



Universidad del Sureste
Campus Tuxtla Gutiérrez
“Inotrópicos y Vasoactivos”
Farmacología I
Dr. Alfredo López
Br. Merida Ortiz Viridiana
Estudiante de Medicina
3er Semestre

11 de noviembre de 2020, Tuxtla Gutiérrez Chiapas

INOTRÓPICOS Y VASOACTIVOS

Las indicaciones clínicas para el uso de agentes inotrópicos están principalmente dirigidas a mejorar la hemodinamia de los pacientes con falla cardíaca aguda o crónica.

En la práctica clínica, las catecolaminas y los inhibidores de la fosfodiesterasa (IFD) son los agentes inotrópicos no glucósidos más frecuentemente usados, aunque nuevos agentes con diferentes mecanismos de acción están siendo evaluados en estudios clínicos. Según la clasificación de Feldman, dichos agentes pueden ser agrupados de acuerdo con su mecanismo de acción.

Tabla 1	CLASIFICACIÓN DE FELDMAN PARA LOS AGENTES INOTRÓPICOS
Clase I:.	agentes que incrementan adenosina monofosfato cíclico intracelular (cAMP) (agonistas β -adrenérgicos, inhibidores de la fosfodiesterasa)
Clase II:.	agentes que afectan los iones, bombas y canales del sarcolema (digoxina)
Clase III:.	agentes que modulan los mecanismos de calcio intracelular ya sea por liberación del calcio del retículo sarcoplásmico o por incremento de la sensibilización de las proteínas contráctiles al calcio
Clase IV:.	agentes que tienen múltiples mecanismos de acción Pimobendan Vesnarinone

Glucósidos digitálicos

Son agentes inotrópicos de la clase II que inhiben la bomba sodio-potasio, incrementando el calcio intracelular.

Simpaticomiméticos

Los efectos farmacodinámicos de los agentes simpaticomiméticos están mediados a través de su interacción con los receptores adrenérgicos.

- Los agonistas β -adrenérgicos estimulan los receptores β -adrenérgicos Gs localizados en la membrana celular por activación de la adenilciclase, la cual a su vez favorece la síntesis de un segundo mensajero intracelular: adenosina-monofosfato-cíclico (cAMP). El c-AMP activa la proteína cinasa dependiente de c-AMP, facilitando la fosforilación de muchas proteínas celulares, como las de los canales de calcio, el fosfolamban en el retículo sarcoplásmico y la troponina I. El aumento de la contractibilidad y la relajación miocárdica están mediados por estos procesos bioquímicos.
- Los dos tipos de receptores adrenérgicos, α_1 y α_2 , tienen diferentes mecanismos de activación y diferentes efectos fisiológicos y cada uno tiene

varias subclases que han sido identificadas: $\alpha 1$ ($\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1C$) y $\alpha 2$ ($\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$). La activación de los receptores $\alpha 1$ está asociada con un incremento en la contractilidad y vasoconstricción secundaria a un aumento en la concentración de calcio en el citosol sin ningún cambio en la actividad de la adenilciclase o en la concentración de c-AMP. La estimulación de los adreno-receptores $\alpha 1$ puede estar asociada con la activación de los canales de calcio y la inhibición de los canales de potasio. Los sistemas de intercambio hidrógeno-sodio y calcio-sodio son también influenciados por la activación de los receptores $\alpha 1$, los cuales contribuyen al incremento de la tensión del músculo liso vascular y del estado contráctil del miocardio. La activación de los receptores $\alpha 2$ está asociada con la inhibición de la adenilciclase y la disminución de los niveles intracelulares de c-AMP. Los agonistas de los receptores $\alpha 2$ causan agregación plaquetaria por una disminución en el nivel de c-AMP plaquetario y no parecen ejercer ningún efecto sobre la contractilidad miocárdica o en las funciones vasculares del músculo liso.

- La activación de los dos subtipos de receptores de dopamina, DA1 y DA2 produce diferentes efectos farmacológicos. Los receptores DA1 están localizados post-sinápticamente, y su activación se asocia con vasodilatación de los lechos vasculares renal, mesentérico, cerebral y vascular coronario. La activación de los receptores DA2, de localización presináptica inhibe la liberación de norepinefrina. Los receptores DA2 también están presentes en el centro de la náusea y vómito, y en el lóbulo anterior de la hipófisis donde disminuyen la liberación de prolactina. La activación de los receptores DA2 inhibe además la secreción de aldosterona mediada por angiotensina II.

Agentes simpaticomiméticos (catecolaminas)

Son usados clínicamente en el tratamiento de la hipotensión y el estado de bajo gasto. Los agentes frecuentemente usados son: dobutamina, dopamina, norepinefrina, epinefrina y neosinefrina.

- **Dobutamina**

Es un potente agonista del receptor $\beta 1$, que también posee propiedades agonistas $\beta 2$ y α . Los efectos hemodinámicos de la dobutamina (dosis usual 2.5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) se caracterizan por un incremento en el gasto cardíaco y el volumen latido, junto con una reducción en la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media. Existe también un discreto incremento en la frecuencia cardíaca. Con dosis superiores de dobutamina que excedan los 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, la excesiva taquicardia y marcada caída en la resistencia vascular sistémica permiten el desarrollo de hipotensión. Los efectos usuales de la dobutamina en la

hemodinamia coronaria son el incremento en la demanda de oxígeno miocárdico secundario a un incremento en la contractilidad y la frecuencia cardíaca.

Las indicaciones habituales para la administración intravenosa de dobutamina son la falla cardíaca secundaria a infarto agudo del miocardio, cirugía cardíaca, el choque cardiogénico y el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la falla cardíaca crónica. La dobutamina es usada frecuentemente en el tratamiento del bajo gasto cardíaco secundario a infarto del miocardio complicado.

- Dopamina

Principalmente en el manejo de la hipotensión, para lo cual se requieren dosis vasoactivas (5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Las dosis intermedias (3-7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) son usadas cuando el objetivo primario es el incremento en la contractilidad. En el choque cardiogénico dosis intermedias o altas son usualmente necesarias para mejorar la contractilidad y la resistencia vascular sistémica y mantener una adecuada presión arterial. Bajas dosis de dopamina (0.5-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) son usadas para mejorar la función renal en pacientes con falla renal y oliguria primaria o secundaria, ya que su propiedad vasodilatadora renal le confiere acciones natriuréticas y renoprotectoras.

Otros agentes

La dopexamina, un análogo de acción corta de la dopamina, ejerce su efecto a través de la activación de los receptores DA1 y β_2 . La dopexamina causa reducción de las presiones capilar pulmonar y auricular derecha, así como incremento en el gasto cardíaco.

La norepinefrina (dosis usuales 2-8 $\mu\text{g}/\text{min}$), un agonista de receptores α , con una débil acción sobre los receptores β , es usado principalmente para corregir la hipotensión en pacientes con choque cardiogénico o séptico que no responden a dopamina. Su acción agonista α es la responsable del incremento en la resistencia vascular sistémica que se traduce clínicamente como incremento en la presión arterial.

La epinefrina incrementa la presión arterial, la frecuencia, el gasto cardíaco y es usada frecuentemente en pacientes que han sido llevados a cirugía. Esta relativa eficacia comparada con otros simpaticomiméticos no ha sido adecuadamente valorada. La epinefrina usada principalmente durante la resucitación cardíaca se asocia a un incremento en la presión de perfusión ventricular izquierda. Tiene un efecto mixto β_1 y β_2 y α con dosis altas, lo cual es muy importante en el paro cardíaco porque contrarresta el efecto vasodilatador β_2 . La dosis inodilatadora es 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Isoproterenol

Es un agonista no selectivo de los receptores β , raras veces usado en la práctica clínica, excepto para el incremento en la frecuencia cardíaca como indicación aislada, como en sobredosis por betabloqueadores. El isoproterenol es un potente arritmogénico por lo que frecuentemente induce arritmias ventriculares.

Inhibidores de la fosfodiesterasa (IFD)

Aumentan la contractilidad miocárdica por incremento del cAMP intracelular, lo que resulta en la inhibición de la degradación de la enzima fosfodiesterasa III. Agentes como el amrinone (dosis bolo 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, mantenimiento 2.5- 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), uno de los primeros IFD usados, demostró mejoría en la función diastólica y sistólica, así como de los mecanismos energéticos del miocardio.

El milrinone (dosis de impregnación 50- 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$, mantenimiento 0.375-0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), un más potente IFD, cuando es administrado en forma intravenosa produce un marcado beneficio en la respuesta hemodinámica de los pacientes con falla cardíaca. Los efectos hemodinámicos de este agente están caracterizados por una sustancial disminución en las presiones pulmonar, venosa-pulmonar y auricular, así como por un importante incremento en el volumen latido y en el gasto cardíaco.

Enoximone, otro IFD ha sido evaluado en pacientes con falla cardíaca. Adicional a su efecto primario inotrópico positivo y vasodilatador, produce un marcado incremento del índice cardíaco, volumen latido, e índice de trabajo ventricular, con una significativa disminución en la presión capilar y arterial pulmonar.

Sensibilizadores del calcio

Los sensibilizadores del calcio modulan los procesos contráctiles a diferentes niveles (favoreciendo la unión de calcio a la troponina C, bien sea directamente o incrementando los niveles funcionales del calcio en la sístole temprana (pimobendan) y modulando la formación de puentes cruzados cinéticos. Los efectos hemodinámicos del pimobendan oral se caracterizan por un significativo incremento en el índice cardíaco y volumen latido, así como una reducción en la presión capilar pulmonar, resistencia vascular sistémica, un incremento en la capacidad de ejercicio, clase funcional, calidad de vida y consumo de oxígeno.

Vesnarinone, un derivado sintético, ejerce su efecto inotrópico positivo a través de múltiples mecanismos (agente inotrópico tipo IV). La disminución en el tiempo de intercambio de la corriente de potasio y el incremento en el tiempo en la apertura de los canales de sodio, asociado con inhibición de la fosfodiesterasa tipo III, Vesnarinone atenúa también la producción de citoquinas pro-inflamatorias,

incluyendo factor de necrosis tumoral e interleukina-6. En pacientes con falla cardíaca, esta terapia ha sido asociada con mejoría hemodinámica y en la capacidad de ejercicio.