

# Fármacos inotrópicos y vasoactivos

## **Fármacos inotrópicos**

Los inotrópicos corresponden a un grupo de fármacos que se caracterizan por aumentar la fuerza contráctil del corazón e incrementar el volumen minuto por distintos mecanismos. Si bien su utilización se asocia con una mejoría de los parámetros hemodinámicos, esto no ha podido traducirse en una mejora de la sobrevida. Se debe diferenciar entre lo que significa un fármaco inotrópico y lo que significa un fármaco vasopresor en relación con el sitio de acción: Fármaco inotrópico: actúa fundamentalmente sobre las propiedades cardíacas. Fármaco vasopresor: actúa sobre todo a nivel periférico. Es necesario un objetivo claro que debería utilizarse en todas las unidades críticas: diagnóstico correcto, indicación correcta y administración de la dosis más baja con la que se logre el objetivo terapéutico.

## **Fármaco vasoactivo**

El término fármaco vasoactivo (FVA) se emplea para aquella sustancia con propiedades inotrópicas o vasomotoras. La mayoría de los FVA tradicionales, especialmente los adrenérgicos, tienen ambas propiedades, dado que no son selectivos de un único receptor. El objetivo de estos fármacos es restablecer la presión arterial, el gasto cardíaco y, en definitiva, la perfusión tisular y la oxigenación.

## **Clasificación de los inotrópicos y los vasopresores:**

- Los fármacos cuyo mecanismo de acción consiste en el aumento del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) tras la estimulación de la adenilciclasa ligada al receptor betaadrenérgico se denominan simpaticomiméticos, dentro de los cuales se incluyen las catecolaminas. Los fármacos simpaticomiméticos de acción cardiovascular se agrupan desde el punto de vista químico en: a) catecolaminas endógenas, como la dopamina, la adrenalina y la noradrenalina; b) catecolaminas sintéticas, como la isoprenalina y la dobutamina, y c) simpaticomiméticos no catecolamínicos, como la dopexamina.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa III. 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.
- Sensibilizadores de los canales del calcio. El levosimendán es un nuevo fármaco que pertenece a la familia de los sensibilizadores al calcio. Su actividad inotropa positiva está mediada por un cambio conformacional de la troponina C que la hace más sensible a los cambios en la concentración intracelular de calcio. De este modo, dado que no incrementa la concentración intracelular de calcio, sino la sensibilidad de la troponina C a él, es capaz de inducir un incremento de la contractilidad miocárdica sin aumentar el consumo miocárdico de oxígeno.

- Prostaglandinas. La prostaglandina E1 es un fármaco imprescindible en el manejo de recién nacido afectado de cardiopatía congénita. Su empleo para mantener el conducto arterioso permeable es crucial para la estabilización preoperatoria de los niños afectados de cardiopatías en las que la circulación sistémica o la pulmonar son dependientes de la permeabilidad del ductus.
- Agonistas de la vasopresina. La vasopresina 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.

## ***Vías de señalización***

### **Clásicas:**

1. Inhibidores de la bomba sodio-potasio ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ) ATPasa. A este grupo pertenece la digoxina que, al inhibir la bomba  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPasa del sarcolema, disminuye el gradiente transmembrana de  $\text{Na}^+$ , con lo que disminuye la actividad del intercambiador  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$  y aumenta las concentraciones intracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$  como resultado.
2. Activación de la vía de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC)- proteincinasa A. Es el mecanismo de acción de los fármacos que actúan a través de la estimulación betaadrenérgica o de los inhibidores de la fosfodiesterasa. Los fármacos betaadrenérgicos actúan aumentando la producción de AMPC, con lo que se genera sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$ . El efecto betaadrenérgico es inotrópico y cronotrópico positivo; Los fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa aumentan la concentración de AMPC por inhibición de la fosfodiesterasa III, lo que impide su degradación.
3. Activación de la vía fosfolipasa C-inositol trifosfato. Es la vía utilizada por los fármacos vasoconstrictores, tanto alfaadrenérgicos como por la vasopresina y su análogo sintético, la terlipresina. Los efectos alfaadrenérgicos incrementan el tono vascular y si el fármaco es altamente selectivo, puede disminuir el GC y el flujo sanguíneo regional, sobre todo del lecho esplácnico, cutáneo y renal por su propio efecto vasoconstrictor.

### **Nuevas vías de señalización**

1. Sensibilizadores del  $\text{Ca}^{2+}$ . A este grupo pertenece el levosimendán. Este fármaco se une al dominio N-terminal de la troponina C en el aparato contráctil y mejora la sensibilidad y estabiliza el complejo  $\text{Ca}^{2+}$ -troponina C. Mejora el inotropismo y el lusitropismo sin cambios en la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ . Posee otras propiedades, como vasodilatación sistémica y coronaria a través de la apertura de canales de potasio dependientes del trifosfato de adenosina (ATP). A altas concentraciones, puede inhibir la actividad de la fosfodiesterasa III.

2. Inhibidores de la bomba  $\text{Na}^+ -\text{K}^+$  ATPasa y activación de SERCA2a. A este grupo en estudio pertenece la istaroxima, que inhibe la bomba  $\text{Na}^+ -\text{K}^+ -\text{ATPasa}$ , con lo que se incrementa la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en la sístole y aumenta la contractilidad cardíaca.
3. Activadores de la miosina cardíaca. A este grupo en investigación pertenece el omecamtiv mecabil. Realiza su acción uniéndose en el dominio catalítico S1 de la miosina, acelerando la tasa de transición de la miosina de un estado débil a una unión intensa y duradera con la actina, lo que activa más puentes transversales por unidad de tiempo y aumenta así la contractilidad cardíaca sin aumentar la presión ventricular ni el  $\text{Ca}^{2+}$ .
4. Modulación de proteínas que manejan el  $\text{Ca}^{2+}$ . De este grupo en estudio, tienen interés las proteínas SERCA2a, los receptores de rianodina, el fosfolambán y determinadas fosfatasa, entre otras. El objetivo es restablecer el ciclo de captación de  $\text{Ca}^{2+}$  en el RS.

### ***Fármacos vasoactivos aprobados en la práctica clínica***

Inotrópicos: Digoxina. A pesar de su efecto inotrópico, no está claro el mecanismo por el cual mejora los síntomas de IC, ya que también posee efectos neurohormonales y electrofisiológicos. Su actividad se traduce en un incremento del índice cardíaco y la fracción de eyección y una disminución de la presión capilar pulmonar.

Inodilatadores: **Dobutamina**. Es una catecolamina sintética; tiene un efecto agonista directo en los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  adrenérgicos. Fármaco inotrópico y cronotrópico positivo, reduce la presión de llenado del ventrículo izquierdo. El efecto neto resultante consiste en un incremento del GC con disminución de las resistencias periféricas con o sin reducción de la PA. **Isoprotenerol**. Catecolamina estructuralmente similar a la adrenalina, pero con un grupo isopropil amina que le proporciona la afinidad para los receptores  $\beta$ , con efecto inotrópico y, sobre todo, cronotrópico positivo. Está indicado para determinadas bradiarritmias; por su efecto de vasodilatación, su actividad  $\beta_2$  limita su uso en caso de bradicardia que curse con hipotensión. **Milrinona**. Fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa III. Causa un incremento del GC y vasodilatación sistémica y pulmonar y reduce las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. No produce el fenómeno de regulación a la baja, por lo que no crea tolerancia. **Levosimendán**. A pesar de evitar los efectos adversos de la vía del AMPc y de multitud de estudios realizados, su uso es todavía controvertido.

Vasoconstrictores con efecto inotrópico (inopresores): **Noradrenalina**. Pertenece al grupo de catecolaminas endógenas, liberada por las neuronas simpáticas. Actúa en receptores  $\alpha_1$  y  $\beta_1$ ; la acción  $\alpha_1$  es más intensa, por lo que su efecto se traduce en una potente vasoconstricción y un escaso efecto inotrópico y cronotrópico positivo. En el shock cardiogénico, la noradrenalina se considera el vasopresor de elección. En el shock

séptico, la noradrenalina es también el vasopresor de elección. **Adrenalina**. Catecolamina endógena. Potente acción  $\beta_1$  y moderada  $\beta_2$  y  $\alpha_1$ . A dosis bajas, predomina el efecto beta con incremento del GC y efectos variables en la PA. A dosis altas, el efecto alfa es el que predomina. Puede producir hiperglucemia, arritmias y vasoconstricción esplácnica. **Dopamina**. Neurotransmisor endógeno, precursor inmediato de la noradrenalina. No se recomienda la dopamina en el shock séptico y solo se considera en casos muy seleccionados como una alternativa a la noradrenalina. **Efedrina**. Fármaco similar a la adrenalina, con menos potencia. Libera noradrenalina endógena. Se usa en anestesiología.

Otros vasoconstrictores: **Fenilefrina**. Agonista alfaadrenérgico puro. Puede disminuir el volumen de eyección por incremento de la poscarga, por lo que es un fármaco prácticamente sin interés para el paciente cardiaco agudo. Su uso queda reservado a cuando la noradrenalina está contraindicada por arritmias o cuando otras terapias no han sido efectivas. En el shock séptico, queda reservada solo para determinadas situaciones, cuando con noradrenalina se producen arritmias graves, en situaciones de alto GC y PA persistentemente baja o cuando la combinación de un vasopresor o inotropo con dosis bajas de vasopresina no consigue una PAM adecuada. **Vasopresina**. Hormona peptídica producida por el hipotálamo, pero almacenada y secretada por la glándula hipófisis. No presenta una acción específica, ya que se puede unir a 3 receptores con vías de señalización diferentes. **Terlipresina**. Análogo de la vasopresina. A diferencia de esta, aumenta el consumo de oxígeno y disminuye el GC. Este fármaco se ha utilizado con éxito como terapia de rescate en pacientes con shock séptico resistentes a las catecolaminas, sin añadir complicaciones.