ischaemic acute renal failure. Why does it occur? *Nephron* 1989;52:1-5.
3. Goldberg LI. Dopamine clinical uses of an endogenous catecholamine. *N Engl J Med* 1974;291:707-710.
4. Cameron JSS. Acute renal failure in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1986;12:64-70.
5. Fisher MMCD, Raper RF. The optimisation of renal function in acute illness. *Med J Aust* 1988;149:546-552.
6. Corwin HL, Bonventre JV. Acute renal failure in the intensive care. Parte 1 y 2. *Intensive Care Med* 1988;14:10-16, 86-96.
7. Duke GJ, Bersten AD. Dopamine and renal salvage in the critically ill patient. *Anaesth Intensive Care* 1992;20:277-287.
8. Szerlip HM. Renal-dose dopamine and renal salvage in the intensive care. Parte 1 y 2. *Anaesth Intensive Care* 1992;18:10-16, 86-96.
9. Kaplan LA, Pesce AJ, editores. 1a. ed. *Clinical Chemistry: theory analysis and correlation*. St Louis: Mosby; 1984: 1247-1252.
10. Chatterjee K. *Dobutamine. A ten years review*. New York: NCM Publishers; 1989.
11. Bellomo R. Novel insights and therapies in acute renal failure. *New Hor* 1995;3:595-596.
12. Heyman SN, Fuchs M, Brezis M. The role of medullary ischemia in acute renal failure. *New Hor* 1995;3:597-607.
13. Duke GJ, Briedis JH, Weaver RA. Renal support in critically ill patients: Low-dose dopamine or low-dose dobutamine? *Crit Care Med* 1994;22:1915-1925.
14. Brown R, Babcock R, Talbert J et al. Renal function in critically ill postoperative patients: sequential assessment of creatinine osmolar and free water clearance. *Crit Care Med* 1980;8:68-72.
15. Rosenberg IK, Gupta SL, Lucas ChE et al. Renal insufficiency after trauma and sepsis. *Arch Surg* 1971;103:175-183.

Correspondencia:

Dra. Bernarda María Lara Gracia  
Guatemala # 12473, fraccionamiento El Paraíso, La Mesa, CP 22240, Tijuana, BC  
Tel 01 (66) 81-23-53