

Revista Mexicana de Anestesiología

Volumen **28**
Volume

Número **4**
Number

Octubre-Diciembre **2005**
October-December

Artículo:




Actualidades en inotrópicos

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Colegio Mexicano de Anestesiología, AC

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

Actualidades en inotrópicos

Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dr. Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga**

* Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX.

** Médico Especialista en Medicina Interna; Residente de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX.

Solicitud de sobretiros:

Académico Dr. Raul Carrillo Esper
Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central Sur de Alta especialidad de PEMEX.
Periférico sur 4121, Colonia Fuentes del Pedregal. Tlalpan D. F.

Recibido para publicación: 24-08-05

Aceptado para publicación: 10-10-05

RESUMEN

La falla cardíaca es un síndrome complejo secundario a activación inflamatoria y neurohumoral, inbalance autonómico y disfunción endotelial. Para manejar la disfunción cardíaca se han utilizado diversos fármacos con diferentes mecanismos de acción dirigidos a regularizar y potenciar la función contráctil, pero que no modifican la progresión de la enfermedad. El abordaje terapéutico actual además de optimizar el inotropismo por la activación de procesos moleculares de movimiento de calcio, se enfoca en la modulación de las señales que activan los procesos que controlan la remodelación cardíaca, como la fibrosis y la hipertrofia.

Palabras clave: Inotrópicos, levosimendan, milrinona, péptido natriurético, falla cardíaca.

SUMMARY

The heart failure is a secondary and complex syndrome, with activation inflammatory, neurohumoral, autonomous imbalance and endothelial dysfunction. The treatment the heart failure, diverse pharmacy they have been used with different mechanisms of action, directed to regularize and to potentialize the contractile function, but that they don't modify the progression of the illness. The current therapeutic boarding besides optimizing the inotropims for the activation of molecular processes of movement of calcium is focused in the modulation of the signs that activate the processes that control the heart remodeling, the fibrosis and the hypertrophy.

Key words: Inotropics, levosimendan, milrinona, natriuretic peptide, heart failure.

INTRODUCCIÓN

El aparato cardiovascular es el gran abastecedor de oxígeno y sustratos metabólicos a los tejidos; así también se encarga de transportar el dióxido de carbono y otros desechos metabólicos para su eliminación. Para cumplir este objetivo, la función de bomba del corazón debe ser íntegra y acoplarse a los requerimientos necesarios del organismo.

De allí que cuando esta bomba no cumple con sus objetivos, el sistema es insuficiente y desencadena una serie de modificaciones ultraestructurales que le permiten compensar esta pérdida⁽¹⁾. Esta falla cardíaca, resulta en un síndrome complejo causante de la activación de diversas vías

neurohormonales, como son: el sistema renina angiotensina aldosterona, el sistema simpático, el endotelio y diversas citocinas.

Esta pérdida de la función de bomba, abrió el campo al uso de fármacos dirigidos a regularizar y potencializar la función contráctil del corazón, todo esto, y actuando sobre diversos sitios de interacción neurohumoral, no obstante sin evitar la progresión de la enfermedad^(1,2).

Las terapéuticas modernas se han enfocado en la modulación de las señales que activan los procesos que controlan la remodelación cardíaca, como la fibrosis y la hipertrofia, sin embargo aún no se ha logrado influencia significativa sobre la mortalidad con tratamientos dirigi-

dos a estos puntos, ya que la mayor parte de los pacientes con este tratamiento se encuentran en fases tardías de la enfermedad^(3,4).

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS INOTRÓPICOS

Mecanismo inotrópico

El principio de acción de todos los inotrópicos es facilitar el aumento de la concentración de calcio intracitoplásmico, cada uno de ellos con su mecanismo particular, permiten el actuar a los iones de calcio e interactuar en la vía final con el complejo de troponina, lo que aumenta la fuerza de contracción; dependiendo del número de unidades de troponina C unidas al calcio y de la cantidad de calcio que bloquea la tropomiosina^(3,4).

Mecanismo de vasodilatación (inodilatador)

La acción vasodilatadora de los inotrópicos es mediada por la acción del AMPc, que estimula la acción de las bombas de Na⁺/K⁺ y Na⁺/Ca⁺⁺, que completa el citoplasma de sodio y calcio y facilita la relajación del músculo liso vascular^(3,4).

Mecanismo lusitrópico

El AMPc facilita la fosforilación de fosfolambano, provocando un rápido secuestro del calcio intracelular, retirándolo de sus sitios de unión a la tropomiosina y acortando la velocidad de contracción y aumentando el tiempo de relajación, lo que mejora la disfunción diastólica^(3,4) (Figura 1).

CLASIFICACIÓN DE LOS INOTRÓPICOS

Oliver y Shafer demostraron los efectos en la frecuencia y la potencia de contracción de corazones al ser expuestos a extractos de glándula suprarrenal, desde entonces se han desarrollado fármacos que intentan superar los efectos de las catecolaminas, sin estar exentos de efectos secundarios. Este incesante estudio de la contracción del miocardio ha llevado en los últimos años al desarrollo de nuevos fármacos que tratan de conservar la modulación de los efectos positivos sobre fibra miocárdica⁽¹⁻⁶⁾ (Cuadro I).

Desde las descripciones iniciales de los primeros inotrópicos, se han creado diferentes clasificaciones, intentando clasificarlos en un género especial según su mecanismo de acción y su efecto secundario sobre la función contráctil del músculo cardíaco.

En la actualidad es difícil establecer esta estricta separación; ya que muchos de ellos comparten mecanismos de acción, que si bien para unos no es el principal mecanismo, sí favorece o potencia la acción de las vías de interacción del calcio y el complejo de la troponina (Cuadro II).

Cuadro I. El inotrópico ideal.

- No tenga taquifilaxia
- Tenga acción prolongada
- No tenga efectos sobre la conducción cardíaca
- Tenga efecto vasodilatador
- Tenga efecto lusitrópico
- No interactúe con otros fármacos
- Conservar la célula miocárdica
- No tenga altos costos

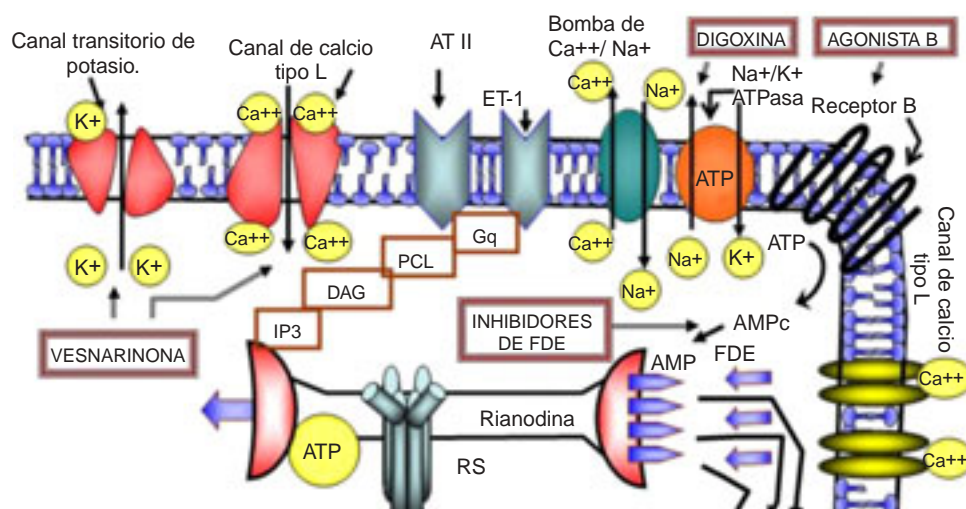


Figura 1. Mecanismo de acción de los inotrópicos.

DAG: Diacilglicerol; PCL: Fosfolipasa C; TnI, C, T; Troponinas I, T y C; AMP: Monofosfato cíclico de adenosina; ATP: Trifosfato de adenosina; K⁺: potasio; Ca⁺⁺: calcio; Na⁺: Sodio

Cuadro II. Clasificación de los inotrópicos según sitio de acción.

Grupo	Drogas
Catecolaminas	Adrenalina Dopexamina Noradrenalina Fenoldopan Isoproterenol Propilbutildopamina Xamotyerol Ibopamina Dobutamina
No catecolaminas	Efedrina Metaraminol Fenilifrina
Inhibidores de la fosfodiestera tipo III	Bipiridinas Amrinona Milrinona Imidazolonas Enoximona Piroximona
Sensibilizadores de calcio	Levosimendan Pimobendan Sulmazole Isomazole
Remodeladores	Inhibidores de la síntesis de colágeno IECAS Inhibidores de mieloperoxidasas Inhibidores de MPP Inhibidores de ET
Neuromoduladores	Péptido natriurético auricular Inhibidores de vasopeptidasas Inhibidores mixtos enzimáticos Inhibidores de ECA Inhibidores de ECE Inhibidores de EPN Agonistas de los receptores de endotelina Inhibidores de TNF Agonistas de los receptores de vasopresina Antagonistas de la aldosterona Bloqueadores de los receptores A1 de la adenosina y vasopresina
Otros tratamientos	Carnitina, hormona del crecimiento, l-tiroxina y nepicastat Terapia génica <ul style="list-style-type: none"> • Sobreexpresión de SERCA2a, NCX, receptores β2 y adenilato ciclasa • Inhibición de fosfolambano y βARK1 La anemia como diana terapéutica Terapéutica antiapoptótica

ANP: Péptido natriurético tipo A; ARA-II: Inhibidores de angiotensina II; ECA: Enzima convertidora de angiotensina; ECE: Enzima convertidora de endotelina; EPN; Endopeptidasa neutra; ET: Endotelina; MPP: Mieloproteinasas; TIMP: Inhibidores de las metaloproteinasas; TNF: Factor de necrosis tumoral. Modificado de Tamargo J Rev Esp Cardiol 2004;57:447-64.

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS INOTRÓPICOS RECIENTES

Sensibilizadores de calcio

Estos fármacos son de reciente introducción en el tratamiento de la falla cardíaca y principalmente en los eventos agudos, en los cuales han demostrado ser efectivos respecto a mejorar la función hemodinámica cardiovascular, no hay estudios con suficiente peso estadístico, se ha documentado que mejoran el riesgo de mortalidad a corto plazo. En estudios controlados con preparaciones vía oral, aún no hay conclusiones favorables sobre su efectividad en el tratamiento de la falla cardíaca crónica^(7-9,11,12,19).

Estos fármacos interactúan con el complejo de troponina, de menor intensidad también en el complejo de SERCA y en la fosforilación de fosfolambano. Algunos de ellos tienen efectos vasodilatadores que también son mediados por su pequeña acción sobre la inhibición de la fosfodiesterasa tipo III, capacidad que se está estudiando con buenos resultados en la cardiopatía isquémica asociada o no a la falla de bomba.

De acuerdo a su sitio predominante de acción en el complejo de troponina o en la vía de acción del calcio se han clasificado en tres tipos (Cuadro III).

LEVOSIMENDAN⁽¹⁻²⁰⁾

Características: Fármaco de reciente introducción derivado tipo piridazinonadinitrilo del simendan. Se le conoce como inodilatador por su capacidad de inotropismo y vasodilatación.

Mecanismo de acción: Está considerado como un calciosensibilizador, se fija al dominio N-terminal de la troponina C, lugar en donde se une al calcio facilitando el cambio en la conformación de esta proteína. Esto acelera la formación y el número de enlaces cruzados entre miosina y actina, por tanto la fuerza contráctil aumenta, sin retrasar la relajación ventricular, este es un mecanismo dependiente de calcio ya que el fármaco se disocia de la TnC durante la diástole permitiendo recaptura del mismo por el sistema SERCA¹⁻²⁰.

Además abre los canales de potasio sensibles a ATP en el músculo liso vascular tanto a nivel coronario como sistémico e inhibe de manera menos notable la acción de la fosfodiesterasa tipo III, que aumenta la disponibilidad del calcio en las uniones de TnC. En recientes publicaciones se ha descrito la capacidad inmunorreguladora, mediada por el bloqueo de la inhibición de la fosforilación del fosfolambano por el TNF, citosina involucrada en la cardiodepresión de los pacientes con falla cardíaca en sepsis⁽⁷⁻¹⁶⁾.

Propiedades: Presenta una farmacocinética lineal, lo que le hace tener una vida media corta de apenas 1 hora, tiene una distribución rápida y se fija a proteínas más del 80%. Su metabolismo es hepático y se elimina principalmente por vía renal. Se transforma en dos metabolitos, uno acetilado y otro no acetilado, los cuales alcanzan concentraciones máximas en 75-80 h, lo que le permite tener efectos hasta por 7 días. Actualmente el metabolito acetilado administrado vía oral ha presentado resultados preliminares buenos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Su capacidad vasodilatadora es debida a la inhibición de la endotelina-1 en el lecho vascular pulmonar, reduciendo significativamente la presión capilar pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares mejorando la hemodinámica ventricular derecha en aquellos pacientes con falla renal. Su eliminación del organismo puede ser hasta de 7 días o de 3 días en pacientes con función normal⁽¹⁻²⁰⁾.

Dosis: Se recomienda iniciar con una dosis de carga a 3-12 µg/kg/10 minutos, posteriormente a dosis de infusión continua de 0.05 µg/kg/min. Esta dosis deberá de individualizarse de acuerdo a la situación clínica así como a la respuesta del paciente. Es conveniente hacer notar que la

Cuadro III. Clasificación de los sensibilizadores de calcio.

Tipo de mecanismo de acción	Mecanismo principal		Mecanismos alternos	
	Tipo I TnC Tn-TM	Tipo II Tn-TM Actina	Tipo III Puentes cruzados de actina-miosina	
Proteína que afecta			No hay cambios	
Afinidad entre TnC-Ca ⁺⁺	Incrementa	No hay cambios	No hay cambios	
Regulador de calcio	Sí	Sí	No	
Inhiben fosfodiesterasa tipo III	+	++	++/-	
Nombre genérico	Pimobendan MCI-154	Levosimendan EMD 57033	EMD 57033 Org 30029 CGP 48506	

TnC: Troponina C, TM: Tropomiosina. Modificado de Endoh 2002.

velocidad de infusión puede ajustarse en períodos hasta de una hora, de esta manera se reducirá al mínimo el riesgo de hipotensión severa.

La duración mínima recomendada de la infusión es de 24 horas, con ajuste de dosis de acuerdo a la respuesta clínica, que en general se evalúa en la primera hora de iniciar la infusión, ajustando la velocidad a 0.05 µg/kg/min., si es excesiva o aumentando a 0.2 µg/kg/min., si la respuesta es deficiente⁽¹⁻²⁰⁾.

Indicaciones

En el ensayo LIDO⁽¹⁶⁾ (Levosimendan contra dobutamina), se incluyeron 202 pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada de bajo gasto, a quienes se les dividió en dos grupos; a uno de ellos se les administró la dosis recomendada de levosimendan en carga y posteriormente en infusión, al segundo grupo se le administró una infusión continua de dobutamina. En ambos grupos la infusión se realizó por 24 h.

Se evaluó la mejoría hemodinámica, la aparición de complicaciones, así como la mortalidad a los 30 y 180 días. Se demostró que con el uso de levosimendan hubo mejoría en los parámetros hemodinámicos, así como menos efectos colaterales y reducción de la mortalidad a los 30 y 180 días.

En el ensayo RUSLAN⁽²⁰⁾, se evaluaron 504 pacientes con infarto agudo del miocardio que desarrollaron insuficiencia cardíaca. En éste se administraron 4 dosis de levosimendan contra placebo en un período de 6 horas, posterior al cual se evaluaron sus efectos hemodinámicos, hipotensión, isquemia miocárdica, y muerte a las 6 y 24 horas después de la infusión. Se demostró que el levosimendan produjo una reducción significativa dosis dependiente en el riesgo de empeoramiento y muerte, tanto a las 6 como a las 24 horas. Después de 14 días del tratamiento se demostró que la mortalidad era menor (11.4% vs 19.6%) $p = 0.0029$. Demostró también que la infusión a dosis de 0.1-0.2 µg/kg/minutos era tolerada sin ninguna complicación en pacientes con falla ventricular izquierda⁽¹⁻²⁰⁾.

En recientes ensayos clínicos como ELEVATION, REVIVE y SURVIVE se compara la eficacia de levosimendan contra placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca secundaria a cardiopatía isquémica, evaluando la mortalidad a 180 días, así como sus efectos adversos y tolerabilidad; mostrando en los resultados preliminares que el levosimendan es bien tolerado y efectivo en reducir las complicaciones y mejorar la sobrevida en pacientes con falla cardíaca aguda y crónica descompensada en las primeras 24 horas y 180 días del tratamiento⁽¹⁻²⁰⁾.

Efectos colaterales: Sus principales efectos secundarios son consecuencia de sus efectos sistémicos sobre la vasodilatación, siendo estas dosis dependientes. Los más frecuentes son náuseas, hipotensión, taquicardia, o extrasistolia. En el

Cuadro IV. Frecuencia de efectos adversos por el uso de levosimendan en ensayos clínicos controlados.

Reacción adversa	Levosimendan (920)	Placebo (256)	Dobutamina (130)
Cefaleas	7.4%	1.6%	5.4%
Hipotensión	6.5%	2.3%	3.8%
Náuseas	3%	1.2%	3.1%
Taquicardia	2.3%	12%	3.1%
Dolor en el punto de inyección	2.0%	2.3%	1.5%
Muerte (súbita o no)	3.5%	5.5%	14.6%

Tomado de ensayos clínicos de LIDO y RUSLAN.

ensayo LIDO⁽¹⁶⁾ la incidencia de efectos adversos graves fue menor que con la administración de dobutamina. En el ensayo RUSLAN⁽²⁰⁾ la mayor incidencia de efectos adversos sólo se presentó con las dosis más altas de levosimendan. La incidencia global de reacciones adversas es de 6.8% con la administración de levosimendan contra 18.4% de los pacientes que recibieron placebo o bien dobutamina¹⁻²⁰ (Cuadro IV).

Precauciones: Deberá tenerse cuidado con la administración en casos de miocardiopatía hipertrófica, con obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo. Utilizar con precaución en casos de insuficiencia renal y hepática grave y disminución de volumen no corregido así como aquellos pacientes que manifiesten taquicardias supraventriculares con conducción aberrante, ya que su administración en altas dosis (dosis dependiente), se acompaña de aumento de la frecuencia cardíaca de 2 a 5 latidos por minuto así como prolongación del QT hasta de 5 milisegundos.

En pacientes embarazadas sólo deberá utilizarse cuando el beneficio sea mayor que los riesgos, así como de requerirse durante el periodo de lactancia, ésta deberá de suspenderse hasta el momento de eliminación total del fármaco⁽¹⁻²⁰⁾.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

MILRINONA⁽²¹⁻²⁹⁾

Características: Es un potente inhibidor de la enzima fosfodiesterasa III, con estructura derivada de la biperidina, con efectos inotrópico positivo y vasodilatador.

Mecanismo de acción: Inhibe selectiva y competitivamente la isoenzima intracelular fosfodiesterasa III, incrementando los niveles intracelulares del segundo mensajero, AMPc.

El aumento de la concentración intracelular de AMPc permite el aumento de la fuerza contráctil del miocardio, vasodilatación arteriovenosa y estimulación del grado de relajación miocárdico. Mejora el rendimiento hemodinámico.

co de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, incrementando significativamente el índice cardíaco y disminuyendo las resistencias vasculares sistémica y pulmonar, sin modificar el consumo miocárdico de oxígeno. Otros efectos mediados por la inhibición de la fosfodiesterasa son la cronotropía y dromotropía positivas (por estimulación de la conducción auriculoventricular), así como relajación del músculo liso de vías respiratorias. También se han sugerido acciones inmunomoduladoras en adultos sometidos a circulación extracorpórea con la administración perioperatoria de bajas dosis por mejoría de la perfusión esplácnica y disminución de la endotoxemia⁽²¹⁻²⁹⁾.

Propiedades: El grado de unión a proteínas plasmáticas es aproximado del 70%; se metaboliza escasamente mediante oxidación y glucorinación hepáticas y se excreta en un 80-85% en forma inalterada por vía renal, con una semivida de eliminación de 1-3 horas. Es bastante bien tolerado en infusiones de corta duración. Sólo se dispone de un ensayo clínico que compare directamente la eficacia clínica de amrinona y milrinona, que demuestra que ambos inhibidores de la fosfodiesterasa poseen características hemodinámicas similares. Aumenta rápidamente el índice cardíaco y disminuye la resistencia vascular sistémica y pulmonar. Sólo difieren en sus efectos sobre la presión sanguínea ya que la amrinona incrementa ligera pero significativamente la presión arterial media mientras que milrinona no la modifica⁽²¹⁻²⁹⁾.

Dosis: La terapia debe iniciarse con una dosis de carga, seguida de una infusión continua. Dosis de carga: 50 μ /kg; administrada lentamente en 10 minutos, dosis de mantenimiento de 0.375 a 0.75 μ /kg/min. Esta velocidad de infusión debe ser ajustada de acuerdo a la respuesta hemodinámica y clínica del paciente y no exceder la dosis máxima diaria de 1.13 m/kg.

Los efectos máximos de la milrinona se observan desde los 15 minutos de comenzar la infusión, por lo que se deberá tener precaución en la administración de la carga inicial, ya que la reducción rápida de las resistencias vasculares en un paciente con déficit de volumen conlleva el riesgo de hipotensión severa.

La presencia de falla renal aumenta significativamente la vida media de eliminación de la milrinona, sin embargo la dosis de carga no es afectada, pero puede ser necesario reducir la velocidad de la infusión de acuerdo con la depuración de creatinina⁽²¹⁻²⁹⁾.

- 5 ml/min. velocidad de infusión: 0.20 μ g/kg/min.
- 10 ml/min: 0.23 μ g/kg/min.
- 20 ml/min: 0.28 μ g/kg/min.
- 30 ml/min: 0.33 μ g/kg/min.
- 40 ml/min: 0.38 μ g/kg/min.
- 50 ml/min: 0.43 μ g/kg/min.

Indicaciones: Tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca congestiva grave, excepto luego de un infarto de miocardio y choque cardiogénico por falla de bomba.

La mayoría de los estudios controlados han orientado su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca de bajo gasto posterior a cirugía cardíaca que se sometieron a circulación extracorpórea. Puede ser beneficiosa en dosis bajas, por infusiones cortas (puente) en aquellos pacientes que serán sometidos a trasplante cardíaco.

En el European Milrinone Multicenter Trial Group⁽²⁶⁾ se estudiaron los efectos de esta droga en los pacientes postquirúrgicos de cirugía cardíaca, encontrando que aumentaba rápidamente el índice cardíaco, y disminuye significativamente la presión capilar pulmonar, con mínimos efectos secundarios. Resultados comprobados posteriormente por el Milrinone Dobutamine Study Group quienes compararon el uso de milrinona contra dobutamina en pacientes con IAM, demostrando que la milrinona aumenta significativamente el índice cardíaco y la fracción de eyección, también con mínimos efectos colaterales⁽²¹⁻²⁹⁾.

La administración de milrinona por vía oral se acompaña de mayor mortalidad, sin mejoría de las condiciones clínicas, demostrado por el estudio PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation), el cual tuvo que ser suspendido por la alta mortalidad en los pacientes que tomaban milrinona en comparación con los pacientes que tomaban placebo⁽²¹⁻²⁹⁾.

Efectos colaterales: Los ensayos clínicos Fase II y III demostraron efectos secundarios menores con la administración intravenosa dosis dependiente; corroborado por Feneck y col., en 99 pacientes que recibieron milrinona se reportó sólo 19% de eventos de arritmia leve, sin repercusión hemodinámica y que no requirieron tratamiento especial, y sólo dos pacientes de los 99 manifestaron taquiarritmias severas que revertieron con el tratamiento convencional y la suspensión de la infusión.

En los ensayos clínicos realizados con milrinona contra placebo o dobutamina se han reportado efectos cardiovasculares como latidos ectópicos ventriculares 8.5%, taquicardia ventricular autolimitada 2.8%, taquicardia ventricular mantenida 1% y fibrilación ventricular 0.2%.

Las arritmias con riesgo vital se asociaron a menudo con ciertos factores subyacentes tales como arritmias preexistentes, trastornos electrolíticos, niveles anormales de digoxina e inserción de catéter. En un 3.8% de los pacientes en tratamiento con milrinona se informó de arritmias supraventriculares. Otras reacciones adversas cardiovasculares incluyeron hipotensión 2.9% y angina 1.2%⁽²¹⁻²⁹⁾. Las cefaleas, generalmente de severidad leve a moderada, han sido reportadas en 2.9% de los pacientes que reciben milrinona. Otras reacciones adversas que han sido reportadas incluyen hipocalemia 0.6%; temblor 0.4% y trombocitopenia 0.4%.

Precauciones: No hay estudios adecuados y bien controlados sobre su uso en mujeres embarazadas, por lo que la milrinona deberá ser indicada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica los riesgos. Así también no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. No se han observado efectos relacionados con la edad, en la incidencia de reacciones adversas. Los estudios farmacocinéticos controlados no han mostrado efectos relacionados con la edad en términos de la distribución y eliminación del medicamento, no obstante lo anterior, en algunos casos podría ser necesario el ajuste de la dosis por disfunción renal del envejecimiento.

No se ha observado sospecha de interacción con los siguientes fármacos: digoxina, dobutamina, dopamina, lidocaína, quinidina, procainamida, hidralacina, prazosín, isosorbide, nitroglicerina, clortalidona, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, captopril, heparina, warfarina, diazepam, insulina y suplementos de potasio⁽²¹⁻²⁹⁾.

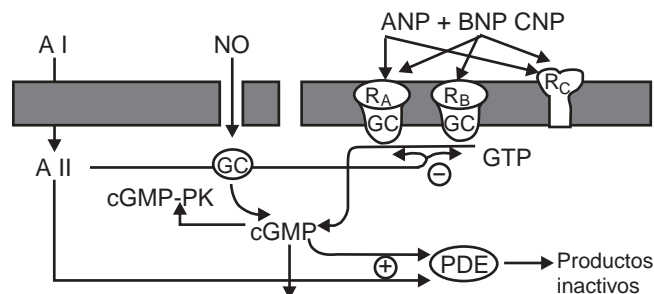
PEPTIDO NATRIURÉTICO

Características: Desempeñan un importante papel en la regulación de la presión arterial y del volumen extracelular. Se han descrito 3 péptidos que se sintetizan y liberan en respuesta a la distensión auricular, al aumento de la presión y del volumen ventricular y laceración endotelial. Más recientemente, se han descrito otros 2 péptidos, la urodilatina, una forma renal y el dendroapsis, un péptido de 38 aminoácidos aislado de la mamba verde (*Dendroapsis angusticeps*), que se libera en la aurícula en respuesta a estímulos no muy bien conocidos. Estos péptidos actúan sobre 3 tipos de receptores específicos denominados A, B y C⁽³⁰⁻⁴¹⁾.

Mecanismo de acción: La interacción con los receptores C conlleva la internalización del péptido y su degradación en el citoplasma. Por el contrario, la interacción con los receptores A y B estimula la actividad de la guanilatociclasa y aumenta los valores celulares GMPc. Como consecuencia, producen vasodilatación arteriovenosa sistémica y coronaria, inhiben el tono simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona y ejercen acciones antiproliferativas sobre las células musculares cardíacas y lisas vasculares.

En los riñones, los péptidos natriuréticos producen un aumento del flujo sanguíneo renal, diuresis y natriuresis. Producen vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y vasoconstricción de la eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular y la fracción de filtración incluso en pacientes con insuficiencia renal aguda y oliguria. En los túbulos, inhiben la reabsorción de Na y agua producida por la angiotensina II⁽³⁰⁻⁴¹⁾ (Figura 2).

Propiedades: Los péptidos natriuréticos auriculares presentan una corta semivida, ya que son rápidamente degradados por la endopeptidasa neutra y por los receptores C. En



Vasodilatación, natriuresis, inhibición de la liberación de renina y endotelina-1. acciones antimitogénicas

A I/II: Angiotensina I y II; NO: Óxido nítrico; ANP: Péptido natriurético tipo A; BNP: Péptido natriurético tipo B; CNP: Péptido natriurético tipo C; GC: Guanilatociclasa; PDE: Fosfodiesterasa; R a, b, c: Receptores a, b y c. Modificado de Tamargo. *Monocordio* 2003;IV:154-163.

Figura 2. Mecanismos de acción de los péptidos natriuréticos.

pacientes con insuficiencia cardíaca aumentan los valores de endopeptidasa y la densidad de los receptores C, mientras que la de los receptores A y B disminuye.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, el incremento de los valores plasmáticos del péptido natriurético tipo B es útil para predecir la mortalidad del paciente y puede servir como marcador de la disfunción ventricular y de la eficacia del tratamiento médico.

Se han estudiado diferentes opciones para incrementar la actividad de los péptidos natriuréticos con posible utilidad clínica en la insuficiencia cardíaca desde la administración directa de péptido natriurético (nesiritida); la inhibición de la endopeptidasa, enzima que inactiva los péptidos natriuréticos, así como la administración de inhibidores simultáneos de la endopeptidasa neutra y de la enzima de conversión de la angiotensina, también como inhibidores de la vasopectidasa.

La investigación con inhibidores de la endopeptidasa ha sido suspendida debido a sus efectos secundarios. En el momento actual, sólo continúa la investigación clínica con nesiritida⁽³⁰⁻⁴¹⁾ (Cuadro V).

Nesiritida: Es el péptido natriurético tipo B obtenido mediante tecnología recombinante. Por vía intravenosa sus efectos aparecen a los 15 minutos y persisten durante 3 h. La nesiritida se biotransforma a través de la endopeptidasa neutra, que le permite una vida media de aproximadamente 20 minutos, si bien sus efectos biológicos persisten durante 4 horas. No es necesario reajustar la dosis en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, la respuesta disminuye en pacientes con ascitis, quienes presentan una menor respuesta a la nesiritida, por lo que en ellos es necesario aumentar la dosis.

Cuadro V. Propiedades de los péptidos natriuréticos.

Tipos A y B	Vasodilatación arteriovenosa
	Diuresis y natriuresis: aumentan el flujo renal y la velocidad de filtración glomerular e inhiben el transporte de Na
	Inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona
	Disminuyen la secreción de renina por la mácula densa
	Inhiben la secreción de aldosterona
Tipo C	Inhiben el tono simpático
	Inhiben el crecimiento y proliferación de células musculares lisas vasculares y endoteliales
	Vasodilatación
	Mínima natriuresis
	Disminuye los niveles de aldosterona
	Inhibe el crecimiento y proliferación de células musculares lisas vasculares y endoteliales

En el estudio PRECEDENT (Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or Natreacor), se compararon frente a placebo los efectos de la infusión continua de nesiritida. La nesiritida produjo una mejoría rápida y significativa en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, con fracción de eyección $FE \leq 35\%$ a las 6 y 24 horas de su administración, el grupo tratado con nesiritida presentaba una mayor reducción de la presión capilar pulmonar y de las resistencias vasculares periféricas, así como un mayor aumento del índice cardíaco, a comparación del grupo tratado con placebo⁽³⁰⁻⁴¹⁾.

En el estudio VMAC (Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure)⁽⁴¹⁾ se compararon los efectos de la nesiritida, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguidos de 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ durante 3 horas, con los de la nitroglicerina y el placebo. El estudio se realizó en 489 pacientes > 65 años con insuficiencia cardíaca descompensada. Al cabo de 3 y 24 horas, la nesiritida era más efectiva que la nitroglicerina y el placebo para reducir la presión capilar pulmonar. No se observaron diferencias en la mortalidad a los 7 días y a los 6 meses en pacientes tratados con nesiritida o nitroglicerina.

La incidencia de reacciones adversas era menor en el grupo de nesiritida; las cefaleas eran más frecuentes con la nitroglicerina (20%) que con la nesiritida (4%) y, aunque no había diferencia en los cuadros de hipotensión arterial, la duración de ésta era mayor con la administración de nesiritida.

En un estudio comparativo frente a dobutamina, la nesiritida no agravaba la taquicardia ventricular preexistente ni aumentaba la frecuencia de la extrasistolia ventricular.

En la actualidad se están estudiando nuevos péptidos obtenidos por tecnología recombinante, como la anaritida y la vasonatrida. La anaritida produce vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular en pacientes con insuficiencia renal aguda y oliguria⁽³⁰⁻⁴¹⁾.

Dosis: Bolo de 0.25-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, seguido de una infusión de 0.015-0.06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$. Durante no más de 48 horas.

Indicaciones: Insuficiencia cardíaca descompensada.

Efectos colaterales: La nesiritida es bien tolerada. En el Nesoritide Study Group la reacción adversa más frecuente fue la hipotensión sintomática, con duración hasta de 2 horas. La frecuencia cardíaca aumenta ligeramente pero sin evidencia de que aumente la frecuencia de arritmias malignas.

Precauciones: La nesiritida está contraindicada en pacientes con hipotensión arterial, presión arterial sistólica < 90 mmHg, choque cardiogénico, miocardiopatía obstructiva, estenosis aórtica grave, pericarditis constrictiva, estenosis valvular, taponamiento pericárdico o con baja presión de llenado ventricular o insuficiencia hepática o renal grave⁽³⁰⁻⁴¹⁾.

CONCLUSIONES

La insuficiencia cardíaca congestiva es una de las principales causas de morbimortalidad cardiovascular y tal vez la primera causa de hospitalizaciones en pacientes de edad avanzada. Es tal su impacto que probablemente con el aumento del nivel de desarrollo social su prevalencia aumente hasta alcanzar proporciones epidémicas.

En la actualidad se han descubierto nuevos mecanismos de regulación implicados en la fisiopatología de la falla cardíaca, tanto de la estructura y el metabolismo cardíacos, así como en la cinética del calcio, que representan nuevos blancos terapéuticos de potencial interés.

Aun con el desarrollo de nuevos fármacos que actúan en diferentes sitios de acción y que tiene menos efectos secundarios; el cambio en las altas tasas de mortalidad no se ha visto reducido significativamente en tratamientos a largo plazo.

Desafortunadamente la mayoría de los estudios clínicos que avalan el uso de estos fármacos, son estudios que a corto plazo son efectivos, pero que a largo plazo y con la administración prolongada no son efectivos para disminuir la morbimortalidad, y más aún siguen sin demostrar ser eficaces en la administración vía enteral, que sería lo ideal en el tratamiento de los pacientes ambulatorios y en el retiro de infusiones para aquellos pacientes con descompensación aguda.

En nuestro medio podemos ya contar con sensibilizadores de calcio, como el levosimendan, que en experiencia personal de los autores han demostrado ser efectivos para el tratamiento de pacientes con falla cardíaca izquierda y derecha, así como en aquellos pacientes con depresión miocár-

dica secundaria a sepsis severa, con menor frecuencia de efectos colaterales y bien tolerados en todos los pacientes.

No obstante, el alto costo de este fármaco es limitante para su uso habitual en las unidades de Terapia Intensiva

del país, por lo que probablemente durante un largo tiempo sigamos recurriendo al uso de la dobutamina y la digoxina como los inotrópicos de primer uso y no de primera elección.

REFERENCIAS

1. Karman B. The pathophysiology of advances heart failure. *Am Heart J* 1998;135:S216-230.
2. Gary SF. Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001;110:S7A.
3. Pedemonte SF. Nuevos inotrópicos. *Rev Col Anest* 1996;24:29-32.
4. Endoh M. Mechanism of action of novel cardiotoxic agents. *J Cardiovas Pharmacol* 2002;40:323-338.
5. Mercadier JJ. Altered Sarcoplasmic reticulum Ca⁺⁺-ATPase gene expression in the human ventricle during and-stage heart failure. *J Clin Invest* 1990;85:305.
6. Brittsma AG. Phospholamban and cardiac contractile function. *J Moll Cell Cardiol* 2000;32:2131-9.
7. Figgitt DP. Levosimendan. *Drugs* 2001;61:613-627.
8. Lehtonen LA. Levosimendan: A promising agent for the treatment of hospitalized patients with decompensated heart failure. *Curr Cardiol Res* 2002;2:233-243.
9. Lehtonen LA. Levosimendan: Un calcio sensibilizante parenteral con efectos vasodilatadores adicionales. *Expert Opin Investing Drugs* 2001;10:955-971.
10. Haikala H. Cardiac Troponin C as a target protein a for a novel calcium sensitizing drug, levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1859-66.
11. Levijoki J. Futher evidence for the cardiac troponin C mediated calcium sensitization by levosimendan structure-respons and binding analysis with analog of levosimendan. *J Mol Cell Cardiol* 2002;32:479-91.
12. Anders O. Effect of levosimendan a novel inotropics calcium sensitizing drugs in experimental septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:2185-2193.
13. Parissis JT. Effects of levosimendan on circulating proinflammatory mediators in patients with decompensated advances heart failure. *Am J Cardiol* 2002;93:124-139.
14. Ronco JJ. Anti-Inflammatory Effects of inotropics drugs in the treatment of septic Shock: Another Piece to de Puzzle. *Crit Care Med* 2001;29:1837-1838.
15. Frishman HW. Advances in positive Inotropic Therapy: Levosimendan. *Crit care Med* 2003;31:167-75.
16. Follath F. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamina in severe low-output heart failure. (The LIDO Study). *Lancet* 2002;360:1996-202.
17. Moiseyev VS. 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;23:1422-1432.
18. Nieminen MS; et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll cardiol* 2002;36:1903-12.
19. Lilleberg J. Dose-range study of a new calcium sensitizer, levosimendan in patients with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:S1 63-9.
20. Hosenpud JD, et al. For the oral Levosimendan Study Group: Levosimendan a novel myofilament calcium sensitizer allows weaning of parental inotropics therapy in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;11:78-85.
21. Lawrence B, et al. Pharmacodynamics effects of milrinone with are without a bolus loading infusion. *Am Heart J* 2000;141:e6.
22. Colucci WS. Myocardial and vascular actions of milrinone. *Eur Heart J*. 1989;10:SC32-8.
23. Givertz MM, et al. Effects of bolus milrinone on hemodynamic variable and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction. A rapid tests for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1775-80.
24. Parker M, et al. Effects of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study. *N Engl J Med* 1991;325:1468-75.
25. Feneck RO. Effects of variable dose milrinone in patients with low cardiac output after cardiac surgery. *Am Heart J* 1991;121:1995-99.
26. Karlsberg RP, et al. Comparative efficacy of short-term intravenous infusions of milrinone and dobutamine in acute congestive heart failure following acute myocardial infarction. Milrinone-Dobutamine Study Group. *Clin Cardiol* 1996;19:21-30.
27. Lobato EB. Effects of milrinone versus epinephrine on grafted mammary artery flow after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2000;14:9-11.
28. Loh E, et al. A randomized multicenter study comparing the efficacy and safety of intravenous milrinone and intravenous nitroglycerin in patients with advances heart failure. *J Cardiac Fail* 2001;7:114-21.
29. Silver MA. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbation of Chronic Heart Failure (OPTIME_CHF) Investigators. *JAMA* 2002;287:1541-7.
30. Levin EL. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321-8.
31. Rubattu S, et al. The atrial natriuretic peptide: a changing view. *J Hyper* 2001;19:1923-31.
32. Sagnella GA. Atrial natriuretic peptide mimetic and vasopeptidase inhibitors. *Cardiovasc Res* 2001;51:416-26.
33. Boomsma F, et al. Plams A and B type natriuretic peptides: Physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res* 2001;51:442-9.
34. Nicholl MG. The natriuretic peptide in heart failure. *J Intern Med* 1994;235:515-26.
35. Davison NC, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996;77:828-3.
36. Yoshimura M. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84:1581-8.
37. Holmes SJ, et al. renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:91-96.
38. Lubien E, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105:595-601.
39. Colucci WS, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2002;343:246-53.
40. Mills RM, et al. National Study Group Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:155-62.
41. Publication Committee for the VMAC Investigators: intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated heart failure a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-40.