



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

PRESENTA

Lucía Guadalupe Zepeda Montúfar

TERCER SEMESTRE EN LA LICENCIATURA DE MEDICINA HUMANA

TEMA: "Fármacos ionotrópicos y vasoactivos".

ACTIVIDAD: Resumen

ASIGNATURA: Farmacología

UNIDAD III

CATEDRÁTICO: Alfredo López López

TUXTLA GUTIÉRREZ; CHIAPAS A 09 DE NOVIEMBRE DEL 2020

“Fármacos inotrópicos y vasoactivos”.

Los agentes vasopresores e inotrópicos son utilizados para el manejo de los **diferentes tipos de choque**. Aunque su seguridad no ha sido estudiada durante el embarazo, su uso puede ser una intervención necesaria **para mantener con vida una complicación grave, como la sepsis, la cardiomiopatía posparto, el edema agudo de pulmón, entre otros**. Por ello, su implementación se ha extendido al manejo de la paciente crítica obstétrica.

Los agentes inotrópicos se utilizan para el aumento de la contractilidad cardíaca, logrando el incremento del índice cardíaco; **el uso de vasopresores** se administra para el aumento del tono vascular y de la presión arterial media (PAM).

Estos agentes son utilizados en la paciente críticamente enferma con falla hemodinámica grave que ocasiona que la perfusión tisular no sea suficiente para mantener el requerimiento metabólico celular. Su administración necesita una vena de gran calibre o vía central.

Catecolaminas: Desde el descubrimiento de la adrenalina, un grupo de catecolaminas endógenas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) y sintéticas (dobutamina, isoprenalina, fenilefrina) han sido estudiadas. Las catecolaminas median su mecanismo de acción cardiovascular a través de receptores dopaminérgicos, predominantemente α_1 , β_1 , β_2 . La densidad y proporción de estos receptores modula la respuesta fisiológica de inotrópicos y vasopresores en los tejidos. Los receptores β_1 se encuentran predominantemente en el miocardio y su estimulación resulta en el aumento de la contractilidad miocárdica a través del Ca^{2+} mediando la facilitación del complejo de actina-miosina y su unión con la troponina C; además aumenta su cronicidad a través de la activación de canales de Ca^{2+} .¹ La estimulación de los receptores β_2 en las células de músculo liso vascular por un mecanismo intracelular diferente en el que el aumento del consumo de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico y vasodilatación.

La activación de los receptores α_1 en las células del músculo liso vascular ocasionan la contracción y el aumento de la resistencia vascular periférica. La estimulación de

los receptores dopaminérgicos (D1 y D2) en los riñones y la vasculatura esplácnica ocasiona vasodilatación renal y mesentérica. La respuesta de varios agentes vasopresores e inotrópicos se encuentra modificada por los cambios del reflejo autonómico que se desarrollan a los cambios de presión sanguínea y al efecto de la hipoxia, la acidosis en la afinidad de la unión a receptor.

Simpaticomiméticos: Los fármacos simpaticomiméticos de acción cardiovascular se agrupan desde el punto de vista químico en:

Catecolaminas endógenas

Dopamina (Arritmias) es una catecolamina endógena, cuando se administra de manera terapéutica, actúa en receptores dopaminérgicos y adrenérgicos, que llevan a una respuesta cardiovascular compleja. Actúa principalmente en receptores D1 a nivel renal, mesentérico, cerebral y coronario, resultando en una vasodilatación selectiva; esta dosis, anteriormente llamada dosis renal, ha sido objeto de controversia y no se utiliza en la actualidad.

La dopamina estimula los receptores β_1 aumentando el gasto cardiaco (GC), sobre todo al aumentar el volumen latido con un efecto variable en la frecuencia cardiaca. A una dosis más alta, el efecto predominante de la dopamina es la estimulación de receptores α_1 -adrenérgicos y produce vasoconstricción con aumento de las resistencias vasculares sistémicas (RVS). La suma de estos efectos ocasiona el aumento de la PAM.

Adrenalina (Arritmias, isquemia cardiaca, paro cardiorrespiratorio): también conocida como *epinefrina*, es un potente agonista de receptores α , β_1 , β_2 . Presentes en la musculatura lisa vascular y cardiaca. Sin embargo, el efecto α -adrenérgico predomina a dosis altas; los efectos β -adrenérgico son más pronunciados a dosis bajas. Las dosis bajas de adrenalina aumentan el gasto cardiaco por mediación de los efectos cronotrópico e inotrópico del receptor β_1 , mientras que la vasoconstricción dada por el receptor α es mediada por la vasodilatación producida por el receptor β_2 . El resultado es un aumento en el gasto cardiaco con una disminución de las RVP y un efecto variable en la PAM.³

Sin embargo, al elevar la dosis, predomina la vasoconstricción mediada por receptores α , aumentando las RVS además del gasto cardiaco. Las presiones arteriales y venosas incrementan por vasoconstricción pulmonar directa y el flujo sanguíneo pulmonar, mejorando la postcarga del VD. Se ha demostrado que con la administración de adrenalina puede elevarse la concentración de lactato en infecciones graves,⁴ así como un aumento del consumo de oxígeno⁵. La elevación del lactato tiene importancia clínica porque es utilizado como marcador de hipoperfusión tisular. No obstante, el aumento en el lactato sérico asociado a adrenalina no está relacionado con la lesión.⁶

Noradrenalina (Arritmias, bradicardia, isquemia por digitales) también llamada *norepinefrina*, es una agonista de receptor α -adrenérgico con una muy modesta actividad agonista β , por lo que se encuentra etiquetado como un vasopresor puro,⁷ pero ha demostrado efectos en la contractilidad en la enfermedad crítica.⁸ Principalmente aumenta la presión sistólica, diastólica y de pulso con un impacto mínimo en el GC. Tiene un efecto cronotrópico mínimo, lo que lo hace el vasopresor de elección cuando no se quiere estimular el aumento la FC. El flujo coronario se mantiene debido al efecto vasoconstrictor⁹.

Dada su escasa actividad sobre el receptor adrenérgico de la vasculatura cerebral, puede ser utilizada de manera segura para mantener la presión de perfusión cerebral sin comprometer el flujo sanguíneo. Es actualmente el fármaco de elección para el choque séptico, debido a haber demostrado menor efecto arritmogénico que la dopamina.

Catecolaminas sintéticas

Isoprenalina (Arritmias, isquemia cardiaca) Es un estimulante de receptores β potente, relativamente selectivo. Tiene un alto efecto cronotrópico e inotrópico, con un gran efecto vasodilatador periférico. Su efecto estimulador en el volumen latido tiene su contrapeso por la caída de las RVS, que ocasiona que su efecto en el GC sea neutral.

Dobutamina (Taquicardia, arritmias, isquemia): es un análogo sintético de la dopamina, se usa con una proporción de 3:1 a los receptores β_1 , β_2 respectivamente. Debido a su potente actividad, β_1 es un potente inotrópico con una actividad cronotrópica débil. Su unión al músculo liso vascular da como resultado un agonismo del receptor α_1 con un antagonismo y estimulación que lleva en la red vascular a un antagonismo y una estimulación β_2 , resultando en una vasodilatación leve, particularmente con dosis bajas ($\leq 5 \mu\text{g/kg/min}$) la dosis de $15 \mu\text{g/kg/min}$ aumenta la contractilidad cardiaca sin afectar de manera significativa la resistencia periférica, esto por los efectos vasoconstrictores α_1 y la vasodilatación mediada por receptores β_2 . La vasoconstricción domina progresivamente con tasas de perfusión elevadas.¹⁰ La dobutamina aumenta de manera significativa el consumo miocárdico de oxígeno.

Simpaticomiméticos no catecolaminicos

Dopexamina: Agonista adrenérgico no selectivo, que activa receptores $\text{d}\alpha^1$ y b^2 principalmente. Provoca vasodilatación periférica aumentando el flujo renal y el gasto cardiaco sin aumentar el consumo miocárdico de oxígeno.

Fenilefrina (Bradicardia refleja, vasoconstricción visceral y periférica severa, necrosis tisular con extravasación): la fenilefrina es un agonista de receptores α_1 potente con ninguna afinidad por receptores β . Se utiliza principalmente para corrección de hipotensión severa repentina, no tiene efectos directos en la frecuencia cardiaca, aunque puede inducir un significativo reflejo mediado por barorreceptores después de alteraciones en la PAM.

Inhibidores de la fosfodiesterasa III (IPD): 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. 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).

Amrinona y la milrinona: son drogas no adrenérgicas con propiedades vasodilatadoras e inotrópicas similares a la dobutamina, pero con menor incidencia reportada de arritmias. Los IPD son utilizados para pacientes con función cardiaca alterada y falla cardiaca refractaria a tratamiento médico, pero sus propiedades vasodilatadoras limitan su uso en pacientes con hipotensión. Estos agentes funcionan al inhibir el consumo del AMPc en las células musculares vascular y cardiaca, resultando en un aumento de la contractilidad cardiaca con dilatación vascular periférica. La amrinona no se utiliza más por su efecto colateral: la trombocitopenia. La milrinona es el IPD de más uso. En su forma parenteral tiene una vida media de 2 a 4 horas, más larga que cualquier otro medicamento inotrópico.

Prostaglandinas

- **La prostaglandina E1:** es un fármaco imprescindible en el manejo de recién nacido afectado de cardiopatía congénita.
- **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:

- **Receptores V1:** están localizados en el músculo liso vascular.
- **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 situación, sus concentraciones plasmáticas están disminuidas y además existe una hipersensibilidad a sus efectos presores. 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.

Sensibilizadores al calcio

Levosimendán: Aumentan la unión del calcio a las proteínas contráctiles y activan los canales de ATP sensitivos a K^+ . La unión de calcio dependiente a proteínas contráctiles aumenta la contractilidad cardiaca sin aumentar la concentración de calcio intracelular. La apertura de los canales de K^+ lleva a una vasodilatación arterial y venosa. La combinación de un aumento en la contractilidad y la vasodilatación es particularmente benéfica en pacientes con falla cardiaca aguda y crónica.

Vasopresores e inotrópicos durante el embarazo

Los estudios murinos sugieren que los medicamentos como **dobutamina, norepinefrina y epinefrina afectan el flujo sanguíneo uterino. El uso de medicamentos α -adrenérgicos como la fenilefrina y la norepinefrina ocasionan vasoconstricción uterina** y debe evitarse su uso en la paciente grávida tanto como sea posible. **La efedrina que tiene propiedades agonistas α y β , aumentan el flujo sanguíneo uterino y la presión arterial materna**, por lo que debe ser el medicamento de elección para el tratamiento de la hipotensión en la mujer embarazada.

Es prudente usar la **fenilefrina y dopamina como primera elección cuando sea necesario, y posteriormente considerar el uso de norepinefrina o epinefrina como tercera o cuarta línea de tratamiento.**

En el caso de los **inotrópicos, la dobutamina** es un agente de clase B, basado en estudios animales y exposición humana. **La milrinona** es un medicamento clase C que no tiene estudios clínicos en humanos, pero un pequeño estudio en animales demostró que atraviesa la barrera placentaria sin efectos adversos fetales. Ambos inotrópicos pueden ser opciones terapéuticas si existe indicación clínica.

El levosimendán es un medicamento que no ha sido aprobado para su uso en Estados Unidos, no existe experiencia con su uso en mujeres embarazadas por lo que no está indicado en este tipo de pacientes hasta que exista evidencia significativa en ensayos clínicos aleatorizados; no hay pruebas en humanos o en modelos murinos.

Puntos importantes a considerar

- ✚ 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.
- ✚ **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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ✚ Marik PE. Low-dose dopamine: a systematic review. Intensive Care Med. 2002;28:877-83.
- ✚ <https://www.asieslamedicina.org.mx/terapia-con-vasoactivos-e-inotropicos-en-medicina-critica-obstetrica/>
- ✚ Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. Intensive Care Med. 2004;30:1276-91.